

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДОКСОРУБІЦИН
(DOXORUBICIN)

Склад:

діюча речовина: doxorubicin

1 флакон містить 10 мг доксорубіцину гідрохлориду у перерахуванні на 100 % речовину;

допоміжна речовина: маніт (Е 421).

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій

Основні фізико-хімічні властивості: пориста маса оранжево-червоного кольору.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні антибіотики. Антрацикліни та споріднені сполуки.

Доксорубіцин.

Код АТХ L01D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Доксорубіцин є протипухлинним засобом. Клітини пухлини гинуть, вірогідно, внаслідок впливу препарату на синтез нуклеїнових кислот, хоча точний механізм дії остаточно не з'ясований. Припускається наступний механізм дії: інтеркаляція ДНК (що призводить до пригнічення синтезу ДНК, РНК та білків), утворення високореактивних вільних радикалів та супероксидів, хелатування двовалентних катіонів, пригнічення Na-K АТФази та зв'язування доксорубіцину із певними складовими клітинної мембрани (зокрема із мембранними ліпідами, спектрином та кардіоліпіном). Найбільші концентрації препарату відзначені у легенях, печінці, селезінці, нирках, серці, тонкому кишечнику та кістковому мозку. Доксорубіцин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення крива виведення доксорубіцину з плазми крові є трьохфазною із періодами напіввиведення 12 хвилин; 3,3 години та 30 годин. Відносно тривалий термінальний період напіввиведення доксорубіцину відображає його розподіл у глибокому компартменті тканин. Лише близько 33-50 % препарату із флуорисцентною або трітійовою міткою (продуктів розпаду) відповідно визначалося у сечі, жовчі та фекаліях протягом 5 днів після внутрішньовенного введення. Решта доксорубіцину та продуктів розпаду, вочевидь, залишається у тканинах організму протягом тривалого періоду часу.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями доксорубіцин відновлюється до адриаміцинолу, активної цитотоксичної сполуки. Таке відновлення, вочевидь, каталізується цитоплазматичними НАДФ-залежними альдо-кеторедуктазами, що присутні в усіх тканинах та відіграють важливу роль у визначенні загальної фармакокінетики доксорубіцину.

Мікросомальні глікозидази, присутні у більшості тканин, розщеплюють доксорубіцин та адриаміцинол до неактивних агліконів. Аглікони можуть зазнати O-деметилації із подальшою кон'югацією із сірчанокислим або глюкуронідовим ефіром і виводяться із жовчю.

Клінічні характеристики.

Показання. 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 препарату, інших антрациклінів чи антрацендіонів. Період вагітності, або годування груддю.

При внутрішньовенному введенні: персистуюча мієлосупресія; тяжкі порушення функції печінки; тяжкі порушення функції міокарда; нещодавно перенесений інфаркт міокарда; тяжка аритмія; попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами доксорубіцину, даунорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину та/або іншими антрациклінами та антрацендіонами.

При внутрішньоміхуровому введенні: інфекції сечовидільного тракту; запалення сечового міхура; гематурія.

Особливі заходи безпеки.

Приготування розчину для внутрішньовенної інфузії

Вміст флакона знаходиться під від'ємним тиском для зменшення утворення аерозолу при відновленні розчину, тому слід бути особливо обережними при введенні голки. Слід уникати вдихання аерозолу, що утворюється при відновленні розчину.

Далі наведені рекомендації щодо техніки безпеки з огляду на токсичність препарату:

- Персонал повинен добре володіти технікою відновлення та застосування препарату.
- Вагітних жінок не слід допускати до роботи із цим препаратом.
- Персонал, який працює із доксорубіцином, повинен використовувати захисний одяг: окуляри, халат, одноразові рукавички та маску.
- Для відновлення препарату повинна бути відведена відповідна зона (бажано під ламінаром), робоча поверхня повинна бути захищена одноразовим абсорбуючим папером з пластиковою основою.
- Усі матеріали, використані для розведення, введення або прибирання, у тому числі рукавички, слід зібрати у пакети, призначені для високонебезпечних відходів для подальшого спалювання при високій температурі.
- Завжди мити руки після зняття рукавичок.
- У випадку контакту зі шкірою ретельно промити уражену ділянку із милом та водою або розчином бікарбонату натрію. Однак не слід терти шкіру жорсткою щіткою.
- У випадку контакту з очима відтягти повіку ураженого ока та промити великою кількістю води протягом 15 хвилин, після чого звернутися до лікаря.
- Розчин, що був пролитий чи витік, слід обробити розведеним гіпохлоритом натрію (1 % активованого хлору), бажано витримати протягом ночі, а потім промити водою. Усі матеріали, що використовувались для очищення, потрібно утилізувати, як указано вище.

