Доксорубицин (лиофилизат)



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

Вспомогательные вещества: маннитол 40 мг.

флаконы (10) - коробки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Механизм действия заключается во взаимодействии с ДНК, ингибировании топоизомеразы II, ДНК- и РНК полимераз, образовании свободных радикалов и прямом воздействии 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.

Фармакокинетика

После в/в введения доксорубицин демонстрирует многофазовое распределение: в течение первых пяти минут происходит быстрый захват доксорубицина тканями и снижение его концентраций в плазме; длительный $T_{1/2}$ обусловлен второй фазой - фазой медленной элиминации из тканей. Концентрируется в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Пенетрирует через плаценту; выделяется с грудным молоком. Связь с белками плазмы составляет около 75%. V_d - от 20 до 30 л/кг. Клиренс препарата из плазмы варьирует от 8 до 20 мл/мин/кг.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита доксорубицинола. Ферментативное восстановление доксорубицина приводит к образованию свободных радикалов, что может способствовать проявлению кардиотоксического действия. Терминальный $T_{1/2}$ доксорубицинола сходен с таковым доксорубицина и составляет 20-48 ч.

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:

Рак молочной железы, рак легкого (мелкоклеточный), мезотелиома, рак пищевода, рак желудка, первичный гепатоцеллюлярный рак, инсулинома, карциноид, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, злокачественная тимома, рак яичников, герминогенные опухоли яичка, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря (лечение и профилактика рецидивов после оперативного вмешательства), рак эндометрия, рак шейки матки, саркома матки, саркома Юинга, рабдомиосаркома, нейробластома, опухоль Вильмса, остеогенная саркома, саркома мягких тканей, 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 шейки матки
- Рак яичников
- Эндометрит

Противопоказания:

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

— беременность и период кормления грудью;

— в/в введение противопоказано при: выраженной миелосупрессии (количество нейтрофилов менее 1500 клеток/мм^3), предшествующей терапии другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах; выраженной печеночной недостаточности, тяжелой сердечной недостаточности и аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, острых вирусных инфекциях (в т.ч. при ветряной оспе, опоясывающем герпесе);

— введение в мочевой пузырь противопоказано при: при инфекциях мочевыводящих путей, инвазивных опухолях с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, воспалении мочевого пузыря.

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:

В/в, внутрипузырно или внутриартериально.

Доксорубицин может применяться 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. Восстановленный раствор препарата рекомендуется использовать сразу после приготовления.

В/в введение

— в качестве монотерапии рекомендованная доза на цикл составляет 60-75 мг/кв.м каждые три недели. Обычно препарат вводится однократно в течение цикла; однако, цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить по 25-30 мг/м^2/сут. в течение первых трех дней подряд каждые 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. Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

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

— 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 у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, у детей, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с ожирением (если масса тела составляет более 130% от идеальной, отмечается снижение системного клиренса доксорубицина), а также у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

Приготовление раствора и введение

Лиофилизат доксорубицина растворяется 0.9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Полученный раствор с необходимым количеством доксорубицина дополнительно разбавляется 0.9% раствором натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/1 мл. Препарат вводится в/в медленно (в течение 3-10 мин) в порт для инъекций системы для в/в вливаний, во время быстрой инфузии 5% раствора декстрозы или 0.9% раствора натрия хлорида. Перед инъекцией необходимо убедиться, что игла или катетер установлены точно в вене. Избегать введения в мелкие вены и в вены над суставами; следует соблюдать осторожность и не производить венепункции и последующее введение доксорубицина на конечностях, где имеются нарушения венозного и лимфатического оттока.

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 является подходящим для лечения инвазивных опухолей с пенетрацией в мышечную стенку мочевого пузыря.

Рекомендуемая доза для внутрипузырного введения - 30-50 мг на инсталляцию, 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 инсталляции, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 ч. В конце инсталляции 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 инсталляцией. Системное всасывание доксорубицина при инсталляции 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 инсталляции, 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 общую печеночную артерию в дозе 30-150 мг/м 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 распространенный некроз ткани, внутриартериальное введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Побочное действие:

Со стороны органов кроветворения: дозозависимая, обратимая лейкопения и нейтропения. Возможно также развитие тромбоцитопении и анемии. Лейкопения обычно достигает наиболее низкого значения через 10-14 дней после введения препарата, восстановление картины крови обычно наблюдается на 21 день.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: проявлением ранней (острой) кардиотоксичности доксорубицина является в первую очередь синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения сегмента ST-T). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая и желудочковую тахикардию), желудочковая экстрасистолия, а также брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада пучка Гиса. Возникновение этих явлений не всегда является прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, и не требуют отмены терапии доксорубицином. Позднее (отсроченное) поражение миокарда проявляется снижением фракции выброса левого желудочка без клинических симптомов и/или симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (одышка, отек легких, периферические отеки, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа). Также могут отмечаться подострые явления (перикардит/миокардит). Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии является опасная для жизни ЗСН, которая представляет собой токсичность, ограничивающую кумулятивную дозу препарата. Флебит, тромбофлебит, тромбоэмболические осложнения, включая эмболию легочной артерии (в ряде случаев с летальным исходом).

