

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДОКСОРУБІЦИН «ЕБЕВЕ»
(DOXORUBICIN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: doxorubicin;

1 мл концентрату містить 2 мг доксорубіцину гідрохлориду;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин червоного кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антрацикліни та споріднені сполуки.

Код АТХ L01D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доксорубіцин – цитотоксичний антрацикліновий антибіотик, виділений із культури *Streptomyces peucetius var. caesius*. Він є напівсинтетичним похідним даунорубіцину. Доксорубіцин сильно подразнює тканини.

Біологічна активність доксорубіцину полягає у здатності зв'язуватися з ДНК, що призводить до пригнічення ферментної системи, що є основою для реплікації та транскрипції ДНК.

Блокування клітинного циклу є максимальним протягом S-фази і мітозу; однак, інгібування спостерігалось і в інших фазах клітинного циклу.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення крива виведення доксорубіцину з плазми є трифазною із періодами напіввиведення 30 годин. Об'єм розподілення – приблизно 25 л/кг. Ступінь зв'язування з протеїнами в плазмі приблизно 70 %. Найвищі концентрації лікарського засобу спостерігаються у легенях, печінці, селезінці, нирках, серці, кишечнику і кістковому мозку. Доксорубіцин не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Доксорубіцин швидко метаболізується, а головним метаболітом є менш активний 13-дигідродеривативний доксорубіцинол. Приблизно 5 % дози виводиться з сечею протягом 5 днів, тоді як 40–50 % введеної дози виводиться із жовчю протягом 7 днів. При наявності порушень функції печінки кліренс доксорубіцину та його метаболітів може знижуватися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування широкого спектра неопластичних захворювань, у тому числі гострої лейкемії, лімфоми, злоякісних новоутворень у дітей та солідних пухлин у дорослих, зокрема карциноми молочної залози та легень.

Протипоказання.

Гіперчутливість до доксорубіцину або до інших компонентів лікарського засобу, інших антрациклінів або антрацендіонів. Вагітність, період годування груддю.

При внутрішньовенному введенні:

- персистуюча мієлосупресія та/або тяжкий стоматит, спричинені попереднім цитотоксичним лікуванням та/або опроміненням (у тому числі у пацієнтів із високим ризиком кровотеч);
- наявність випадків кардіопатології (нестабільна стенокардія, прогресуюча серцева недостатність, тяжка аритмія, інфаркт міокарда; гострі запальні захворювання серця, нещодавно перенесений інфаркт міокарда (протягом останніх 6 місяців)); кардіоміопатія;
- тяжкі порушення функції печінки;
- попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами антрациклінів (таких як: епірубіцин, ідарубіцин чи даунорубіцин);
- гострі системні інфекції;
- підвищена схильність до кровотеч;
- наявність виразок ротової порожнини.

При внутрішньоміхуровому введенні:

- інвазивні пухлини, що проростають в сечовий міхур ($\geq T_1$);

- інфекції сечовидільних шляхів;
- запалення сечового міхура;
- проблеми при катетеризації;
- гематурія.

Особливі заходи безпеки.

Допускається лише одноразове набирання препарату з флакона.

При маніпуляціях з препаратом необхідно дотримуватися правил роботи з цитотоксичними речовинами.

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 препаратом необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами, шапочками).
- Невикористані залишки лікарського засобу і всі інструменти та матеріали, які використовували при приготуванні розчинів для інфузій і введенні препарату, включаючи рукавички, необхідно знищувати згідно із затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин (усе обладнання, застосоване для введення препарату або очищення, у тому числі рукавички, слід складати у мішки для відходів високого рівня ризику та знищувати шляхом спалення при високій температурі (700 °C).
- У разі контакту доксорубіцину зі слизовими оболонками або зі шкірою, уражену ділянку слід ретельно промити водою з милом. Якщо речовина потрапила в очі, їх слід промити водою або стерильним фізіологічним розчином та звернутися до офтальмолога.

При розбризкуванні або розливанні розчину доксорубіцину забруднене місце необхідно обробити (залити) розведеним розчином натрію гіпохлориту (з концентрацією активного хлору 1 %), бажано на тривалий час (на ніч), а потім промити водою. Усі матеріали, які використовували під час прибирання, необхідно знищувати, як це зазначено вище.

Рекомендованими до застосування розчинами для приготування розчину для інфузій є розчин хлориду натрію для внутрішньовенних інфузій 0,9 % (співвідношення маса/об'єм), 5 % розчин глюкози для внутрішньовенних інфузій (співвідношення маса/об'єм) (див. розділ «Особливості застосування»).

Із урахуванням різних рекомендованих режимів дозування введення препарату слід здійснювати винятково під наглядом спеціаліста, що має належний досвід терапії із застосуванням речовин цитотоксичної дії.

Набирати розчин з флакона необхідно безпосередньо перед використанням.

З мікробіологічної точки зору препарат слід вводити одразу ж після набирання з флакона, а

розчин для інфузій – одразу ж після приготування. Якщо препарат або розчин для інфузій не використали негайно, за тривалістю і умовами їх зберігання має стежити медичний персонал. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо тільки всі маніпуляції не виконували у контрольованих і атестованих асептичних умовах. Дослідження не виявили істотних фізичних і хімічних змін препарату після першого відкриття упаковки, а також розчинів для інфузій після зберігання протягом 24 годин при температурі від 2 °С до 8 °С у захищеному або не захищеному від світла місці. При зберіганні лікарського засобу в холодильнику він може набути желеподібного вигляду. Відновлення консистенції відбувається через 2-4 години при кімнатній температурі 15-25 °С і за умови похитування флакона з розчином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування інших протипухлинних препаратів, таких як *антрацикліни* (даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин), *цисплатин*, *циклофосфамід*, *циклоспорин*, *цитарабін*, *дакарбазин*, *дактиномицин*, *5-фторурацил*, *мітоміцин С* і *таксани* посилює ризик спричиненої доксорубіцином застійної серцевої недостатності.

