Доксорубицин-Эбеве



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения красного цвета, прозрачный, свободный от посторонних частиц.

	1 мл
доксорубицина гидрохлорид	2 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 9 мг, хлористоводородная кислота (10% раствор) - 0.26 мг, вода д/и - 993.74 мг.

5 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.
10 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.
25 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.
50 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.
100 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Описано три основных механизма действия доксорубицина: взаимодействие с ДНК, ингибирование топоизомеразы I, ДНК и РНК полимераз, образование свободных радикалов и прямое воздействие на мембраны клеток, что приводит к подавлению репликации ДНК и синтеза нуклеиновых кислот, а также прямому цитотоксическому действию. Клетки чувствительны к препарату в S- и G2-фазах митоза.

Фармакокинетика

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

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита доксорубицинола. Ферментативное восстановление доксорубицина под действием оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что может способствовать проявлению кардиотоксического действия. После в/в введения быстро исчезает из крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких.

$T_{1/2}$ - 20-48 ч для доксорубицина и доксорубицинола.

Выведение: с желчью 40% в неизмененном виде в течение 7 дней, с мочой - 5-12% доксорубицина и его метаболитов в течение 5 дней.

Показания к применению:

— рак молочной железы;

— рак легкого (мелкоклеточный);

— мезотелиома;

— рак пищевода;

— рак желудка;

— первичный гепатоцеллюлярный рак;

— рак поджелудочной железы;

— инсулинома;

— карциноид;

— злокачественные опухоли головы и шеи;

— рак щитовидной железы;

— злокачественная тимома;

— рак яичников;

— герминогенные опухоли яичка;

— трофобластические опухоли;

— рак предстательной железы;

— рак мочевого пузыря (лечение и профилактика рецидивов после оперативного вмешательства);

— рак эндометрия;

— рак шейки матки;

— саркома матки;

— саркома мягких тканей;

— саркома Юинга;

— остеогенная саркома;

— рабдомиосаркома;

— нейробластома;

— опухоль Вильмса;

— саркома Капоши;

— острый лимфобластный лейкоз;

— острый миелобластный лейкоз;

— хронический лимфолейкоз;

— болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы;

— множественная миелома.

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз
- Инсулинома
- Инсульт
- Кома
- Лейкоз
- Лимфома
- Миелома
- Опухоли
- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак шейки матки
- Рак яичников
- Эндометрит

Противопоказания:

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

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания).

В/в введение противопоказано при:

— выраженной миелосупрессии (количество нейтрофилов менее 1500 клеток/мкл);

— выраженной печеночной недостаточности;

— тяжелой сердечной недостаточности и аритмиях;

— недавно перенесенном инфаркте миокарда;

— предшествующей терапии другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах;

— острых вирусных инфекциях (в т.ч. при ветряной оспе, опоясывающем герпесе).

Введение и мочевой пузырь противопоказано при:

— инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря;

— инфекции мочевых путей;

— воспалительных заболеваниях мочевого пузыря.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов, получавших ранее интенсивную химиотерапию; с заболеваниями сердца; с факторами риска развития кардиотоксичности; с ожирением, с опухолевой инфильтрацией костного мозга, с выраженным нарушением функции печени (может потребоваться снижение стартовых доз или увеличение интервалов между дозами); уратным нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе); в составе комбинированной противоопухолевой терапии, а также в сочетании с лучевой или другой противоопухолевой терапией; у детей; у пациентов пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Доксорубицин можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Внутривенное введение

— в качестве монотерапии рекомендованная доза на цикл составляет 60-75 мг/м^2 каждые 3 недели. Обычно препарат вводят однократно в течение цикла; однако цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить в течение первых 3 дней подряд, или в первый и в восьмой день цикла). Циклы повторяются каждые 3-4 недели;

— для уменьшения токсического действия доксорубицина, особенно кардиотоксичности, применяется еженедельный режим введения препарата по 10-20 мг/м^2;

— в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами доксорубицин назначается в цикловой дозе 30-60 мг/м^2

каждые 3-4 недели.

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

— на 50% при концентрации билирубина в сыворотке крови 1.2-3.0 мг/дл;

— на 75% при концентрации билирубина в сыворотке крови выше 3.0 мг/дл.

Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м^2.У больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксичными препаратами, суммарная доза доксорубицина не должна быть более 400 мг/м^2.

Внутривенное введение доксорубицина следует проводить с осторожностью. Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации рекомендуется вводить доксорубицин через трубку системы для в/в введения, во время инфузии 0.9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы, в течение 3-5 мин.

Введение в мочевой пузырь

Введение в мочевой пузырь применяется *для лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, а также профилактики рецидивов после трансуретральной резекции*. Введение в мочевой пузырь не применяется для лечения инвазивных опухолей с прорастанием в мышечную стенку мочевого пузыря.