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит или эзофагит (в тяжелых случаях может развиться изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта), гиперпигментация слизистой оболочки ротовой полости, боли в области живота, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, диарея, колит. Повышение концентрации общего билирубина и активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

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

Со стороны органа зрения: конъюнктивит/кератит, слезотечение.

Со стороны репродуктивной системы: 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 кожи и кожных придатков: в большинстве случаев развивается обратимая полная алопеция. Возобновление роста волос обычно начинается через 2-3 месяца после прекращения введения препарата. Также могут возникать 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 нервной системы: периферийная нейротоксичность в форме региональных сенсорных и/или двигательных нарушений была отмечена у пациентов при внутривенном введении доксорубицина, в основном в сочетании с цисплатином. Эпилептические припадки и кома отмечались у пациентов, получавших доксорубицин в комбинации с цисплатином и винкристином.

Аллергические реакции: кожная сыпь, дерматит, крапивница, гиперемия кожи ладоней и подошв, бронхоспазм, анафилаксия (редко).

Местные реакции: нередко выявляется 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.

Внутриартериальное введение доксорубицина может вызвать 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.

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.

Прочие: недомогание, астения, лихорадка, озноб, приливы жара к лицу, гиперурикемия или нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты, развитие острого лимфоцитарного или миелоцитарного лейкоза.

Передозировка:

Острая передозировка доксорубицина может привести к тяжелой миелосупрессии (преимущественно к лейкопении и тромбоцитопении), к токсическим эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта, вызвать острые поражения сердца. Антидот к доксорубицину не известен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия, сопровождающаяся госпитализацией, назначением антибактериальных препаратов.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности и в период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При применении доксорубицина в комбинации с другими цитотоксическими средствами возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении костного мозга/системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта.

При одновременном использовании доксорубицина и других цитотоксических препаратов, которые обладают потенциальной кардиотоксичностью (например, фторурацил и/или циклофосфамид) требуется проведение тщательного контроля функции сердца в течение всего курса терапии.

На фоне терапии доксорубицином возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого циклофосфамидом и усиление гепатотоксичности меркаптопурина. Изменения функции печени, вызванные сопутствующей терапией, могут отразиться на метаболизме, фармакокинетике, терапевтической эффективности и/или токсичности доксорубицина.

Стрептозоцин увеличивает период полувыведения 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. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином, фторурацилом и др. противоопухолевыми препаратами.

При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение доксорубицином должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.

Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала во время терапии доксорубицином проводить регулярный контроль его функции, включая оценку фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии или многоканальная радиоизотопная ангиография, а также ЭКГ-контроль. Для Ранний клинический диагноз сердечной недостаточности, обусловленной применением препарата, очень важен для его успешного

лечения. При обнаружении признаков хронической кардиотоксичности лечение доксорубицином немедленно прекращают.

Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит транзиторный (обратимый) характер, и обычно ее не рассматривают как показание к отмене терапии доксорубицином. Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность (кардиомиопатия) зависит от суммарной дозы. Вероятность развития нарушения функции миокарда составляет примерно 1-2% при суммарной дозе, равной 300 мг/кв.м; вероятность этого медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/кв.м. Затем риск развития застойной сердечной недостаточности резко возрастает, поэтому рекомендуется не превышать общую суммарную дозу в 550 мг/кв.м. Если у пациента имеется какой-либо дополнительный риск возникновения кардиотоксичности (например, указания в анамнезе на заболевание сердца, предшествующая терапия антрациклинами или антрацендионами, предшествующая лучевая терапия области средостения, одновременное применение других потенциально кардиотоксичных препаратов, таких как циклофосфамид и фторурацил), то токсическое действие может проявляться и при более низких кумулятивных дозах, и контроль функции сердца должен быть особенно строгим. Вызванная доксорубицином кардиотоксичность развивается преимущественно и 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.

При появлении первых признаков экстравазации доксорубициина (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 корректировка доз противоподагрических средств в результате повышения концентрации мочевой кислоты на фоне лечения препаратом.

Больных с развившейся нейтропенией/лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения инфекции.

Отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом в интервале от 3 месяцев до 1 года после приема препарата; др. 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.

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

При нарушениях функции почек

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.

При нарушениях функции печени

В/в введение противопоказано при выраженной печеночной недостаточности.

Применять с осторожностью при нарушении функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Применять с осторожностью в пожилом возрасте.

Применение в детском возрасте

Применять с осторожностью в детском возрасте.

Условия хранения:

Препарат хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 5°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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