Якщо до початку введення доксорубіцину застосовували *паклітаксел*, це може призвести до збільшення концентрації доксорубіцину та/або його метаболітів. Супутнє введення паклітакселу викликає зниження кліренсу доксорубіцину і підвищення частоти випадків нейтропенії і стоматиту. Певні дані вказують на менше зростання концентрацій, якщо доксорубіцин застосовувати перед паклітакселом.

При застосуванні доксорубіцину у комбінованій хіміотерапії із іншими потенційно кардіотоксичними сполуками або у комбінації з іншими препаратами, що впливають на серце (наприклад з *блокаторами кальцієвих каналів* і *верапамілом*), необхідно контролювати функцію серця. Максимальна концентрація доксорубіцину у плазмі крові, термінальний період напіввиведення і об'єм розподілу можуть збільшуватися при одночасному застосуванні *верапамілу*.

Застосування *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), підвищується ризик кардіотоксичності. Період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28-38 днів, і препарат може продовжувати циркулювати в крові до 27 тижнів після припинення лікування. По можливості слід уникати лікування антрациклінами протягом 27 тижнів після припинення лікування трастузумабом. Обов'язковий ретельний контроль функції серця.

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.

При комбінованій терапії з *циклоспорином* може бути необхідним коригування дози доксорубіцину. Кліренс доксорубіцину знижується майже на 50 %. AUC доксорубіцину і доксорубіцинолу збільшується на 55 % і 350 % відповідно. Для цієї комбінації рекомендоване зниження дози на 40 %. За даними досліджень, поєднання циклоспорину з доксорубіцином спричинить більш стійку і довготривалу гематологічну токсичність, ніж при застосуванні доксорубіцину як монотерапії. Також повідомляється про випадки коми і судом при одночасному введенні циклоспорину і доксорубіцину. Як і верапаміл, циклоспорин – інгібітор CYP3A4 та Pgp, що пояснює взаємодію з доксорубіцином та призводить до збільшення ризику виникнення побічних реакцій.

Інгібітори ферментів системи цитохрому P450 (наприклад *циметидин*), подібно до циклоспорину, також зменшують плазмовий кліренс і збільшують AUC доксорубіцину.

Доксорубіцин може спричиняти загострення геморагічного циститу, який розвинувся внаслідок попередньої терапії *циклофосфамідом*, а також збільшити кардіотоксичний ефект.

Абсорбція *протиепілептичних засобів* (наприклад *карбамазепіну*, *фенітоїну*, *вальпроату*) знижується після одночасного застосування доксорубіцину.

Оскільки доксорубіцин швидко метаболізується і виводиться переважно з жовчю, при одночасному застосуванні гепатотоксичних хімотерапевтичних засобів (наприклад *6-меркаптопурину*, *метотрексату*, *стрептозоцину*) токсичність доксорубіцину потенційно може збільшуватися внаслідок зниження печінкового кліренсу препарату. Дозування доксорубіцину слід коригувати, якщо супутня терапія гепатотоксичними лікарськими засобами є обов'язковою. Порушення гемопоєзу спостерігалось після сумісного застосування лікарських засобів, що впливають на мієлоїдну функцію (наприклад, *похідних амідопірину*, *антиретровірусних препаратів*, *хлорамфеніколу*, *фенітоїну*, *сульфонамідів*). У разі необхідності дозування доксорубіцину можна скоригувати.

Про посилення нейтропенії і тромбоцитопенії повідомлялося після одночасного застосування *прогестерону*. Слід уникати комбінації доксорубіцину з *амфотерицином В* через виникнення яскраво вираженої нефротоксичності.

Після сумісного застосування доксорубіцину і *ритонавіру* відмічалось підвищення концентрації доксорубіцину в сироватці крові.

При комбінованій терапії доксорубіцином і *цитостатиками* (у т. ч. *цитарабіном*, *цисплатином*, *циклофосфамідом*) посилюються токсичні ефекти на організм пацієнта.

Повідомлялося про некрози товстої кишки з масивними крововиливами і тяжкими інфекціями внаслідок комбінованої терапії з *цитарабіном*. *Клозапін* збільшує ризик і тяжкість гемотоксичного впливу доксорубіцину.

Доксорубіцин є сильнодіючим радіосенсибілізуючим засобом (радіосенсибілізатором), і анамнестичний радіаційний феномен, викликаний ним, може бути загрозливим для життя. Будь які *процедури, пов'язані з радіотерапією*, одночасні чи послідовні, можуть збільшувати кардіотоксичний або гепатотоксичний ефект доксорубіцину.

Доксорубіцин може загострити геморагічний цистит, спричинений попереднім застосуванням *циклофосфаміду*.

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.

Сумісне застосування лікарських засобів, що затримують виведення сечової кислоти (наприклад, *сульфонамідів* та певних діуретиків) можуть призвести до гіперурикемії.

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.

Сумісне застосування *гепарину* і доксорубіцину може призвести до підвищення кліренсу доксорубіцину. Доксорубіцин зв'язується з *гепарином та 5-фторурацилом*, що призводить до випадання осаду та втрати ефективності обох препаратів.

Особливості застосування.

Лікування доксорубіцином має здійснюватися під контролем досвідченого лікаря-онколога, який має досвід застосування цитостатиків. Належне ведення терапії хвороби і ускладнень можливе лише в умовах відповідних лікувально-діагностичних закладів.

До початку застосування доксорубіцину пацієнтів слід пролікувати від гострих токсичних наслідків попереднього цитостатичного лікування (наприклад стоматиту, нейтропенії, тромбоцитопенії та генералізованих інфекцій).