Рекомендуемая доза для внутрипузырного введения - 30-50 мг на инстилляцию, с интервалами между введениями от 1 недели до 1 месяца, в зависимости от целей терапии - лечение или профилактика. Рекомендуемая концентрация раствора - 1 мг/1 мл воды для инъекций или 0.9% раствора натрия хлорида. После завершения инстилляции, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые 15 мин. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 ч. В конце инстилляции пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

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

При проявлениях местного токсического действия (химический цистит, который может проявляться дизурией, полиурией, никтурией, болезненным мочеиспусканием, гематурией, дискомфортом в области мочевого пузыря, некрозом стенки мочевого пузыря) дозу, предназначенную для инстилляций, следует растворить в 50-100 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Особое внимание следует уделить проблемам, связанным с катетеризацией (например, при обструкции мочеиспускательного канала, обусловленной массивными внутрипузырными опухолями).

Внутриартериальное введение

Больным с *гепатоцеллюлярным раком* для обеспечения интенсивного местного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия доксорубицин может быть введен внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 30-150 мг/м^2 с интервалом от 3 недель до 3 месяцев. Более высокие дозы следует применять только в тех случаях, когда одновременно осуществляется экстракорпоральное выведение препарата.

Поскольку этот метод потенциально опасен, и при его использовании может произойти воздушная эмболия и/или артериальный тромбоз, приводящий к распространенному некрозу ткани, внутриартериальное введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: очень часто - дозозависимая обратимая миелосупрессия (лейкопения и нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Лейкопения обычно достигает минимального значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ранняя (острая) кардиотоксичность, проявлениями которой являются синусовая тахикардия, тахиаритмии (включая желудочковую тахикардию), наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия, а также брадикардия, AV-блокада и блокада ножек пучка Гиса и/или патологические изменения на ЭКГ (неспецифические изменения волн ST-T), снижение АД, ощущение сердцебиения, поздняя (отсроченная) кардиотоксичность, которая проявляется снижением фракции выброса левого желудочка сердца без клинических симптомов и/или с симптомами застойной сердечной недостаточности - одышка, отек легких, периферические отеки, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа, перикардит, миокардит; очень редко - флебит, тромбофлебит, тромбоэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, язвенные поражения слизистых оболочек ЖКТ (стоматит, эзофагит, язвенный колит, как правило, на 5-10 день после начала лечения и может прогрессировать при повторных терапевтических циклах), гиперпигментация слизистой оболочки ротовой полости, боли в области живота, кровотечение из ЖКТ, диарея, колит. Повышение концентрации общего билирубина и активности

печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения доксорубицина, гематурия, полиурия, странгурия, болезненное мочеиспускание, геморрагический цистит, аменорея (по окончании терапии происходит восстановление овуляции, однако может наступить преждевременная менопауза), олигоспермия, азооспермия (в ряде случаев количество сперматозоидов восстанавливается до нормального уровня; это может произойти через несколько лет после окончания терапии); редко - нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты.

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

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, кератит, слезотечение.

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

Со стороны дыхательной системы: очень редкие **-** тахипное, диспное, экссудативный плеврит, бронхоспазм, интерстициальная пневмония.

Местные реакции: нечасто - эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, затем может возникнуть местный флебит или тромбофлебит. Также может развиться флебосклероз, особенно, если доксорубицин вводится повторно в небольшую вену. В случае попадания препарата в окружающие ткани могут возникать местная болезненность, тяжелое воспаление подкожной клетчатки и некроз тканей.

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

При внутрипузырном введении: цистит.

Прочие: недомогание, сонливость, астения, лихорадка, озноб, приливы крови к лицу, развитие острого лимфоцитарного или миелоцитарного лейкоза, у детей - развитие поздних неопластических заболеваний, в частности - миелоидная лейкемия.

Передозировка:

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения, тромбоцитопения), токсические поражения ЖКТ (тошнота, рвота, стоматит, энтерит, диарея), острые поражения сердца (снижение АД, тахикардия, нарушение ритма, боли в области сердца, острая сердечная недостаточность).

Лечение: антидот к доксорубицину не известен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия. Гемодиализ не эффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Контролируемых исследований применения доксорубицина у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты доксорубицина. Поэтому не следует применять доксорубицин при беременности.

Поскольку доксорубицин выделяется с грудным молоком, во избежание токсического действия препарата на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доксорубицином и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Доксорубицин может усиливать токсичность других противоопухолевых средств, особенно миелотоксичность и токсическое воздействие на ЖКТ.

При одновременном применении доксорубицина и других цитотоксических препаратов, которые обладают потенциальной кардиотоксичностью (например, даунорубицин, дактиномицин, 5-фторурацил, митомицин, циклофосфамид) требуется проведение тщательного контроля функции сердца в течение всего курса терапии. Рекомендуемая доза доксорубицина - не более 400 мг/м^2. Применение доксорубицина у больных, получавших полные кумулятивные дозы даунорубицина или доксорубицина (в анамнезе), не рекомендуется.

На фоне доксорубицина возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого циклофосфамидом и усиление гепатотоксичности 6-меркаптопурина.