Внутрішньовенне введення.

Вміст флакона необхідно відновити перед використанням водою для ін'єкцій або 0,9 % розчином хлориду натрію. Для відновлення флакона з вмістом 10 мг достатньо 5 мл води для ін'єкцій або натрію хлориду для ін'єкцій.

Після додавання розчинника вміст флакона обережно струсити, не перевертаючи флакон, протягом 30 секунд.

Невикористаний розчин потрібно утилізувати.

Внутрішньоміхурове введення.

Доксорубіцин інстилювати за допомогою катетера та лишити у міхурі на 1-2 години. Протягом інстиляції пацієнту слід змінювати положення тіла так, щоб тазова частина слизової оболонки сечового міхура якомога більше контактувала із розчином. Для уникнення небажаного розведення розчину сечею пацієнтів слід попередити не споживати напої протягом 12 годин до інстиляції. Після завершення інстиляції пацієнту слід спорожнити сечовий міхур.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування високих доз циклоспорину призводить до збільшення сироваткових рівнів та мієлотоксичності доксорубіцину.

Доксорубіцин переважно застосовують у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами. Може відбуватися адитивний ефект токсичності, особливо стосовно впливу на кістковий мозок/гематологію та шлунково-кишковий тракт. При застосуванні доксорубіцину у комбінованій хіміотерапії з іншими потенційно кардіотоксичними сполуками або у комбінації з іншими препаратами, що впливають на серце (наприклад, блокаторами кальцієвих каналів), у період лікування необхідно контролювати функцію серця. Зміни функцій печінки внаслідок супутнього лікування можуть змінювати метаболізм та фармакокінетику доксорубіцину, терапевтичну ефективність та/або токсичність.

Якщо до початку введення доксорубіцину застосовували паклітаксел, це може призвести до збільшення концентрації доксорубіцину та/або його метаболітів.

Особливості застосування.

Загальні. Доксорубіцин слід застосовувати лише під наглядом спеціаліста із досвідом проведення терапії цитотоксичними препаратами.

Стан пацієнта повинен відновитися після гострого токсичного впливу попереднього лікування цитотоксичними засобами (наприклад, при стоматиті, нейтропенії, тромбоцитопенії та генералізованій інфекції) перед початком лікування доксорубіцином.

У пацієнтів з ожирінням (тобто > 130 % ідеальної маси тіла) системний кліренс доксорубіцину знижений. *Функція серця.* Лікування антрациклінами асоційоване із ризиком кардіотоксичності, що може маніфестувати у вигляді ранніх (гострих) та пізніх (відстрочених) проявів.

Прояви ранньої (гострої) кардіотоксичності. Ранні прояви кардіотоксичного впливу доксорубіцину переважно являють собою синусову тахікардію та/або неспецифічні зміни сегменту ST-T на електрокардіограмі. Також відомо про тахіаритмії, включаючи шлуночкові екстрасистолі, шлуночкову тахікардію та брадикардію, а також передсердно-шлуночкову блокаду та блокаду ніжок пучка Гіса. Як правило, ці прояви не супроводжуються виникненням відстроченої кардіотоксичності і загалом не вимагають припинення лікування доксорубіцином.

Пізні (відстрочені) прояви кардіотоксичності. Відстрочена кардіотоксичність, як правило, виникає у пізній період застосування доксорубіцину або через 2-3 місяці після завершення лікування. Однак відомо про розвиток більш пізніх проявів через кілька місяців або років після завершення лікування. Віддалена кардіоміопатія проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та/або ознаками та симптомами застійної серцевої недостатності, такими як диспное, набряк легенів, периферичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, плевральний випіт і ритм галопу. Відомо також про підгострі прояви, такі як перикардит/міокардит. Найважчою і небезпечною для життя формою антрациклін-індукованої кардіоміопатії є застійна серцева недостатність, яка є кумулятивним дозообмежувальним проявом токсичності препарату.