Рекомендується, щоб пацієнти перебували під ретельним наглядом та проходили регулярний контроль головних лабораторних показників, особливо пацієнти літнього віку, пацієнти із захворюванням серця або пригніченням функції кісткового мозку, а також пацієнти, які раніше отримували лікування антрациклінами або опромінення середостіння.

До або під час терапії доксорубіцином слід проводити такі дослідження (частота їх проведення залежить від загального стану пацієнта, призначеної дози та супутньої терапії):

- флюорографія легень та грудної клітки, електрокардіографія (ЕКГ);
- регулярний контроль діяльності серця (визначення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), наприклад, за допомогою ехокардіографії або радіонуклідної ангіографії);
- щоденний огляд порожнини рота і глотки для виявлення виразок слизових оболонок;
- аналіз крові: визначення гематокриту, кількості тромбоцитів, диференційний підрахунок кількості лейкоцитів, визначення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), білірубину, сечової кислоти.

Якщо наявний гепатит В або гепатит С в анамнезі (за необхідності провести тест на антитіла), потрібно робити печінкові проби під час і після лікування, оскільки можлива реактивація хвороби.

Тяжкі інфекції необхідно швидко і ефективно лікувати. Наявні інфекції слід лікувати до початку

терапії.

Доксорубіцин слід вводити тільки шляхом безпечних інтравазальних ін'єкцій, оскільки навколівенозне введення призводить до локального некрозу і тромбофлебиту. Доксорубіцин не слід вводити внутрішньом'язово, підшкірно, перорально чи інтратекально.

У пацієнтів із ожирінням (тобто > 130 % ідеальної маси тіла) системний кліренс доксорубіцину знижений.

Пацієнта слід проінформувати про те, що доксорубіцин може забарвлювати сечу у червоний колір.

Нудота, блювання та мукозит часто мають надзвичайно тяжкий перебіг, і їх потрібно лікувати відповідним чином.

Кардіотоксичність.

Ризик розвитку кардіотоксичних уражень вищий у пацієнтів, які отримували променеву терапію на ділянку середостіння або перикарда чи лікувалися раніше потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами, пацієнтів літнього віку (від 70 років) і дітей (до 15 років), а також пацієнтів з анемією, лейкозним перикардитом та/або міокардитом.

З метою зменшення ризику розвитку кардіотоксичності до початку лікування доксорубіцином, як і іншими антрациклінами, а також під час лікування необхідний ретельний моніторинг функції серця.

Кардіологічні захворювання в анамнезі, попереднє лікування антрациклінами у високих кумулятивних дозах, як і у комбінації з іншими потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами, є кофакторами збільшення ризику кардіотоксичності доксорубіцину.

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

Необхідно брати до уваги кумулятивну дозу, якщо лікарський засіб застосовується для лікування дітей, які переносять лише низькі дози для підтримки тривалості життя і яким додатково застосовують променеву терапію. Початок терапії в молодому віці та агресивні супутні терапії призводять до збільшення ризику розвитку кардіотоксичності, що загрожує життю, з порушенням функції шлуночків, серцевою недостатністю та/або відстроченою аритмією. Порівняно з хлопчиками, дівчатка більш схильні до розвитку відстроченої кардіотоксичності після терапії доксорубіцином.

Особливої обережності слід дотримуватися також у разі лікування дітей до 2 років та пацієнтів, які до цього проходили лікування серцевих захворювань (коронарне захворювання серця, серцева недостатність), а також приймали гіпертермічні препарати.

Імовірність кардіотоксичності у жінок більша, ніж у чоловіків. Для контролю такого впливу препарату рекомендовані подальші кардіологічні обстеження. У таких випадках необхідно

ретельно оцінювати потенційний ризик і користь від продовження терапії доксорубіцином.

Симптоми серцевих захворювань можуть також проявлятися під час вагітності у жінок, яких у минулому лікували доксорубіцином (протягом останніх 20 років), навіть якщо раніше в них не було ознак побічних реакцій з боку серця. Повідомлялось про випадки застійної серцевої недостатності та набряку легень. Жінки, яких у минулому лікували доксорубіцином, завагітнівши, повинні спостерігатися щодо виникнення побічних реакцій з боку серця (див. розділ «Побічні реакції»).

Прояви кардіотоксичності внаслідок застосування доксорубіцину можуть бути двох типів:

Прояви ранньої (гострої) кардіотоксичності: неспецифічні зміни на ЕКГ (депресія сегмента ST, синусова тахікардія, суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистולי).

Повідомлялося також про тахіаритмію, включаючи передчасні скорочення шлуночків та шлуночкову тахікардію, брадикардію, а також атріовентрикулярну блокаду та блокаду ніжок пучка Гіса. Як правило, ці прояви не супроводжуються виникненням відстроченої кардіотоксичності і загалом не вимагають припинення лікування доксорубіцином.

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. Відстрочена кардіотоксичність, як правило, виникає у пізній період застосування препарату 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 та/або симптомами застійної серцевої недостатності, такими як диспное, набряк легенів, периферичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, плевральний випіт і тахікардія. Відзначені також підгострі прояви, такі як перикардит/міокардит. Найважчою і небезпечною для життя формою антрациклін-індукованої кардіоміопатії є застійна серцева недостатність, яка є кумулятивним дозообмежуючим проявом токсичності препарату.

Через відсутність надійного методу прогнозування серцевої недостатності антрациклін-індукована кардіоміопатія разом зі стійким зниженням амплітуди QRS-хвилі та подовженням систолічного інтервалу часу (PEP/ФВЛШ) вище нормального діапазону та зниженням ФВЛШ нижче вихідних значень порівнювались із вихідними значеннями, отриманими до початку лікування.

До початку лікування доксорубіцином та під час лікування (кожного разу після збільшення кумулятивної дози на 100 мг/м² поверхні тіла та при появі будь-яких клінічних ознак розвитку серцевої недостатності) необхідно проводити такі дослідження, як ЕКГ, ЕхоКГ, багатоканальну радіонуклідну ангіографію, оцінку зниження ФВЛШ.

