Адрибластин Быстрорастворимый



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения	**1 фл.**
доксорубицина гидрохлорид	10 мг

Растворитель: вода д/и - 5 мл.

Флаконы (1) в комплекте с растворителем - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения	**1 фл.**
доксорубицина гидрохлорид	50 мг

Флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Доксорубицин - цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделенный из культуры Streptomyces peucetius var. caesius.

Цитотоксическое действие доксорубицина в отношении злокачественных клеток и его токсические эффекты на различные органы, вероятно, обусловлены интеркаляцией нуклеотидных оснований и способностью доксорубицина связываться с липидами клеточной мембраны. Интеркаляция ингибирует репликацию нуклеотидов и активность ДНК- и РНК-полимераз. Взаимодействие доксорубицина с топоизомеразой II с образованием ДНК-расщепляемых комплексов считают важным механизмом цитотоксического действия доксорубицина.

Фармакокинетика

Распределение

Начальный $T_{1/2}$ составляет около 5 минут и свидетельствует о быстром распределении доксорубицина в тканях; терминальный $T_{1/2}$ - 20 - 48 ч. Связь доксорубицина и его главного метаболита, доксорубицинола, с белками плазмы составляет 74-76% и не зависит от концентрации доксорубицина в плазме (до 1.1 мкг/мл). Доксорубицин не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Ферментативное восстановление в положении 7 и расщепление даунозаминового сахара приводит к образованию агликонов, что сопровождается также образованием свободных радикалов. Последние могут обуславливать кардиотоксические эффекты доксорубицина. $T_{1/2}$ доксорубицинола сходен с таковым доксорубицина. Соотношение между AUC доксорубицинола и AUC доксорубицина по сравнению с доксорубицином составляет 0.4-0.6.

Выведение

Клиренс доксорубицина осуществляется, в основном, путем метаболизма и экскреции с желчью. Примерно 40% дозы выводится с желчью в течение 5 дней. Только 5-12% доксорубицина и его метаболитов обнаруживается в моче за тот же период времени. В течение 7 дней в виде доксорубицинола с мочой выводится менее 3% дозы.

Системный клиренс доксорубицина значительно снижается у женщин с ожирением, масса тела которых составляет более 130% от оптимальной.

Фармакокинетика в особых группах

Дети

Клиренс доксорубицина у детей старше 2-х лет превышает таковой у взрослых. Клиренс у детей младше 2-х лет приближается к значениям клиренса у взрослых.

Пожилые

Коррекции дозы с учетом возраста не требуется.

Пол

Средний клиренс доксорубицина у мужчин значительно выше, чем у женщин. Однако, терминальный $T_{1/2}$ доксорубицина у мужчин - более длительный по сравнению с женщинами (54 и 35 ч соответственно).

Раса

Влияние расы на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени клиренс доксорубицина и доксорубицинола снижается.

Нарушение функции почек

Влияние функции почек на фармакокинетику доксорубицина не изучалось.

Показания к применению:

— острый лимфобластный лейкоз;

— острый миелобластный лейкоз;

— хронические лейкозы;

— болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома;

— множественная миелома;

— остеогенная саркома;

— саркома Юинга Ходжки;

— саркома мягких тканей;

— нейробластома;

— рабдомиосаркома;

— опухоль Вильмса;

— рак молочной железы;

— рак эндометрия;

— рак яичников;

— герминогенные опухоли;

— рак предстательной железы;

— переходно-клеточный рак мочевого пузыря;

— рак легкого;

— рак желудка;

— первичный гепатоцеллюлярный рак;

— рак головы и шеи;

— рак щитовидной железы.

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз
- Кома
- Лейкоз
- Лимфома
- Миелома
- Опухоли
- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак яичников
- Эндометрит

Противопоказания:

— беременность и период кормления грудью;

— повышенная чувствительность к доксорубицину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам.

Внутривенное введение противопоказано при стойкой миелосупрессии, тяжелых нарушениях функции печени, тяжелой сердечной недостаточности и тяжелых аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии доксорубицином, даунорубицином, эпирубицином, идарубицином и/или другими антрациклинами и антрацендионами в предельных суммарных дозах.

Введение в мочевой пузырь противопоказано при инфекциях мочевыводящих путей, воспалении мочевого пузыря, гематурии.