Функцію серця слід оцінювати до початку застосування доксорубіцину і контролювати її протягом курсу лікування з метою зменшення ризику розвитку тяжких порушень з боку серця. Ризик може бути зменшено при регулярному моніторингу фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) протягом курсу лікування з припиненням застосування препарату при перших ознаках погіршення функції серця. Належні кількісні методи для регулярної оцінки функції серця (величини ФВЛШ) включають в себе багатоканальну радіоізотопну ангіографію (MUGA) або ехокардіографію (ЕхоКГ). Рекомендовано оцінити початковий стан серця за допомогою ЕКГ та MUGA або ЕхоКГ, зокрема у пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку підвищеної кардіотоксичності. Регулярне визначення ФВЛШ за допомогою MUGA або ЕхоКГ особливо важливе при застосуванні високих кумулятивних доз антрациклінів. Оцінку слід проводити за допомогою одного і того самого методу протягом усього періоду спостереження.

Вірогідність 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 проведеною або супутню променевою терапією середостіння чи перикардіальної зони, попередню терапію іншими антрациклінами або антраценедіонами, одночасне застосування препаратів, що мають здатність пригнічувати скорочувальну функцію серця або кардіотоксичних препаратів (наприклад, трастузумабу). Антрацикліни, у тому числі доксорубіцин, не слід призначати у комбінації з іншими кардіотоксичними препаратами, окрім випадків, коли є можливість ретельного контролю функції серця. Пацієнти, які отримують антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними препаратами, особливо з довгим періодом напіввиведення, такими як трастузумаб, також можуть мати підвищений ризик розвитку кардіотоксичності. Період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 28,5 днів і препарат може продовжувати циркулювати в крові до 24 тижнів. Тому слід уникати лікування антрациклінами протягом 24 тижнів після припинення лікування трастузумабом, якщо це можливо. Якщо антрацикліни призначати раніше цього терміну, слід ретельно контролювати функцію серця.

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.

У дітей та підлітків вищий ризик виникнення проявів віддаленої кардіотоксичності внаслідок застосування доксорубіцину. Вірогідність кардіотоксичності у жінок більша, ніж у чоловіків. Для контролю такого впливу препарату рекомендовані подальші кардіологічні обстеження.

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

Гематологічна токсичність. Доксорубіцин може спричинити мієлосупресію. Перед кожним циклом та у період застосування доксорубіцину слід оцінювати гематологічний профіль, включаючи лейкоцитарну формулу. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є основними проявами гематологічного токсичного впливу доксорубіцину і найчастішою гострою дозообмежувальною токсичністю препарату. 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 день. Також можуть виникати тромбоцитопенія і анемія. Клінічними проявами тяжкої мієлосупресії є гарячка, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, кровотеча, тканинна гіпоксія або летальний наслідок.

Вторинний лейкоз. Вторинний лейкоз із прелейкемічною фазою або без неї, відзначається у пацієнтів, які лікувалися антрациклінами. Вторинний лейкоз частіше розвивається у випадку застосування таких препаратів у комбінації із ДНК-пошкоджувальними антинеопластичними засобами, коли пацієнти тяжко переносять попереднє лікування цитотоксичними препаратами або при підвищенні доз антрациклінів. При таких лейкозах латентний період може тривати від 1 до 3 років.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності. 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.

Функція печінки. Основним шляхом виведення доксорубіцину є гепатобіліарна система. Перед початком застосування доксорубіцину та у період терапії слід перевіряти загальний рівень білірубіну у сироватці крові. У пацієнтів із підвищеним рівнем білірубіну може спостерігатися уповільнений кліренс препарату зі зростанням загальної токсичності. Таким пацієнтам рекомендовані менші дози препарату. Пацієнтам із тяжкою формою порушення функції печінки застосування доксорубіцину протипоказане.