Як правило, абсолютне зменшення ФВЛШ на $\geq 10\%$ або нижче 50 % у пацієнтів з нормальними початковими значеннями ФВЛШ є ознакою погіршення функції серця. Необхідність продовження лікування доксорубіцином в цих випадках слід ретельно зважити.

Рання клінічна діагностика ушкодження міокарда, спричиненого антрациклінами, є важливою з точки зору фармакологічного лікування. Показане лікування препаратами наперстянки, діуретиками, обмеження споживання солі і постільний режим.

Імовірність розвитку застійної серцевої недостатності становить приблизно 1-2 % при кумулятивній дозі 300 мг/м² і повільно зростає при збільшенні загальної кумулятивної дози до 450-550 мг/м². При подальшому збільшенні дози ризик розвитку застійної серцевої недостатності стрімко зростає, тому рекомендовано не перевищувати максимальну кумулятивну дозу 550 мг/м².

Фактори ризику розвитку кардіотоксичності включають активні або латентні серцево-судинні захворювання, раніше проведену або супутню променеву терапію середостіння чи перикардіальної зони, попередню терапію іншими антрациклінами або антраценедіонами, одночасне застосування препаратів, що мають здатність пригнічувати скорочувальну функцію серця, а також вік > 70 років. У цих випадках не слід перевищувати максимальну сукупну дозу – 400 мг/м² площі поверхні тіла. Функцію серця слід особливо ретельно контролювати у пацієнтів, які отримують високі кумулятивні дози, а також які мають фактори ризику. Однак доксорубіцин може спричинити виникнення проявів кардіотоксичності і при застосуванні низьких кумулятивних доз при наявності або навіть відсутності зазначених факторів ризику.

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

Повідомлялося про розвиток тяжкої аритмії під час або через декілька годин після введення доксорубіцину.

Мієлосупресія.

При терапії доксорубіцином, як і всіма цитостатиками, може спостерігатися пригнічення функції кісткового мозку. Перед кожним циклом та в період застосування доксорубіцином необхідний моніторинг гематологічних показників, включаючи лейкоцитарну формулу. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є основними проявами гематологічного токсичного впливу доксорубіцину і найчастішою гострою дозообмежуючою токсичністю препарату. Пригнічення функції кісткового мозку, спричинене застосуванням доксорубіцину гідрохлориду, насамперед впливає на показники рівня лейкоцитів. Рівень лейкоцитів вимагає ретельного моніторингу, оскільки тяжке порушення функції кісткового мозку може призвести до виникнення суперінфекцій та кровотеч.

Лейкопенія і нейтропенія, як правило, досягають максимуму на 10-14-й день після введення препарату; кількість лейкоцитів/нейтрофілів повертається до норми у більшості випадків на 21-й день. Терапію доксорубіцином не можна розпочинати або продовжувати, якщо кількість полінуклеарних гранулоцитів менша за 2000/мм³. При лікуванні гострого лейкозу ця межа, залежно від обставин, може бути нижчою.

Також можуть виникати тромбоцитопенія і анемія. Клінічними проявами тяжкої мієлосупресії є гарячка, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, кровотеча, тканинна гіпоксія або летальний наслідок. У разі наявності тяжкої мієлосупресії доксорубіцин застосовувати не

можна. Доксорубіцин не слід застосовувати при наявності мієлосупресії тяжкого ступеня необхідно знизити дозу або припинити введення.

Потрібно забезпечити догляд для того, щоб можна було швидко і ефективно лікувати серйозні інфекції та/або епізоди кровотечі. Наявні інфекції слід лікувати до того, як розпочнеться терапія доксорубіцином.

Вторинний лейкоз із прелейкемічною фазою або без неї відмічався у пацієнтів, які лікувалися антрациклінами (у тому числі доксорубіцином). Вторинний лейкоз частіше розвивається у разі застосування лікарських засобів у комбінації з ДНК-пошкоджуючими 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. Необхідний регулярний контроль гематологічних показників.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Доксорубіцин має еметогенні властивості. Запалення слизової оболонки або стоматит зазвичай виникають невдовзі після початку лікування і у тяжких випадках можуть прогресувати до виразки слизових оболонок протягом декількох днів. Більшість пацієнтів одужує від цих побічних ефектів впродовж третього тижня терапії.

Примітка. Доксорубіцин не слід застосовувати у разі запалення, утворення виразок або діареї.

Вторинні новоутворення у ротовій порожнині.

Були повідомлення про дуже рідкі випадки раку ротової порожнини у пацієнтів, які проходили тривалу (більше 1 року) терапію доксорубіцином або отримували сукупну дозу препарату, що перевищувала 720 мг/м². Випадки вторинного раку ротової порожнини діагностували як під час лікування доксорубіцином, так і протягом 6 років після застосування останньої дози. Пацієнтів слід регулярно обстежувати на наявність виразки ротової порожнини або будь-якого дискомфорту, який може свідчити про вторинний рак ротової порожнини.

Шкірні реакції у місці введення (екстравазація).

Флебосклероз може виникати при введенні в малі вени або при повторному введенні в одну і ту ж вену. Суворе дотримання встановленого способу введення знижує ризик флебіту/тромбофлебіту у місці введення.

Екстравазація доксорубіцину під час внутрішньовенної ін'єкції може спричинити локальний біль, тяжке ураження тканин (утворення пухирчастих висипів, тяжкий целюліт), некроз, лімфангіт, та тромбофлебіт.

Відчуття печіння навколо місця введення голки свідчить про крововилив. Якщо відбувається екстравазація, ін'єкцію або інфузію слід негайно припинити. Канюлю слід залишити на деякий час і видалити після короткої аспірації. Повторне введення слід розпочати в іншу судину.