С осторожностью: пациенты с факторами риска развития кардиотоксичности; пациенты, получавшие ранее интенсивную химиотерапию, дети, пожилые пациенты, пациенты с ожирением, пациенты с опухолевой инфильтрацией костного мозга (может потребоваться снижение стартовых доз или увеличение интервалов между дозами); применение в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией; пациенты с нарушением функции печени.

Способ применения и дозы:

Внутривенно, внутрипузырно или внутриартериально.

Адрибластин быстрорастворимый может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, в связи с чем, при выборе доз и режима введения препарата следует руководствоваться данными специальной литературы. Восстановленный раствор препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Внутривенное введение

В качестве монотерапии рекомендуемая стандартная доза на цикл для взрослых составляет 60-90 мг/м^2. Общая доза препарата в расчете на цикл (каждые 3-4 недели) может вводиться как одномоментно, так и разделенной на несколько введений, в течение 3 дней подряд или в первый и восьмой дни цикла. Также применяется еженедельный режим введения препарата в дозе 10-20 мг/м^2. При применении доксорубицина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, обладающими сходной токсичностью, рекомендуемая доза на цикл составляет 30-60 мг/м^2

Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации Адрибластин быстрорастворимый рекомендуется вводить через трубку системы для внутривенной инфузии, во время инфузии 0.9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 10 минут.

Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м^2.

Пациентам, получавшим ранее лучевую терапию на область средостения/перикардиальную область или принимавшим другие кардиотоксические препараты, при необходимости увеличения суммарной дозы доксорубицина более 450 мг/м^2, введение препарата следует проводить под строгим мониторингом функции сердца.

Нарушение функиии печени:

- если уровень билирубина в сыворотке крови составляет 1.2-3 мг/дл, вводимая доза препарата должна быть снижена на 50% от рекомендованной;

- если уровень билирубина в сыворотке крови превышает 3 мг/дл, то вводимая доза препарата должна быть снижена на 75% от рекомендованной.

Другие специальные группы пациентов: рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами пациентам, которые ранее получали интенсивную химиотерапию, детям, пациентам пожилого возраста, пациентам с ожирением (если масса тела составляет более 130% от оптимальной, отмечается снижение системного клиренса препарата), а также пациентам с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

Введение в мочевой пузырь

Введение в мочевой пузырь применяется для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также в качестве профилактики для снижения вероятности рецидива после трансуретральной резекции. Введение в мочевой пузырь не является подходящим для лечения инвазивных опухолей с пенетрацией в мышечную стенку мочевого пузыря.

Рекомендуемая доза для инсталляции составляет 30-50 мг в 25-50 мл 0.9% раствора натрия хлорида. В случае развития местной токсичности (химический цистит) дозу следует растворить в 50-100 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Инстилляции можно проводить с интервалом от 1 недели до 1 месяца.

Инстилляцию следует проводить с помощью катетера, при этом препарат должен оставаться в мочевом пузыре в течение 1-2 ч. Для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря пациенту во время инстилляции следует поворачиваться с боку на бок. Во избежание чрезмерного разбавления препарата мочой, пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует воздержаться от приема жидкости в течение 12 часов до инстилляции. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

Внутриартериальное введение

Больным с гепатоцеллюлярным раком для обеспечения интенсивного местного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия препарат можно вводить внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 30-150 мг/м^{2}с интервалом от 3 недель до 3 месяцев. Более высокие дозы следует применять только в случаях одновременного экстракорпорального выведения препарата. Более низкие дозы являются подходящими для введения доксорубицина в сочетании с иодированным маслом. Поскольку этот метод является потенциально опасным и может привести к распространенному некрозу ткани, внутриартериальное введение должны осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая тахикардия, тахиаритмии, атрио-вентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, застойная сердечная недостаточность, геморрагия, приливы, флебит, тромбофлебит, тромбоэмболия, шок, изменения на ЭКГ, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка.

При терапии антрациклинами существует риск развития кардиотоксичности - ранней (т.е. острой) или поздней (отсроченной).

Проявлетием *ранней* кардиотоксичности доксорубицина является, в основном, синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Эти эффекты не всегда являются прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, редко бывают клинически значимыми и обычно не требуют отмены терапии препаратом.