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

Як і у випадку застосування інших цитотоксичних засобів, при застосуванні доксорубіцину інколи можливі випадки тромбозу та тромбоемболічних явищ, у тому числі емболії легеневих артерій (у деяких випадках летальні).

Синдром лізису пухлин. Доксорубіцин може викликати гіперурикемію як наслідок екстенсивного катаболізму пуринів, що супроводжує швидкий лізис неопластичних клітин (синдром лізису пухлини), індукований препаратом. Тому після початку лікування в крові слід визначити рівень сечової кислоти, калію, фосфату кальцію і креатиніну. 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 унаслідок хіміотерапії, у тому числі доксорубіцину, може призвести до серйозних або летальних інфекцій. Слід уникати щеплення живою вакциною пацієнтів, які застосовують доксорубіцин. Нейтралізовану або інактивовану вакцину можна призначити, але відповідь на таку вакцинацію може бути слабка.

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). *Внутрішньоартеріальне застосування* доксорубіцину (транскатетерна артеріальна емболізація) можна застосовувати для локалізованої або регіональної терапії первинної гепатоцелюлярної карциноми або метастазів у печінці. Внутрішньоартеріальне введення може спричинити (окрім проявів системної токсичності, якісно подібних до тих, що спостерігаються при внутрішньовенному введенні доксорубіцину) виразку шлунка та дванадцятипалої кишки (вірогідно, у результаті рефлюксу препарату в артерії шлунка) та звуження жовчних протоків унаслідок медикаментозно індукованого склерозуючого холангіту. Цей шлях введення може призвести до поширеного некрозу тканин у зоні перфузії.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Доксорубіцин чинить шкідливий фармакологічний вплив на перебіг вагітності та/або плід/новонародженого.

Через ембріотоксичний потенціал доксорубіцину цей препарат не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків явної необхідності. Якщо жінка отримує доксорубіцин у період вагітності або вагітніє у період лікування, її слід попередити про потенційну загрозу для плода. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування.

Доксорубіцин проникає у грудне молоко, тому жінкам не слід годувати груддю у період лікування доксорубіцином.

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

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування. Доксорубіцин вводити внутрішньовенно та внутрішньоартеріально або у вигляді внутрішньоміхурової інстиляції. Не можна застосовувати доксорубіцин як антибактеріальний засіб.

Внутрішньоміхурове введення доксорубіцину є альтернативним способом введення при лікуванні поверхневого раку сечового міхура, у тому числі перехідно-клітинної карциноми, папілярних пухлин міхура та карциноми *in situ*, або як ад'ювантної терапії низькодиференційованого Та-раку сечового міхура після трансуретральної резекції.

Внутрішньовенне введення. Відновлений розчин вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії із вільним потоком рідини, протягом не менше 3-х, але не більше 10 хвилин. Зазвичай для розведення слід використовувати розчини натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % глюкози або розчин натрію хлориду та глюкози. Введення шляхом струйної ін'єкції не рекомендується через ризик екстравазації, що може відбуватися навіть при наявності адекватного зворотного току крові при аспірації через голку.

Загальна доза доксорубіцину на цикл може бути різною залежно від певної схеми лікування (наприклад, при монотерапії або у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами) та показань.

Доза зазвичай розраховується на основі площі поверхні тіла. При монотерапії рекомендована стандартна початкова доза доксорубіцину на цикл для дорослих становить 60-90 мг/м² площі поверхні тіла. Загальну початкову дозу на цикл можна ввести за один раз, розподілити на три введення протягом трьох послідовних днів або ввести за два рази – в день 1-й та 8-й. За умови нормального одужання після токсичного впливу препарату (зокрема пригнічення кісткового мозку та стоматиту), кожен курс лікування можна повторювати кожні 3-4 тижні. Якщо препарат застосовувати у комбінації з іншими протипухлинними засобами, що можуть потенціювати токсичний вплив, може бути необхідним зменшення дози доксорубіцину до 30-40 мг/м² кожні 3 тижні.

Якщо дозу розраховувати виходячи із маси тіла, слід вводити 1,2-2,4 мг/кг препарату у вигляді разової дози кожні 3 тижні.