У разі виникнення екстравазації рекомендується внутрішньовенна інфузія дексразоксану не пізніше ніж через 6 годин після екстравазації. Рекомендації щодо

дозування, а також інша інформація щодо застосування дексразоксану наведені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу з цією діючою речовиною. У випадку наявності протипоказань до застосування дексразоксану, рекомендується місцеве застосування 99 % диметилсульфоксиду на поверхні, яка вдвічі перевищує розмір ураженої поверхні (4 краплі на шкіру на 10 см² поверхні тіла); процедуру слід проводити тричі на добу протягом періоду не менше 14 днів. У разі необхідності слід проводити очищення рани. У зв'язку з антагоністичним механізмом поверхню слід охолодити після застосування диметилсульфоксиду (звуження судин у порівнянні з розширенням судин) для зменшення болю. Доцільність застосування інших заходів не визначена.

Порушення функції печінки.

Оскільки доксорубіцин екскретується переважно з жовчю, при наявності порушень функції печінки або печінкової недостатності виведення доксорубіцину може уповільнюватися, а токсичні ефекти – посилюватися. Тому перед початком і в процесі терапії рекомендується проводити функціональні печінкові тести (визначати рівні аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази і білірубину). Пацієнтам із тяжкою формою порушення функції печінки не слід призначати доксорубіцин. Повідомлялось про серйозну гепатотоксичність, яка іноді призводила до смерті у пацієнтів, які попередньо отримували радіаційну терапію в медіастинальній ділянці.

Контроль рівня сечової кислоти в сироватці крові.

Як і при лікуванні іншими антинеопластичними препаратами, при терапії доксорубіцином швидкий лізис пухлини може спричинити гіперурикемію з розвитком гострої подагри або уратної нефропатії. У разі гіперурикемії необхідно розпочати антигіперурикемічну терапію.

Необхідно регулярно контролювати рівень сечової кислоти у крові. Пацієнти повинні вживати достатню кількість рідини (мінімум 3 л/м² поверхні тіла на добу). При необхідності можна застосовувати інгібітори ксантиноксидази (алопуринол).

Пацієнти з порушенням функції нирок можуть потребувати зниження дози.

Зміна забарвлення сечі.

Пацієнтів слід попереджати, що доксорубіцин може забарвлювати сечу у червоний колір, особливо незабаром після введення. Це не повинно викликати у них тривогу.

Променева терапія.

Особливої обережності слід дотримуватись щодо пацієнтів, яким проводилась променева терапія 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 променеву терапію в медіастинальній ділянці, посилюється кардіотоксичність доксорубіцину. У такому випадку максимальна кумулятивна доза доксорубіцину не повинна перевищувати 400 мг/м² площі поверхні тіла.

Комбінації з іншими протипухлинними засобами.

Доксорубіцин може потенціювати токсичність інших протипухлинних препаратів. Повідомлялося про випадки загострення геморагічного циститу, спричиненого циклофосфамідами, та посилення гепатотоксичності 6-меркаптопурину. Також відзначався токсичний вплив променевої терапії (на міокард, слизові оболонки, шкіру та печінку).

Як і у разі застосування інших цитотоксичних засобів, при застосуванні доксорубіцину інколи відзначалися випадки тромбофлебіту та тромбоемболічних явищ, у тому числі емболії легеневих артерій (подекуди летальні).

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності. Доксорубіцин проявляв генотоксичні та мутагенні властивості у тестах *in vitro* та *in vivo*.

У жінок доксорубіцин може спричиняти безпліддя протягом часу застосування препарату. Доксорубіцин може спричиняти аменорею. Овуляція та менструальний цикл повертаються до норми після завершення терапії, хоча можливе передчасне настання менопаузи.

Доксорубіцин проявляє мутагенні властивості і може спричиняти пошкодження хромосом у сперматозоїдах людини. Олігоспермія або азооспермія можуть бути постійними; однак повідомлялося, що кількість сперматозоїдів у деяких випадках поверталася до норми. Це може відбуватися через кілька років після завершення терапії. Чоловіки у період лікування доксорубіцином повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції. Чоловікам, що проходять лікування доксорубіцином, не рекомендується намагатись зачати дитину під час і протягом 6 місяців після лікування. Слід проконсультуватись про можливість кріоконсервації сперми до початку лікування через можливість необоротного безпліддя внаслідок терапії доксорубіцином. Жінки не повинні вагітніти під час і протягом 6 місяців після лікування.

Інше. Інколи можливі випадки тромбофлебіту та тромбоемболічних явищ, у тому числі емболії легеневих артерій (іноді летальні). Доксорубіцин може викликати гіперурикемію як наслідок екстенсивного катаболізму пуринів, що супроводжує швидкий лізис неопластичних клітин (синдром лізису пухлини), спричинений препаратом. Тому після початку лікування слід визначити рівень сечової кислоти, калію, фосфату кальцію і креатиніну в крові. Гідратація, алкалізація сечі і профілактика гіперурикемії алопуринолом можуть звести до мінімуму імовірність ускладнень синдрому лізису клітин.

Вакцинація. Застосування живих або живих ослаблених вакцин у пацієнтів із послабленим імунітетом внаслідок хіміотерапії, у тому числі доксорубіцином, може призвести до серйозних або летальних інфекцій. Слід уникати щеплення живою вакциною у пацієнтів, які застосовують доксорубіцин. Нейтралізована або інактивована вакцина може бути призначена, але відповідь на таку вакцинацію може бути слабка.

Додаткові застереження щодо інших способів застосування.

Внутрішньоміхурове введення доксорубіцину може призвести до виникнення симптомів хімічного циститу (таких як дизурія, поліурія, ноктурія, утруднене сечовипускання, гематурія, відчуття дискомфорту у ділянці сечового міхура, некроз стінки міхура) та спазму сечового міхура. Особливу увагу слід приділити проблемам катетеризації (наприклад, при обструкції уретри з причини об'ємних внутрішньоміхурових пухлин).

