Синдроксоцин



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 в виде пористой массы красного цвета.

	1 фл.
доксорубицина гидрохлорид	10 мг
— " —	50 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, лактоза безводная.

Флаконы стеклянные (1) - пачки 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, образовании свободных радикалов и прямом воздействии на мембраны клеток с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. Клетки чувствительны к препарату в S- и G2-фазах.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Абсорбция - высокая, распределение - относительно равномерное. Не проникает через ГЭБ. Связывание с белками плазмы составляет около 75%.

После в/в введения быстро исчезает из крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких.

Метаболизм

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.

Выведение

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

— рак 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 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 молочной железы
- Рак шейки матки
- Рак яичников
- Эндометрит

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— повышенная чувствительность к доксорубицину или другим компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим антрациклинам и антрацендионам.

Для в/в введения:

— выраженная миелосупрессия;

— выраженная печеночная недостаточность;

— тяжелая сердечная недостаточность, аритмия, недавно перенесенный инфаркт миокарда;

— предшествующая терапия другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах;

— ветряная оспа;

— опоясывающий герпес.

Для введения в мочевой пузырь:

— инвазивные опухоли с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, воспалении мочевого пузыря.

С *осторожностью* применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при гипербилирубинемии, ранее проводившейся лучевой терапии или химиотерапии, при уратном нефролитиазе (в т.ч. в анамнезе), заболеваниях сердца (кардиотоксическое действие может отмечаться при более низких суммарных дозах), печеночной недостаточности, инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.

Способ применения и дозы:

Синдроксоцин 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.

В/в введение

Препарат вводят в/в струйно медленно.

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 назначают в цикловой дозе 30-60 мг/м^2 каждые 3-4 недели.

При нарушениях функции печени у пациентов с гипербилирубинемией дозу доксорубицина следует уменьшить в

соответствии с концентрацией общего билирубина:

- на 50% - при концентрации билирубина в сыворотке крови 12-30 мг/л;

- на 75% - при концентрации билирубина в сыворотке крови выше 30 мг/л.

Пациентам, 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** рекомендуется назначение препарата в более низких дозах или увеличение интервалов между циклами.

В/в 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.

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

Введение в мочевой пузырь

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 пятнадцать минут. 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 часов перед инстилляцией. Системное всасывание доксорубицина при инсталляции в мочевой пузырь очень низкое.

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 инстилляции, 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 распространенный некроз ткани, внутриартериалъное введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.

Побочное действие:

Со стороны органов кроветворения: дозозависимая, обратимая лейкопения и нейтропения; возможны тромбоцитопения и анемия. 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 и зубца Т). Также могут отмечаться тахиаритмии (включая желудочковую тахикардию), желудочковая экстрасистолия, а также брадикардия, AV-блокада и блокада пучка Гиса. Возникновение этих явлений не всегда является прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, они редко бывают клинически значимыми, 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 (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 застойная сердечная недостаточность, 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 ЖКТ), гиперпигментация слизистой оболочки ротовой полости, боли в

области живота, кровотечения из ЖКТ, 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.

Со стороны органов чувств: 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).

Дерматологические реакции: 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.

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

Местные реакции: возможна эритематозная исчерченность по ходу вены, в которую производилась инфузия, затем может возникнуть местный флебит или тромбофлебит. Также может развиться флебосклероз, особенно, если доксорубицин вводят 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, окрашивание мочи в красный цвет.

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:

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны ЖКТ, острая кардиотоксичность.

Лечение: антидот к доксорубицину неизвестен, проведение симптоматической терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).
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:

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

При одновременном применении Синдроксоцина и других цитотоксических препаратов, которые обладают потенциальной кардиотоксичностью (например, 5-фторурацил и/или циклофосфамид) требуется проведение тщательного контроля функции сердца в течение всего курса терапии.

На фоне Синдроксоцина возможно усиление явлений геморрагического цистита, вызываемого циклофосфамидом и усиление гепатотоксичности 6-меркаптопурина. Стрептозоцин увеличивает $T_{1/2}$ доксорубицина.

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

Урикозурические противоподагрические препараты увеличивают риск развития нефропатии.

Гепатотоксичные препараты, ухудшая функцию печени, могут приводить к повышению токсичности доксорубицина.

Фармацевтическое взаимодействие

Синдроксоцин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с щелочными растворами, поскольку это может привести к гидролизу Синдроксоцина. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином, 5-фторурацилом и другими 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 Синдроксоцином должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.

Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала во время терапии Синдроксоцином проводить регулярный контроль его функции, включая оценку фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии или многоканальная радиоизотопная ангиография, а также ЭКГ-контроль. 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/м^2; вероятность этого медленно возрастает при общей суммарной дозе в 450-550 мг/м^2. Затем риск развития застойной сердечной недостаточности резко возрастает, поэтому рекомендуется не превышать общую суммарную дозу 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 антрацендионами, предшествующая лучевая терапия области средостения, одновременное применение других потенциально кардиотоксичных препаратов, таких как циклофосфамид и 5-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 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 Синдроксоцином 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 Синдроксоцина (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 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 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 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.

При работе с Синдроксоцином 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 печени

Противопоказано в/в применение препарата при выраженной печеночной недостаточности.

С *осторожностью* применять препарат при печеночной недостаточности.

Условия хранения:

Список А. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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