Відомо, що при введенні доксорубіцину у вигляді разової дози кожні три тижні значним чином зменшуються прояви несприятливого токсичного впливу, мукозиту. Однак деякі спеціалісти вважають, що розподіл дози для введення протягом трьох послідовних днів (0,4-0,8 мг/кг або 20-25 мг/м² щодня) забезпечує більшу ефективність, хоча за рахунок більшої токсичності.

Відомо, що щотижневе застосування доксорубіцину ефективно так само, як і введення 1 раз на три тижні. Рекомендована доза становить 20 мг/м² 1 раз на тиждень, хоча об'єктивна реакція спостерігалася при 6-12 мг/м². При щотижневому застосуванні зменшується кардіотоксичність.

Може бути необхідним зменшення дози у пацієнтів, які раніше отримували лікування іншими цитотоксичними препаратами. Введення меншої дози також може бути потрібним у дітей, пацієнтів з ожирінням та осіб літнього віку.

Зменшення початкових доз або збільшення інтервалів між циклами може бути доцільним для пацієнтів, які важко перенесли попередні курси лікування або для хворих із неопластичною інфільтрацією кісткового мозку (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки.

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

Рівні білірубину у сироватці крові	Рекомендована доза
1,2-3 мг/100 мл	50 % звичайної дози
> 3 мг/100 мл	25 % звичайної дози

Доксорубіцин не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

Внутрішньоартеріальне введення. Внутрішньоартеріальне введення застосовувати при спробах посилити локальну активність при низькій загальній дозі, і таким чином зменшити загальну токсичність. Слід наголосити, що така техніка потенційно дуже ризикована і може призвести до поширеного некрозу перфузованої тканини, якщо не вжити відповідних застережних заходів. Дози препарату та інтервали введення при внутрішньоартеріальному застосуванні можуть бути різними. Внутрішньоартеріально препарат повинні вводити лише спеціалісти з достатнім досвідом виконання таких ін'єкцій.

Внутрішньоміхурове введення. Доксорубіцин все частіше застосовують для внутрішньоміхурового введення з метою лікування перехідно-клітинного раку, папілярних пухлин міхура та карцином *in situ*. Не слід внутрішньоміхурово вводити препарат для лікування інвазивних пухлин, які проросли через стінку сечового міхура. Доцільним також є введення доксорубіцину у сечовий міхур із певними інтервалами після трансуретральної резекції пухлини з метою зменшення імовірності рецидиву. Рекомендується інстиляція 30-50 мг у 25-50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. У випадку місцевого токсичного впливу (хімічний цистит) дозу слід розвести у 50-100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Пацієнту можна продовжувати проводити інстиляції із тижневим або місячним інтервалом.

Оскільки в даний час застосовується багато схем лікування, що ускладнює інтерпретацію, далі наведена допоміжна інформація:

- концентрація доксорубіцину у міхурі повинна становити 50 мг на 50 мл;
- для уникнення небажаного розбавлення сечею слід попередити пацієнтів, щоб вони утримались від споживання напоїв протягом 12 годин до інстиляції. Це має зменшити виділення сечі до приблизно 50 мл на годину;
- після введення препарату пацієнту слід змінювати положення тіла на 90 градусів кожні 15 хвилин.

Дії розчину препарату протягом 1 години зазвичай достатньо; після завершення процедури пацієнту слід випорожнити сечовий міхур.

Діти. Препарат можна застосовувати з народження. У дітей та підлітків вищий ризик виникнення проявів віддаленої кардіотоксичності внаслідок застосування доксорубіцину.

Передозування. Разові дози 250 мг та 500 мг доксорубіцину є летальними. Такі дози можуть спричинити гостру дегенерацію серцевого м'яза протягом 24 годин та тяжку мієлосупресію (переважно лейкопенію та тромбоцитопенію), впливи яких досягають максимуму через 10-15 днів після застосування. Мета лікування – підтримання стану пацієнта протягом цього періоду; слід проводити переливання крові та створити умови захисної ізоляції пацієнта.

Гостре передозування доксорубіцином призводить до токсичного впливу на ШКТ (переважно мукозиту). Зазвичай це проявляється на початку застосування препарату, але більшість пацієнтів одужують протягом 3 тижнів.

Віддалена серцева недостатність може проявитися через 6 місяців після передозування. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, і у випадку ознак серцевої недостатності провести загальноприйняте лікування.

Побічні реакції.

Новоутворення доброякісні та злоякісні (у тому числі кісти та поліпи).

Гострий лімфобластний лейкоз та гострий мієлобластний лейкоз. Повідомлялося про вторинний гострий мієлобластний лейкоз із прелейкемічною фазою або без неї у пацієнтів, які одночасно лікувалися доксорубіцином та ДНК-пошкоджувальними протипухлинними препаратами. Такі випадки могли супроводжуватися коротким (1-3 роки) латентним періодом.

З боку крові та лімфатичної системи.

Лейкопенія, нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія. Через можливу депресію кісткового мозку, що може проявитися приблизно через 10 днів після введення препарату, слід регулярно контролювати гематологічні показники у пацієнтів із гематологічними та не-гематологічними захворюваннями. Клінічними проявами токсичного впливу доксорубіцину на кістковий мозок/гематологічні параметри можуть бути гарячка, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, кровотеча, тканинна гіпоксія або летальний наслідок.

З боку імунної системи. Анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування. Анорексія, дегідратація та гіперурикемія.

З боку органів зору. Кон'юнктивіт/кератит та слъзотеча.

З боку серця. Тахіаритмія, атріовентрикулярна блокада, блокада ніжок пучка Гіса, асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка та застійна серцева недостатність/Кардіотоксичність може проявлятися у вигляді тахікардії, у тому числі надшлуночкової тахікардії та змін на ЕКГ. Для пацієнтів із порушеннями функції серця рекомендовано регулярний контроль ЕКГ та обережне застосування препарату. Тяжка серцева недостатність може виникати раптово, без попередніх змін ЕКГ.

З боку судинної системи. Флебіт, тромбофлебіт, тромбоемболія, припливи, шок.

З боку шлунково-кишкового тракту. Нудота, блювання та мукозит/стоматит, гіперпігментація слизової оболонки рота, езофагіт, абдомінальний біль, ерозія слизової оболонки шлунка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея та коліт.

З боку гепатобіліарної системи. Зміни рівнів трансаміназ.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Алопеція, у тому числі припинення росту бороди, але ріст волосся приходить до норми після припинення лікування. Висип на шкірі/свербіж, місцева токсичність, зміни шкіри, гіперпігментація шкіри та нігтів, фоточутливість, гіперчутливість опроміненої шкіри (реакція шкіри після опромінення), кропив'янка, акральна еритема та дизестезія долонь та підощв.

З боку нирок та сечовидільної системи. Доксорубіцин може надавати червоного забарвлення сечі, особливо при першому сечовипусканні після ін'єкції препарату, про що слід попередити пацієнта. Побічні дії після внутрішньоміхурового введення охоплюють симптоми подразнення міхура, гематурію, геморагічний цистит, некроз стінки сечового міхура

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Аменорея, олігоспермія та азооспермія.

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату.

Підвищена температура, нездужання, астения та озноб. Ризик тромбофлебіту у місці ін'єкції можна зменшити, дотримуючись процедури введення, розглянутої вище. Відчуття поколювання або пекучості у місці введення свідчить про невелику екстравазацію, у цьому випадку інфузію слід припинити і спробувати ввести препарат в іншу вену.

Обстеження. Відхилення показників ЕКГ від норми.

Побічні прояви у хворих, які отримують доксорубіцин у якості ад'ювантної терапії раку молочної залози
Є дані, що при застосуванні доксорубіцину і циклофосфаміду для лікування ранніх метастазів раку молочної залози в аксиллярні лімфовузли побічним проявом може бути (окрім характерних для доксорубіцину) втрата ваги.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Несумісність. Доксорубіцин не слід змішувати з гепарином, оскільки може утворюватися осад. Також не рекомендується змішувати доксорубіцин із іншими препаратами. Тривалий контакт із будь-яким розчином з лужним рН слід уникати, оскільки це призведе до гідролізу препарату.

Упаковка. У флаконах по 10 мг.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження. Україна, 01032, Київ, вул. Саксаганського, 139.