Внутрішньоміхурове введення протипоказане при пухлинах, які проникли в сечовий міхур (окрім T1).

Введення у сечовий міхур не показане пацієнтам із інвазивними пухлинами із проникненням у стінку сечового міхура, інфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів, запальними захворюваннями сечового міхура.

Цей лікарський засіб містить близько 133,8 мг натрію на 1 м² площі поверхні тіла. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Протипоказане. Є підстави вважати, що доксорубіцин може спричиняти серйозні вади розвитку плода, тому його не можна застосовувати у період вагітності. Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах показали, що доксорубіцин є тератогенним, фето- та ембріотоксичним.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у чоловіків та жінок. Через генотоксичний потенціал доксорубіцину жінки репродуктивного віку повинні уникати вагітності, використовуючи ефективні методи контрацепції впродовж періоду лікування і 7 місяців після закінчення лікування. Чоловіки, яких лікують доксорубіцином, і їхні статеві партнерки репродуктивного віку повинні бути проінформовані про необхідність використання ефективних методів контрацепції впродовж періоду лікування та щонайменше 4 місяці після прийому останньої дози.

Доксорубіцин проникає у материнське молоко, тому його застосування у період годування груддю протипоказане.

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

Дослідження на тваринах показали токсичний вплив доксорубіцину на чоловічі статеві органи (атрофія яєчок, дифузна дегенерація сім'яних канальців і гіпозооспермія).

Доксорубіцин проявляє мутагенні властивості і може спричиняти пошкодження хромосом у сперматозоїдах людини. Олігоспермія або азооспермія можуть бути необоротними однак повідомлялося, що кількість сперматозоїдів у деяких випадках поверталася до норми. Це може відбуватися через кілька років після завершення терапії. Чоловіки у період лікування доксорубіцином повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив доксорубіцину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не встановлений. Якщо у пацієнта спостерігаються такі побічні ефекти, як запаморочення, нудота

або блювання, йому не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Виключно для внутрішньовенного та внутрішньоміхурового застосування.

Перш ніж вводити голку, слід дати флакону нагрітися до кімнатної температури.

Лікування доксорубіцином має здійснюватися під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення цитотоксичної терапії в умовах лікувально-діагностичних закладів. Крім того, рекомендується, щоб під час лікування пацієнти перебували під ретельним 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.

До початку терапії доксорубіцином рекомендується провести оцінку функції печінки шляхом визначення рівнів АСТ, АЛТ, лужної фосфатази та білірубину. Також слід контролювати функцію нирок.

Аналіз ФВЛШ за допомогою ультразвукового обстеження або сцинтиграфії міокарда слід проводити для оцінки діяльності серця пацієнта. Ці обстеження проводять до початку лікування та під час лікування (кожного разу після збільшення кумулятивної дози приблизно на 100 мг/м² поверхні тіла) (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньовенне введення доксорубіцину має здійснюватися з особливою обережністю.

Доксорубіцин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії із вільним потоком рідини протягом 3–5 хвилин, використовуючи для розведення розчин натрію хлориду для ін'єкцій чи 5 % розчин глюкози.

Цей метод введення мінімізує ризик появи тромбофлебиту або перивенозних крововиливів, що можуть призвести до виникнення таких серйозних місцевих реакцій, як запалення підшкірної клітковини, утворення пухирів і некрозу тканин.

Доксорубіцин також можна вводити внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції протягом кількох хвилин, у вигляді короткострокових інфузій тривалістю до 1 години або у вигляді безперервної інфузії протягом максимум 24 годин. Введення шляхом струменевої ін'єкції не рекомендовано через ризик екстравазації, що може відбуватися навіть при наявності адекватного зворотного току крові при аспірації через голку.

Доксорубіцин не слід вводити внутрішньом'язово, підшкірно, перорально чи інтратекально.

Внутрішньовенне введення.

Зазвичай доза доксорубіцину розраховується на основі площі поверхні тіла (мг/м²).
Схема дозування доксорубіцину може бути різною, залежно від певної схеми лікування

(наприклад: монотерапія, комбінація з іншими цитотоксичними препаратами, комплексне лікування, що складається з хіміотерапії, хірургічного втручання, променевої терапії та гормонального лікування), а також залежно від показань до застосування (солідна пухлина або гострий лейкоз).

Монотерапія

Рекомендована стандартна доза доксорубіцину становить 60–75 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді одноразової внутрішньовенної дози кожні 3 тижні або у вигляді окремих доз, що вводяться внутрішньовенно протягом 2–3 календарних днів з інтервалами у 21 день.

Схеми застосування та дози повинні бути адаптовані відповідно до протоколів застосування. Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, користуйтеся національними протоколами.

Комбінована терапія

Якщо препарат застосовувати у комбінації із іншими протипухлинними засобами, може бути необхідним зменшення дози до 30–60 мг/м² кожні 3–4 тижні.

Максимальна кумулятивна доза:

Не можна перевищувати максимальну кумулятивну дозу доксорубіцину 450–550 мг/м² площі поверхні тіла, враховуючи застосування супутніх лікарських засобів, таких як даунорубіцин.

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/м² площі поверхні тіла. У таких пацієнтів слід регулярно контролювати серцеву функцію.

Корекція доз для особливих груп пацієнтів

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Пацієнтам з ослабленим імунітетом дозу слід зменшити. Альтернативна доза становить 15–20 мг/м² площі поверхні тіла на тиждень.