Стрептозотоцин увеличивает $T_{1/2}$ доксорубицина.

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

Урикозурические противоподагрические препараты увеличивают риск развития нефропатии.

При совместном применении циклоспорина и доксорубицина увеличиваются концентрации обоих препаратов в плазме крови. Это может привести к увеличению риска развития миелотоксичности и иммуносупрессии.

Гепатотоксичные препараты, ухудшая функцию печени, могут повысить токсичность доксорубицина.

Ингибиторы ферментов системы цитохрома Р450 (например, циметидин, ранитидин) могут снижать метаболизм доксорубицина, в результате повышая риск развития его токсических эффектов.

Индукторы ферментов системы цитохрома Р450 (например, рифампицин, барбитураты) могут увеличивать скорость метаболизма доксорубицина, тем самым уменьшая его эффективность.

При совместном применении с блокаторами медленных кальциевых каналов (например, верапамил) увеличивается цитотоксичность доксорубицина.

В связи с тем, что при лечении доксорубицином возможно подавление естественных защитных механизмов, вакцинацию рекомендуется проводить спустя некоторое время (от 3 месяцев до 1 года) после окончания лечения

Фармацевтическое взаимодействие

Доксорубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу доксорубицина.

Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, фторурацилом, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином, другими противоопухолевыми препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение Доксорубицином-Эбеве должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.

Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии доксорубицином проводить регулярный контроль его функции различными диагностическими методами (эхокардиография, сцинтиграфия, ЭКГ). Ранний клинический диагноз сердечной недостаточности, обусловленной применением препарата, очень важен для успешного лечения. При обнаружении признаков кардиотоксичности (клинические признаки - снижение АД, нарушения ритма сердца, боли в области сердца; инструментальные признаки – снижение фракции выброса левого желудочка более чем на 10% или ниже 50% у пациентов с исходно нормальной сократительной функцией сердца, увеличение размеров сердца) лечение доксорубицином немедленно прекращают.

Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит обратимый характер (на ЭКГ регистрируется депрессия сегмента ST или не выраженные нарушения ритма) и обычно ее не рассматривают как показание к отмене терапии доксорубицином. Однако если произошло снижение амплитуды комплекса QRS на 30% от исходного значения, расширение комплекса QRS на ЭКГ, или снижение фракции укорочения левого желудочка на 5% по данным эхокардиограммы, рекомендуется прекратить лечение доксорубицином. Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность (кардиомиопатия) зависит от суммарной дозы. Вероятность развития нарушения функции миокарда составляет примерно 1-2% при суммарной дозе, равной 300 мг/м^2; вероятность этого медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/м^2. При превышении этой дозы риск развития застойной сердечной недостаточности резко возрастает, в связи с чем лечение доксорубицином рекомендуется прекратить по достижении общей суммарной дозы в 550 мг/м^2. Если у пациента имеется какой-либо дополнительный риск возникновения кардиотоксичности (например, указания в анамнезе на заболевание сердца, предшествующая терапия антрациклинами или антраценедионами, предшествующая лучевая терапия области средостения, одновременное применение других потенциально кардиотоксичных препаратов, таких как циклофосфамид и 5- фторурацил, возраст меньше 15 лет и старше 70 лет), то токсическое действие может проявляться и при более низких кумулятивных дозах, и контроль функции сердца должен быть особенно тщательным. Вызванная доксорубицином кардиотоксичность развивается преимущественно в ходе курса терапии или в течение двух месяцев после его окончания, однако, могут возникать отсроченные побочные эффекты (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии).

В процессе лечения доксорубицином необходимо проводить оценку гематологических показателей до и во время каждого цикла терапии, включая определение количества лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови и печеночных функциональных тестов.

Пациентов с развившейся нейтропенией/лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения суперинфекции.

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.

По возможности, следует избегать введения в вены над суставами или в вены конечностей с нарушенным венозным или лимфатическим дренированием.

При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем, пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина. Такие мероприятия как повышенная гидратация, ощелачивание мочи и профилактическое назначение аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли. При лечении гиперурикемии и подагры может потребоваться коррекция доз противоподагрических средств в результате повышения концентрации мочевой кислоты па фоне лечения препаратом.

Не рекомендуется иммунизация, если она не одобрена врачом в интервале от 3 мес до 1 года после приема препарата; другим членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Доксорубицин может приводить к окрашиванию мочи в красный цвет.

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

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления растворов для внутрисосудистого и внутрипузырного введения препарата Доксорубицин-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, сонливость, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции печени

У пациентов с гипербилирубинемией доза доксорубицина должна быть уменьшена в соответствии с концентрацией общего билирубина:

— на 50% при концентрации билирубина в сыворотке крови 1.2-3.0 мг/дл;

— на 75% при концентрации билирубина в сыворотке крови выше 3.0 мг/дл.

Внутривенное введение противопоказано при выраженной печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

Рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у **пациентов пожилого возраста.**

Применение в детском возрасте

Рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у **детей**.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Doksorubicin-Ebeve