Поздняя кардиотоксичность обычно развивается на поздних стадиях курса терапии или в течение 2-3 месяцев после ее прекращения, однако, возможно развитие более отсроченных побочных эффектов (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии). Поздняя кардиотоксичность проявляется снижением фракции выброса левого желудочка и/или симптомами застойной сердечной недостаточности, такими как одышка, отек легких, отеки,

кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит и ритм галопа. Такжемогут отмечаться подострые явления, такие как перикардит и миокардит. Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии, которая ограничивает кумулятивную дозу препарата, является угрожающая жизни застойная сердечная недостаточность. При применении доксорубицина, как и других цитотоксических средств, иногда наблюдалось развитие тромбофлебита и тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии (в некоторых случаях с летальным исходом).

Со стороны системы пищеварения: анорексия, тошнота/рвота, мукозит/стоматит, гиперпигментация слизистой оболочки полости рта, эзофагит, боль в области живота, эрозии желудка, кровотечения из ЖКТ, диарея, колит, дегидратация, изменение уровня трансаминаз.

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

Со стороны органа зрения: конъюнктивит/кератит, слезотечение.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, сыпь/зуд, изменения кожи, гиперпигментация кожи и ногтей, фоточувствительность, гиперчувствительность раздраженной кожи (акамнестическая реакция на облучение), крапивница, эритема конечностей, ладонно-подошвенная эритродизестезия.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, олигоспермия, азооспермия.

Местные реакции: экстравазация во время внутривенной инфузии доксорубицина может привести к появлению боли, тяжелому поражению ткани (образование пузырей, выраженное воспаление подкожной клетчатки) и некрозу. При введении препарата в небольшую вену или при его повторном введении в одну и ту же вену возможно развитие флебосклероза.

Прочие: недомогание/астения, лихорадка, озноб, анафилаксия, развитие острого лимфолейкоза или острого миелолейкоза, присоединение вторичных инфекций, сепсис/септицемия, увеличение массы тела.

Введение в мочевой пузырь может привести к появлению симптомов химического цистита (дизурия, полиурия, никтурия, болезненное мочеиспускание, гематурия, дискомфорт в области мочевого пузыря, некроз стенки мочевого пузыря) и констрикции мочевого пузыря.

Внутриартериальное введение доксорубицина может вызвать в дополнение к системной токсичности изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки (возможно за счет рефлюкса препарата в желудочную артерию) и сужение желчевыводящих путей (лекарственный склерозирующий холангит), а также распространенный некроз перфузируемой ткани.

Передозировка:

Острая передозировка доксорубицина может привести к развитию тяжелой миелосупрессии (преимущественно лейкопении и тромбоцитопении), токсических эффектов со стороны ЖКТ (в основном мукозит) и вызвать острые поражения сердца.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан во время беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При применении доксорубицина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении костного мозга/системы крови и ЖКТ. При применении доксорубицина в комбинации с другими потенциально кардиотоксическими химиотерапевтическими средствами, а также сердечно-сосудистыми препаратами (например, блокаторами кальциевых каналов) необходимо контролировать функцию сердца. Были описаны случаи обострения геморрагического цистита, вызванного циклофосфамидом, и усиление гепатотоксичности 6-меркаптопурина. Доксорубицин может усиливать вызванное облучением токсическое действие на миокард, слизистые оболочки, кожу и печень. Изменения функции печени, вызванные сопутствующей терапией, могут отразиться на метаболизме, фармакокинетике, терапевтической эффективности и/или токсичности доксорубицина.

Введение паклитаксела до доксорубицина может привести к увеличению плазменных концентраций доксорубицина и/или его метаболитов в плазме. Этот эффект является минимальным, когда доксорубицин применяют до паклитаксела.

Доксорубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина. Из-за химической несовместимости доксорубицин нельзя смешивать с гепарином (при смешивании образуется осадок).

Особые указания и меры предосторожности:

Адрибластин быстрорастворимый следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитотоксических препаратов.

До начала лечения пациент должен восстановиться от острых токсических эффектов предыдущей цитотоксической терапии (таких как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции).

До начала и во время терапии препаратом необходимо контролировать функцию сердца, чтобы свести к минимуму риск его тяжелого поражения. Для этого следует регулярно определять фракцию выброса левого желудочка и немедленно прекратить лечение при появлении первых ризнаков ухудшения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерение фракций выброса левого желудочка) относятся радиоизотопная ангиография (MUGA) и эхокардиография. До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ и одного из следующих методов - радиоизотопного сканирования или эхокардиографии, особенно у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности (например, явное или скрытое заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения/перикарда, предшествующая терапия с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующая терапия препаратами, снижающими сократительную способность сердца). Фракцию выброса левого желудочка следует измерять в динамике, особенно при увеличении кумулятивных доз антрациклина. При этом целесообразно постоянно использовать один и тот же метод.

Риск развития застойной сердечной недостаточности, составляющий около 1-2% при применении кумулятивной дозы 300 мг/м^2, увеличивается медленно до достижения суммарной кумулятивной дозы 450-550 мг/м^2, после чего отмечается резкое увеличение риска. В связи с этим максимальная кумулятивная доза не должна превышать 550 мг/м^2.

Мониторинг функции сердца должен быть особенно строгим у пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы препарата и у пациентов с факторами риска повышенной кардиотоксичности. Однако, кардиотоксичность может развиться и при применении более низких кумулятивных Доз доксорубицина независимо от наличия факторов риска.

У детей и подростков повышен риск развития поздней кардиотоксичности доксорубицина. У женщин этот риск может быть выше, чем у мужчин.

Токсичность доксорубицина и других антрациклинов или антрацендионов, вероятно, носит аддитивный характер.

Как и другие цитотоксические средства, доксорубицин может вызвать миелосупрессию. Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу, следует проводить до и во время каждого цикла терапии доксорубицином. Дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) являются основным проявлением гематологической токсичности доксорубицина и самым частым признаком острой токсичности, лимитирующей дозу препарата. Лейкопения и нейтропения в большинстве случаев достигают максимальной выраженности через 10-14 дней после введения препарата, причем число лейкоцитов/нейтрофилов возвращается к норме к 21-ому дню. Возможно также развитие тромбоцитопении и анемии. Клинические осложнения тяжелой миелосупрессии включают в себя лихорадку, инфекции, сепсис/септицемию, септический шок, кровотечения, гипоксию тканей или летальный исход.

У больных, получавших антрациклины, включая доксорубицин, описаны случаи развития вторичного лейкоза с прелейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз чаще встречается при применении этих препаратов в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, вызывающими повреждение ДНК, лучевой терапией, а также у пациентов, получавших ранее интенсивную цитотоксическую терапию или антрациклины в высоких дозах. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1-3 года.

Мукозит/стоматит обычно развивается вскоре после введения препарата и в тяжелых случаях в течение нескольких дней может привести к изъязвлению слизистой оболочки. Большинство пациентов восстанавливается от этих нежелательных явлений к третьей неделе терапии.

До начала и во время терапии препаратом у пациентов необходимо контролировать показатели функции печени (уровень общего билирубина в сыворотке крови). У пациентов с повышенным уровнем билирубина возможно замедление клиренса препарата и усиление общей токсичности. При появлении первых признаков экстравазации доксорубицина (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы; местно провести мероприятия по устранению последствий экстравазации. Целесообразно использовать пакеты со льдом.

Точное соблюдение инструкций по применению препарата позволяет свести к минимуму риск развития флебита/тромбофлебита в месте инъекции.

При внутрипузырном применении препарата особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленная массивными опухолями мочевого пузыря).

При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в крови. Такие мероприятия как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.

У женщин доксорубицин может вызвать бесплодие и аменорею. Овуляция и менструации обычно восстанавливаются после прекращения лечения, хотя возможно наступление ранней менопаузы.

У мужчин доксорубицин оказывает мутагенное действие и может вызвать повреждение хромосом сперматозоидов. Олигоспермия или азооспермия могут оказаться необратимыми, хотя в некоторых случаях отмечалось восстановление числа сперматозоидов, иногда через несколько лет после прекращения лечения.

Мужчины и женщины, получающие терапию препаратом Адрибластин быстрорастворимый, должны использовать надежные методы контрацепции.

При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (содержащим 1% хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором бикарбоната натрия; если попал в глаза - оттянуть веки и производить промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.

При нарушениях функции печени

Применять с осторожностью при нарушениях функции печени

Применение в пожилом возрасте

Пациентам пожилого возраста рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами.

Применение в детском возрасте

Детям рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами.

Условия хранения:

Список А. При температуре от +15°С до +25°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности лиофилизата - 4 года, растворителя - 5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Adriblastin_Bystrorastvorimyy