Пацієнти з порушенням функції печінки

При порушенні функції печінки дозу доксорубіцину слід зменшити як показано у таблиці:

Рівні білірубину у сироватці крові	Рекомендована доза
20–50 мкмоль/л	½ від звичайної дози
> 50–85 мкмоль/л	¼ від звичайної дози

Застосовувати доксорубіцин пацієнтам з тяжким порушення функції печінки протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

Пацієнти з ризиком серцевої недостатності

Для пацієнтів з підвищеним ризиком кардіотоксичності слід розглянути можливість терапії у вигляді одноразової дози 24-годинної безперервної інфузії замість ін'єкції. Це може зменшити кардіотоксичність без зниження ефективності терапії. У таких пацієнтів слід вимірювати фракцію викиду перед кожним курсом лікування.

Пацієнти зі зниженим мієлоїдним резервом

Для пацієнтів, які отримували мієлосупресивну терапію в анамнезі, дози можна зменшувати через недостатність мієлоїдного резерву.

Пацієнти з надмірною масою тіла

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

Пацієнти похилого віку (≥ 65 років)

Для пацієнтів похилого віку доза може бути знижена.

Внутрішньоміхурове введення.

Доксорубіцин 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. 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.

Препарат застосовувати з народження.

У зв'язку з істотним ризиком кардіотоксичності доксорубіцину для дітей, сукупні

максимальні дози встановлюються залежно від віку пацієнта. Для дітей (< 12 років) максимальна сукупна доза зазвичай становить 300 мг/м², в той час як для підлітків (> 12 років) максимальна сукупна доза становить 450 мг/м². Для немовлят максимальна сукупна доза залишається невизначеною, оскільки очікується значно нижчий поріг переносимості.

Дози для дітей повинні бути зменшені, оскільки діти мають підвищений ризик кардіотоксичності, особливо віддаленої кардіотоксичності.

Слід передбачити ризик мієлотоксичності, пік якої досягається через 10-14 днів після початку лікування. Додаткову інформацію див. у чинних протоколах лікування та науковій літературі.

Передозування.

Дуже високі разові дози доксорубіцину можуть спричинити серцеву недостатність, включаючи стенокардію, інфаркт міокарда протягом 24 годин, а також тяжку мієлосупресію (переважно лейкопенію та тромбоцитопенію), що, як правило, розвивається через 10-14 днів після застосування.

Гостре передозування доксорубіцину призводить також до токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт (переважно до мукозиту).

Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, а у випадку появи симптомів серцевої недостатності застосування доксорубіцину слід негайно припинити.

Лікування мієлосупресії потрібно проводити лише в умовах стаціонару. Лікування у таких випадках може потребувати переливання крові та антибіотикотерапії. Пацієнта необхідно перемістити у стерильну кімнату.

Гемодіаліз у разі передозування неефективний. Специфічний антидот доксорубіцину невідомий.

Тривала інтоксикація при кумулятивній дозі понад 550 мг/м² збільшує ризик розвитку кардіоміопатії та може призвести до серцевої недостатності, яку слід лікувати за загальноприйнятими правилами. Віддалена серцева недостатність може проявитися аж через 6 місяців після передозування.

Побічні реакції.

Лікування доксорубіцином часто викликає побічні реакції, і деякі з цих реакцій досить тяжкі, тому потрібне ретельне спостереження за станом пацієнта. Частота і вид побічних реакцій залежать від швидкості введення та дози препарату.

Дозолімітуючим токсичним ефектом є пригнічення функції кісткового мозку, але в більшості випадків воно має мінущий характер.

Клінічними проявами тяжкої токсичної дії доксорубіцину на функцію кісткового мозку та гематологічну систему можуть бути гарячка, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, кровотеча, гіпоксія тканин або смерть.

Нудота, блювання та алопеція спостерігаються майже у всіх пацієнтів.

Екстравазація доксорубіцину може спричинити місцевий біль, тяжке ураження тканин (утворення пухирчастих висипів, тяжкий целюліт), некроз та тромбофлебіт (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, що спостерігались при застосуванні доксорубіцину, класифіковано за системами органів та частотою виникнення.

Частоту виникнення побічних реакцій оцінюють таким чином:

дуже часті ($\geq 1/10$);

часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

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

рідкісні ($< 1/10\ 000$);

невідомо (не можна оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії.

Дуже часті: інфекції; часті: сепсис, септицемія; нечасті: септичний шок.

Доброякісні і злоякісні новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

Нечасті: гострий лімфлейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часті: мієлосупресія*, зокрема лейкопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, тканинна гіпоксія або летальний наслідок□; нечасті: вторинний мієлоїдний лейкоз.

З боку імунної системи.

Поодинокі: ангіоневротичний набряк повік і язика з дихальною недостатністю; рідкісні: анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування.

Дуже часті: анорексія; часті: дегідратація; рідкісні: гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія; невідомо: синдром лізису пухлин.

З боку органів зору.

Часті: кон'юнктивіт; невідомо: посилене слізозовиділення, нечіткість зору, кератит.

З боку серцевої системи.

Дуже часті: кардіотоксичність**; часті: конгестивна (дилатаційна) кардіоміопатія із загрозою для життя (після кумулятивної дози 550 мг/м²), синусова тахікардія, вентрикулярна тахікардія, тахіаритмія, суправентрикулярна та вентрикулярна екстрасистоли, брадикардія, аритмія, асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; рідкісні: неспецифічні зміни на ЕКГ (зміни ST, низький вольтаж, подовження інтервалу QT), окремі випадки аритмії із загрозою для життя, гостра лівошлуночкова недостатність, перикардит, синдром перикардиту/міокардиту з летальним наслідком, атріовентрикулярна блокада, блокада ніжок пучка Гіса.

Повідомлялося про виникнення кардіоміопатії.

З боку судинної системи.

Дуже часті: тромбофлебіт; часті: кровотеча, флебіт; нечасті: тромбоемболія; поодинокі: шок; невідомо: припливи крові.

З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння.

Поодинокі: порушення дихання, набряк слизової оболонки носа, прискорене дихання, задишка, променевиї пневмоніт**** ; невідомо: бронхоспазм.

З боку травного тракту

Дуже часті: порушення з боку шлунково-кишкового тракту***, в т.ч. нудота та блювання, діарея, мукозит, стоматит, езофагіт; часті: біль у животі або відчуття печіння; нечасті: гастроінтестинальна кровотеча, коліт, ерозивний гастрит, некроз товстої кишки з масивною кровотечею та тяжкими інфекціями у разі супутнього введення доксорубіцину і цитарабіну; рідкісні: виразки слизової оболонки (ротова порожнина, глотка, стравохід, шлунково-кишковий тракт); гіперпигментація слизової оболонки порожнини рота.

З боку гепатобіліарної системи.

Невідомо: гепатотоксичність (іноді із розвитком цирозу), тимчасове підвищення рівня печінкових ферментів, трансаміназ, підвищення рівня загального білірубіну.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже часті: алопеція (у більшості випадків дозозалежна та оборотна), оніхоліз, почервоніння (еритема), фотосенсибілізація, екзантема, локальна токсичність; часті: місцеві реакції гіперчутливості в зоні опромінення (анамнестичний радіаційний феномен), свербіж, гіперпигментація шкіри та нігтів, кропив'янка; поодинокі: екстравазація (може призводити до тяжкого целюліту, утворення пухирів, тромбофлебіту, лімфангіту та місцевого некрозу тканин); рідкісні: акральна еритема, долонно-підшовна еритродизестезія; невідомо: старечий кератоз.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Рідкісні: генералізована міастенія; невідомо: артралгія.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Дуже часті: забарвлення сечі в червоний колір через 1-2 дні після введення; часті: після внутрішньоміхурового введення: цистит зі скаргами на дизурію, везикальне подразнення, уретральне подразнення, поліурію, ніктурію, странгурію, полакіурію, гематурію, спазми сечового міхура, некрози, геморагічний цистит; рідкісні: гостра ниркова недостатність (окремі випадки), гіперурикемія та подальша сечокишла нефропатія внаслідок масивного лізису пухлини.

З боку репродуктивної системи.

Невідомо: аменорея, олігоспермія чи азоспермія.

Ефекти загального характеру та реакції в місці введення.

Дуже часті: гарячка, астенія, озноб; часті: реакції в місці введення (еритематозні реакції по ходу вени, біль, флебіт, флебосклероз); поодинокі: запаморочення; рідкісні: загальне нездужання.

Обстеження.

Дуже часті: безсимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка, відхилення показників ЕКГ від норми, зміни рівнів трансаміназ, збільшення маси тіла¹.

Хірургічні та медичні процедури.

Невідомо: ушкодження, спричинені опроміненням (шкіра, легені, стравохід, слизова оболонка шлунка, серце), які вже загоюються, після введення доксорубіцину можуть виникати знову.

З боку нервової системи. Парестезія, сонливість, периферична нейропатія, головний біль, запаморочення, безсоння, тривожність, депресія, невралгія, летаргія, периферична сенсорна нейропатія, порушення смаку.

¹У жінок з ранніми стадіями раку молочної залози, які отримують ад'ювантну терапію доксорубіцином (дослідження NSABP B-15).

Побічні ефекти, зареєстровані під час терапії доксорубіцином, в основному є оборотними.

*Одним із дозообмежуючих ефектів є пригнічення функції кісткового мозку, яке може бути тяжким. Це проявляється головним чином у зменшенні рівня лейкоцитів. Лейкопенія спостерігалася майже у 75 % пацієнтів із відповідним резервом кісткового мозку, які отримували лікування із застосуванням дози препарату 60 мг/м² площі поверхні тіла кожен 21 день. Крім того, з меншою частотою повідомлялося про тромбоцитопенію, нейтропенію та анемію. Спостерігалися також суперінфекції (дуже часто) та кровотечі в зв'язку з пригніченням функції кісткового мозку. Пікове пригнічення функції кісткового мозку зазвичай спостерігається на 10-14 день після

введення доксорубіцину і в більшості випадків між 21-м та 28-м днем спостерігається його зменшення. Тромбоцитопенія або анемія, якщо вони виникають, спостерігаються в цей самий період, але зазвичай вони є менш тяжкими.

****Доксорубіцин є кардіотоксичним. Ризик виникнення кардіотоксичних побічних ефектів підвищений під час та після терапії із застосуванням опромінення в медіастинальній зоні, після попереднього лікування із застосуванням потенційно кардіотоксичних засобів (наприклад антрациклінів, циклофосфамідів), а також у пацієнтів віком понад 70 років і віком до 15 років, а також пацієнтів із специфічним спричиненим хворобою клінічним станом.**

*****Доксорубіцин має сильний еметогенний ефект; відносно тяжка нудота та блювання виникає приблизно у 80 % пацієнтів в перший день лікування та пізніше.**

******Променевий пневмоніт з летальним наслідком спостерігався під час дослідження системної комбінованої хіміотерапії доксорубіцину з метотрексатом та циклофосфамідами. У разі розвитку диспное його слід спочатку розглядати як ознаку антрациклін-індукованого кардіомускулярного порушення.**

Крім того, в окремих випадках повідомлялось про міастенію.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не можна допускати контакту препарату з будь-якими лужними розчинами, оскільки це спричиняє гідроліз доксорубіцину.

Без проведення досліджень сумісності Доксорубіцин «Ебеве» не слід змішувати з іншими препаратами. Особливо його не слід змішувати з гепарином і 5-фторурацилом, оскільки при цьому може утворюватися осад.

Упаковка.

По 5 мл (10 мг), 25 мл (50 мг), 50 мл (100 мг) або 100 мл (200 мг) у флаконі з коричневого скла з пробкою з каучуку та алюмінієвим обтискним ковпачком; 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

або

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія