

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.02.2016 № 53
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4762/01/01
UA/4762/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АДРИБЛАСТИН ШВИДКОРОЗЧИННИЙ
(ADRIBLASTIN® RAPID DISSOLUTION)

Склад:

діюча речовина: doxorubicin;

1 флакон містить доксорубіцину гідрохлориду 10 мг або 50 мг;

допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), лактоза безводна;

розчинник: вода для ін'єкцій (для дозування 10 мг).

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат у вигляді пористого коржа або пористої маси червоного кольору, що міститься у флаконах з безбарвного скла.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Цитотоксичні антибіотики та споріднені сполуки. Код АТХ L01D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Принцип дії

Принцип дії Адрибластину пов'язаний з його здатністю зв'язуватися з ДНК та пригнічувати синтез нуклеїнових кислот. Дослідження культури клітин показали, що антибіотик проникає всередину клітини, безпосередньо в навіолоядерцевий хроматин. Спостерігається швидке пригнічення синтезу нуклеїнових кислот та мітотичної активності, а також поява хромосомних аберацій. У дослідженнях на тваринах доксорубіцин виявився ефективним у терапії ряду пухлин.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні дослідження з внутрішньовенним введенням міченого препарату Адрибластин свідчать про швидке зниження концентрації лікарського засобу у плазмі крові, проте виведення препарату з сечею та жовчю є досить повільним через швидкий розподіл у тканинах. Рівень виведення препарату з сечею, визначений за допомогою люмінесцентних методів через 5 днів, становить приблизно 5 % від введеної дози; виведення препарату з жовчю (основний шлях) через 7 днів становить 40-50 % від введеної дози. Порушення функції печінки призводить до повільнішого виведення препарату і відповідно спричиняє його накопичення у плазмі крові та тканинах.

Адрибластин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Клінічні характеристики.

Показання.

Адрибластин застосовують для послаблення симптомів при ряді неопластичних патологій, у тому числі при лікуванні раку молочної залози, легень, сечового міхура, щитовидної залози і

яєчників; остеосаркоми та саркоми м'яких тканин, лімфоми Ходжкіна та неходжкінських лімфом, нейробластоми, пухлини Вільмса, гострого лімфобластного лейкозу та гострої мієлобластної лейкемії. Адрибластин виявляє позитивний ефект у разі поверхневого раку сечового міхура при інтравезикальному введенні препарату як після трансуретральної резекції (профілактичне лікування), так і з терапевтичною метою.

Також отримано позитивні результати при лікуванні інших видів солідних пухлин, проте досвід застосування препарату все ще досить обмежений для обґрунтування його особливих показань.

Протипоказання.

Гіперчутливість до доксирубіцину або до інших компонентів препарату, інших антрациклінів чи антрацендіонів.

При внутрішньовенному введенні:

- персистуюча мієлосупресія;
- тяжка печінкова недостатність;
- нещодавно перенесений інфаркт міокарда;
- тяжка аритмія;
- тяжка серцева недостатність;
- попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами доксорубіцину, даунорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину та/або іншими антрациклінами та антрацендіонами.

При інтравезикальному введенні:

- інфекції сечовивідного тракту;
- запалення сечового міхура;
- гематурія.

Особливі заходи безпеки.

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

Адрибластин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії з вільним потоком розчину.

При роботі з антинеопластичними засобами необхідно дотримуватись наступних заходів безпеки:

- персонал повинен уміти правильно розводити розчин і поводитися з ним;
- вагітним співробітникам забороняється працювати з препаратом;
- при роботі з препаратом персонал повинен використовувати індивідуальні засоби безпеки: окуляри, халати, маски та одноразові рукавиці;
- необхідно виділити спеціальну зону для розведення препарату (бажано під системою з ламінарним потоком). Необхідно захистити робочу поверхню поглинаючим папером на пластиковій основі;
- усі матеріали, що використовуються при розведенні та введенні препарату, а також для прибирання, у тому числі рукавиці, помістити у мішки для утилізації сміття з високим ступенем ризику;
- у разі контакту зі шкірою ретельно промити уражену ділянку з водою та милом, а в разі контакту з очима – промити очі розчином бікарбонату натрію. Пройти ретельний огляд у спеціаліста;
- у разі випадкового потрапляння препарату на одяг замочити його в 1% розчині гіпохлориту натрію, потім добре прополоскати у воді;
- утилізувати всі матеріали, що використовуються для прибирання як зазначено вище (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Доксорубіцин входить в основу цитохромів P450 CYP3A4 і CYP2D6, а також P-глікопротеїну (P-gp). Відзначаються клінічно значущі прояви взаємодії з інгібіторами CYP3A4, CYP2D6, та/або P-gp (наприклад з верапамілом), що призводить до підвищення концентрації та клінічного ефекту доксорубіцину. Концентрація доксорубіцину може знижуватися стимуляторами CYP3A4 (наприклад фенобарбіталом, фенітоїном, звіробоем) та симуляторами P-gp123.

Поєднання циклоспорину з доксорубіцином може призвести до збільшення ділянки під кривою «концентрація-час» як для доксорубіцину, так і для доксорубіцинолу, імовірно, через зниження кліренсу вихідної субстанції препарату та зменшення метаболізму доксорубіцинолу. За даними досліджень, поєднання циклоспорину з доксорубіцином спричинить більш стійку і довготривалу гематологічну токсичність, ніж при застосуванні доксорубіцину як монотерапії. Також повідомляється про випадки коми і судом при одночасному введенні циклоспорину і доксорубіцину.

Доксорубіцин не можна змішувати з гепарином, оскільки їх хімічна несумісність може призвести до преципітації.

Адрибластин застосовують у комбінації з протипухлинною хіміотерапією. Адитивний токсичний ефект найчастіше виявляється проявами з боку кісткового мозку, інших кровотворних органів та шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування Адрибластину у комбінованій хіміотерапії разом з іншими потенційно кардіотоксичними препаратами, а також спільне застосування з іншими кардіоактивними засобами (наприклад блокаторами кальцієвих каналів) вимагає моніторингу функції серця протягом усього періоду лікування.

Препарати не можна змішувати в одному шприці.

Якщо до початку введення доксорубіцину застосовували паклітаксел, це може призвести до збільшення концентрації доксорубіцину та/або його метаболітів. Певні дані вказують на менше зростання концентрацій, якщо доксорубіцин застосовується перед паклітакселом.

Підвищення (21-47 %) або відсутність зміни показника AUC доксорубіцину спостерігалось при сумісному застосуванні із сорафенібом у дозі 400 мг 2 рази на добу. Клінічна значущість цих даних невідома.

Особливості застосування.

Загальні. Адрибластин слід застосовувати виключно під наглядом лікарів, що спеціалізуються в галузі протипухлинної хіміотерапії.

До початку застосування Адрибластину пацієнти повинні відновитися після гострої токсичності (наприклад після стоматиту, нейтропенії, тромбоцитопенії та генералізованих інфекцій), що виникла у результаті попередньої терапії цитотоксичними засобами.

Загальний кліренс доксорубіцину знижується у пацієнтів з ожирінням.

Функція серця. Існує ризик розвитку гострих або пізніх проявів кардіотоксичності внаслідок лікування антрациклінами.

Гостра кардіотоксичність. Рання кардіотоксичність доксорубіцину полягає в основному в синусовій тахікардії та/або порушеннях на електрокардіограмі, таких як неспецифічні зміни у хвилях ST-T. Також спостерігається тахіаритмія, у тому числі передчасне скорочення шлуночків і шлуночкова тахікардія, брадикардія, а також атріовентрикулярна блокада і блокада ніжок пучка Гіса. Ці прояви зазвичай не зумовлюють виникнення пізньої кардіотоксичності; вони рідко мають клінічне значення і, взагалі, не вважаються причиною для припинення лікування доксорубіцином.

Пізня (відстрочена) кардіотоксичність. Пізня кардіотоксичність зазвичай розвивається наприкінці курсу лікування або протягом 2-3-х місяців після закінчення лікування, проте також спостерігалися і більш пізні прояви у період від кількох місяців до кількох років після завершення лікування. Пізня кардіоміопатія проявляється зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та/або ознаками і симптомами застійної серцевої недостатності, такими

як задишка, набряк легень, периферичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, плеврит та ритм галопу. Також було відзначено підгострі прояви, такі як перикардит/міокардит. Небезпечна для життя застійна серцева недостатність є найважчою формою кардіоміопатії, спричиненої антрациклінами, і представляє кумулятивну дозолімітуючу токсичність препарату.

Серцеву діяльність слід оцінити до початку лікування доксорубіцином і в подальшому регулярно слідкувати за її станом у ході терапії, щоб зменшити ризик тяжких серцевих порушень. Ризик можна зменшити шляхом регулярного моніторингу фракції викиду лівого шлуночка протягом курсу лікування з негайним припиненням застосування препарату при перших ознаках порушення серцевої діяльності. Оптимальним кількісним методом для регулярної оцінки серцевої функції (оцінки фракції викиду лівого шлуночка) є багатоканальна радіонуклідна ангиографія або ехокардіографія (ЕхоКГ). Рекомендується провести початкове загальне обстеження серця за допомогою ЕКГ, багатоканальної радіонуклідної ангиографії або ЕхоКГ, особливо пацієнтам з наявністю факторів ризику підвищеної кардіотоксичності. Необхідно регулярно контролювати рівень ФВЛШ методами багатоканальної радіонуклідної ангиографії або ЕхоКГ, особливо у разі застосування високих кумулятивних доз антрациклінів. Регулярний контроль функції серця з використанням вказаних методик слід проводити протягом усього курсу лікування.

Імовірність розвитку застійної серцевої недостатності, що оцінюється у межах приблизно 1 % - 2 % при застосуванні кумулятивної дози 300 мг/м², повільно зростає зі збільшенням загальної кумулятивної дози до 450-550 мг/м². Далі ризик розвитку застійної серцевої недостатності стрімко зростає, а тому рекомендується не перевищувати максимальну кумулятивну дозу 550 мг/м².

Фактори ризику кардіотоксичності включають активні чи латентні серцево-судинні захворювання, попередню або супутню променеви терапію медіастинальної/перикардіальної області, попередню терапію антрациклінами або антрацендіонами і одночасне застосування препаратів, здатних пригнічувати скорочувальну функцію серця, або кардіотоксичних препаратів (наприклад, трастузумаб). Антрацикліни, включаючи доксорубіцин, не призначають у комплексі з іншими кардіотоксичними препаратами, якщо не проводиться моніторинг серцевої функції пацієнта (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). До групи підвищеного ризику розвитку кардіотоксичності також відносять хворих, які приймають антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними препаратами, особливо з тривалим періодом напіврозпаду, такими як трастузумаб. Відзначається, що період напіврозпаду трастузумабу становить приблизно 28-38 днів, і може зберігатися у крові до 27 тижнів. Тому лікарям слід, по можливості, утримуватися від призначення терапії із застосування антрациклінів протягом періоду до 27 тижнів після припинення застосування трастузумабу. Якщо антрацикліни застосовувалися перед цим, рекомендується ретельний контроль серцевої функції пацієнта.

Хворим, яким призначено високі кумулятивні дози і які мають вказані фактори ризику, слід ретельно контролювати функцію серця. Однак, доксорубіцин може спричинити кардіотоксичний ефект навіть при застосуванні низьких кумулятивних доз або у відсутності факторів ризику.

Діти.

Ризик пізньої кардіотоксичності при застосуванні доксорубіцину для лікування дітей і підлітків вищий. Також вищим може бути ризик застосування препарату для лікування жінок, ніж чоловіків. Для контролю за можливим розвитком проявів кардіотоксичності рекомендовано регулярний контроль функції серця.

Можливо, токсичність доксорубіцину та інших антрациклінів і антраценедіонів є адитивною. *Гематологічна токсичність.* Як і решта цитотоксичних препаратів, доксорубіцин може спричинити мієлосупресію. Тому до початку лікування і протягом кожного курсу лікування доксорубіцином слід досліджувати розгорнуту формулу крові, включно з лейкоцитарною

формулою. Дозозалежна оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія) є основним проявом гематологічної токсичності і найчастішим проявом дозообмежувальної токсичності препарату. Лейкопенія і нейтропенія загалом досягає мінімального рівня через 10-14 днів після введення препарату; нормалізація кількості лейкоцитів і нейтрофілів зазвичай спостерігається до 21 дня. Можуть також спостерігатися тромбоцитопенія та анемія. Клінічні наслідки тяжкої мієлосупресії проявляються підвищенням температури, розвитком інфекцій, сепсису/септицемії, септичного шоку, геморагіями, тканинною гіпоксією або летальним наслідком.

Вторинний лейкоз. При застосуванні антрациклінів (у тому числі доксорубіцину) спостерігалися випадки вторинного лейкозу з попередньою прелейкемічною фазою або без неї. Найчастіше вторинний лейкоз розвивається при комплексному застосуванні цих препаратів з ДНК-токсичними антинеопластичними засобами, у комбінації з радіотерапією, у випадках ускладнень попереднього лікування цитотоксичними засобами або у випадках значного підвищення дози антрациклінів. Такий лейкоз має латентний період від 1 до 3 років.

Шлунково-кишковий тракт. Доксорубіцин має еметогенні властивості. Вже на початку застосування препарату можуть виникати мукозит/стоматит, які в тяжких випадках протягом кількох днів можуть прогресувати до виразок на слизових оболонках. У більшості випадків ці прояви зникають вже на 3 тижень лікування.

Функція печінки. Основний шлях виведення доксорубіцину пролягає крізь гепатобіліарну систему. До початку і протягом лікування доксорубіцином слід визначати рівень білірубіну в сироватці крові. Хворим з підвищеним рівнем білірубіну властивий повільніший кліренс доксорубіцину, пов'язаний зі збільшенням загальної токсичності. Для лікування таких хворих рекомендовано зменшити дози препарату. У випадках тяжкого ураження функції печінки доксорубіцин призначати не можна (див. розділ «Протипоказання»).

Реакції у місці введення. У випадках ін'єкції в судини малого діаметра або у випадках повторних ін'єкцій у одну й ту ж саму вену може розвиватися флебосклероз. Дотримання рекомендацій з техніки введення препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози») допомагає мінімізувати ризик флебіту/тромбофлебіту в місці ін'єкції.

Екстравазація. Екстравазація доксорубіцину під час внутрішньовенної ін'єкції може спричинити локальний біль, тяжке ураження тканин (утворення пухирчастих висипань, тяжке запалення пухкої клітковини) і некроз. Якщо під час внутрішньовенного введення доксорубіцину з'являються прояви екстравазації, інфузію слід негайно припинити.

Синдром лізису пухлини. Доксорубіцин може спричинити гіперурикемію як результат екстенсивного пуринового катаболізму, що супроводжує швидкий медикаментозно індукований лізис неопластичних клітин (синдром лізису пухлини). Після початку лікування слід контролювати рівень сечової кислоти, калію, фосфату кальцію і креатиніну в сироватці крові. Щоб попередити розвиток гіперурикемії і мінімізувати можливі ускладнення при синдромі лізису пухлини, рекомендується проведення гідратації, алкалізації сечі та профілактичне застосування алопуринолу.

Імуносупресивні ефекти/Підвищена чутливість до інфекцій. Введення живих або атенуйованих живих вакцин пацієнтам з послабленим імунітетом внаслідок застосування хіміопрепаратів, у тому числі доксорубіцину, може призвести до розвитку тяжких або навіть летальних інфекцій. Пацієнтам, яким призначено доксорубіцин, слід уникати щеплень живими вакцинами. Дозволяється вводити убиті та інактивовані вакцини, проте реакція на щеплення може бути послаблена.

Інше. Доксорубіцин може потенціювати токсичність інших протипухлинних препаратів. Спостерігалися випадки посилення проявів циститу, індукованого циклофосфамідом, а також посилення гепатотоксичної дії 6-меркаптопурину. Також відзначається токсичний вплив променевої терапії на міокард, слизову оболонку, шкіру і печінку.

Як і у випадку інших цитотоксичних засобів, при застосуванні доксорубіцину інколи можуть виникати тромбофлебіти та тромбоемболії (у тому числі летальні), включаючи емболії легеневих судин.

Інтравезикальне введення

Особливої обережності потребує лікування препаратом Адрибластин при інтравезикальному введенні. Інтравезикальне введення доксорубіцину може спричинити симптоми хімічного циститу (а саме: дизурію, поліурію, ніктурію, болюче сечовипускання, гематурію, дискомфорт у ділянці сечового міхура, некроз стінки сечового міхура) і спазм сечового міхура. Особливу увагу слід приділити проблемам при катетеризації, таким як обструкція уретри внаслідок розростання пухлини. Під час введення медикаментозного розчину і одразу після його видалення з сечового міхура рекомендовано провести ретельне промивання периуретральної зони.

Як і більшість протипухлинних та імуносупресивних засобів лікування, в особливих експериментальних дослідженнях на тваринах препарат виявив канцерогенні властивості.

Препарат може надавати сечі червоного кольору протягом 1-2 днів після застосування.

У пацієнтів з гострим нелімфоцитарним лейкозом, які проходять курс поліхіміотерапії, включаючи доксорубіцин і цитарабін, протягом трьох днів, можуть спостерігатися виразки або некроз товстої кишки. Ці прояви можуть призвести до летального наслідку у результаті геморагії та інтеркурентних інфекцій.

Важлива інформація про деякі складові речовини.

Адрибластин містить метилпарагідрооксibenзоат, що може спричинити алергічні реакції (негайні або відстрочені), зокрема, бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція.

Застосування препарату Адрибластин у жінок може призвести до безпліддя протягом лікування препаратом. Адрибластин може спричинити аменорею. Овуляція і менструація відновлюються після закінчення курсу лікування, однак може спостерігатися передчасна менопауза.

У чоловіків доксорубіцин може виявляти мутагенну дію та ушкоджувати хромосоми в сперматозоїдах. Олігоспермія або азооспермія можуть набувати постійного характеру; однак інколи, через кілька років після завершення лікування, показники спермограми можуть повертатися до норми. Чоловікам, які отримують лікування доксорубіцином, слід використовувати ефективні методи контрацепції.

Вагітність

In vivo та *in vitro* дослідження продемонстрували потенційну ембріотоксичність доксорубіцину.

Застосування доксорубіцину у вагітних може завдати шкоди плоду. Жінок, які починають лікування доксорубіцином під час вагітності або у яких вагітність настає на фоні лікування, слід попереджати про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування.

Період годування груддю.

Доксорубіцин екскретується у грудне молоко (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Жінкам слід утримуватися від годування груддю протягом лікування доксорубіцином.

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

Вплив доксорубіцину на здатність керувати автомобілем чи працювати з механізмами не встановлений.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Внутрішньовенне введення. При застосуванні Адрибластину як антибластичної монотерапії дорослим рекомендована доза становить 60-75 мг/м² поверхні тіла. Препарат застосовують шляхом внутрішньовенної інфузії з 21-денним інтервалом з огляду на стан крові та кісткового мозку пацієнта. Нижча доза (60 мг/м²) рекомендована пацієнтам зі знизеним резервом мозку у літньому віці або внаслідок попереднього лікування чи пухлинної інфільтрації кісткового мозку. Дозу 60-75 мг/м² можна вводити у вигляді разової дози або розподілити на 2-3 щоденних введення. Для застосування препарату дітям рекомендовано вводити альтернативну дозу 30 мг/м²/добу внутрішньовенно протягом 3-х днів поспіль; повторювати курс через кожні 4 тижні. Сумарна доза препарату Адрибластин при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 550 мг/м² поверхні тіла незалежно від схеми застосування (див. розділ «Особливості застосування»). На даний час Адрибластин також широко застосовують у поліхіміотерапії у звичайних дозах 25-50 мг/м² кожні 3-4 тижні у поєднанні з іншими міелосупресивними засобами та у дозах 60-75 мг/м² у поєднанні з іншими мілодепресивними засобами. Рекомендується зменшувати дозу пацієнтам із порушеннями функції печінки, щоб попередити збільшення загальної токсичності. Як правило, у разі збільшення рівня білірубіну до 1,2-3 мг/100 мл та утримання бромсульфонфталеїну (BSP) на рівні 9-15 % рекомендується вводити ½ стандартної дози препарату Адрибластин. У разі ще вищого рівня білірубінемії рекомендується вводити ¼ стандартної дози. Немає необхідності змінювати рекомендовану дозу препарату при застосуванні пацієнтам із порушеннями функції нирок середньої тяжкості через низьку екскрецію препарату Адрибластин з сечею.

Інтравезикальне введення. Рекомендована доза для зовнішнього інтравезикального застосування становить 30-50 мг на інстиляцію з інтервалом від 1 тижня до 1 місяця. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально, залежно від мети застосування (профілактика чи лікування).

Обмеження щодо внутрішньовенного лікування препаратом Адрибластин не поширюються на інтравезикальне застосування, оскільки абсорбція препарату та його надходження у кровотік надзвичайно низькі.

Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення. Адрибластин не діє при пероральному застосуванні, його не можна вводити внутрішньом'язово або інтратекально. Препарат застосовують внутрішньовенно та, у випадку місцевого лікування пухлини, шляхом повільної внутрішньоартеріальної інфузії або для місцевого інтравезикального лікування через катетер. Адрибластин повністю і швидко розчиняється у воді та стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду. Краще використовувати останній, оскільки це дасть змогу отримати ізотонічний розчин, що зазвичай краще переноситься. Внутрішньовенно препарат слід вводити протягом 5-10 хвилин шляхом внутрішньовенної інфузії з вільним потоком стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду. При цьому потрібно переконатися у правильності введення голки у вену. Даний метод знижує ризик витікання препарату і забезпечує промивання вени наприкінці введення. Також цей метод зводить до мінімуму ризик тромбозу чи перивенозної екстравазії, що може призвести до запалення пухкої клітковини або некрозу. При ін'єкції у судини малого діаметра або у випадках повторних ін'єкцій у одну і ту ж саму вену може розвиватися флебосклероз.

Перед застосуванням вміст флакона необхідно відновити 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, для відновлення 50 мг препарату 25 мл указаних розчинів.

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

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин слід використати негайно. При неможливості негайного застосування, розчин необхідно використати протягом 24 годин за умов зберігання при температурі 2-8 °С.

При зберіганні розчину для інфузій у холодильнику препарат може желатинізуватися. Відновлення консистенції відбувається через 2-4 години за умов кімнатної температури (не вище 25 °С) і похитування флакона з розчином.

Інтравезикальне введення. Інтравезикальне введення не призначають при проліферуючих пухлинах, що проникають у м'язовий шар стінок сечового міхура.

При інтравезикальному застосуванні рекомендується вводити препарат у концентрації 1 мг/мл. Препарат потрібно вводити через катетер і залишати у сечовому міхурі на 1-2 години. Після інфузії пацієнта слід перевернути для збільшення площі дії розчину на сечовий міхур і слизову оболонку сечового міхура. Щоб уникнути небажаного розведення препарату сечею, пацієнтів слід попередити, щоб вони не вживали рідину протягом 12 годин до інфузії і випорожнилися після закінчення інфузії.

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

Передозування.

Гостре передозування доксорубіцину може призвести до тяжкого пригнічення діяльності кісткового мозку (зокрема лейкопенії і тромбоцитопенії), гастроінтестинальних токсичних ефектів (мукозит) та гострого ураження серцевого м'яза.

Побічні реакції.

Основними побічними проявами є пригнічення кісткового мозку та кардіотоксичність (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастішим побічним ефектом, що зустрічається у 86 % випадків, є алопеція. У чоловіків лікування супроводжується припиненням росту бороди і вусів, проте після припинення терапії ріст волосся відновлюється.

Приблизно через 5-10 днів після початку лікування може виникнути стоматит. Хвороба проявляється у вигляді болісних ерозій, розташованих на бокових краях язика та слизовій під язиком. Частота та ступінь тяжкості вищі у схемах дозування, за якими Адрибластин вводять 3 дні поспіль.

При інтравезикальному введенні можуть виникати гематурія, відчуття печіння в ділянці сечового міхура та при сечовипусканні, дизурія, утруднене сечовипускання та полакіурія. Їх прояви зазвичай короткі та середньої тяжкості.

Екстравазія препарату Адрибластин під час введення може спричинити тяжкі пошкодження тканин і навіть некроз. Флебосклероз, зокрема, відзначається при введенні препарату у судини малого діаметра або у випадках повторних ін'єкцій в одну і ту ж саму вену (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Нижче представлено класифікацію небажаних реакцій, що виникають у зв'язку із застосуванням доксорубіцину, за класами уражених органів (MedDRA) і частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Інфекція
	Часто	Сепсис/септицемія
Доброякісні, злоякісні новоутворення і утворення невідомої етіології (включаючи кісту і поліпи)	Невідомо	Гострий нелімфоцитарний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз

Розлади з боку системи кровообігу та лімфатичної системи	Дуже часто	Лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія
	Дуже рідко	Септичний шок, кровотеча, тканинна гіпоксія або смерть
Порушення з боку імунної системи	Невідомо	Анафілактична реакція, анафілактичний шок
Розлади з боку метаболізму та харчування	Дуже часто	Зниження апетиту, втрата ваги
	Невідомо	Зневоднення, гіперурикемія, анорексія
Розлади з боку органів зору	Часто	Кон'юнктивіт
	Невідомо	Кератит, підвищена сльозоточивість
Порушення з боку серця	Часто	Застійна серцева недостатність, кардіотоксичність, яка може проявлятися у вигляді тахікардії, в тому числі надшлуночкової тахікардії та змін на ЕКГ
	Невідомо	Атріовентрикулярна блокада, тахіаритмія, блокада ніжок пучка Гіса, асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка
Судинні розлади	Нечасто	Емболії
	Невідомо	Шок, геморагія, тромбофлебіт, флебіт, припливи крові
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто	Запалення слизової оболонки/стоматит, діарея, блювання, нудота, коліт
	Часто	Езофагіт, біль у животі
	Невідомо	Кровотеча у шлунково-кишковому тракті, ерозивний гастрит, коліт, зміна кольору слизової оболонки
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Еритродизестезія долонь і підшов, алопеція
	Часто	Кропив'янка, висипання, місцева токсичність, гіперпигментація шкіри і нігтів
	Невідомо	Фотосенсибілізація, свербіж, гіперчутливість шкіри до опромінення, запалення шкіри
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	Часто	Подразнення міхура, гематурія, геморагічний цистит, некроз стінки сечового міхура, зниження ємкості сечового міхура
	Невідомо	Хроматурія ^a
Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз	Невідомо	Аменорея, олігоспермія, азооспермія
Загальні розлади та порушення в місці введення	Дуже часто	Підвищена температура, астенія, гарячка
	Часто	Реакції у місці введення

	Невідомо	Дискомфорт, тяжкий целюліт
Дослідження	Дуже часто	Зміни на ЕКГ, зміни рівнів трансаміназ, підвищення/втрата маси тіла ^b

^a Протягом 1-2 днів після введення

^b Відзначається у жінок з раком молочної залози, які отримують комплексну ад'ювантну терапію з доксорубіцином.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Доксорубіцин не слід змішувати з гепарином, оскільки їх хімічна несумісність може призвести до преципітації.

Доксорубіцин не слід змішувати з фторурацилом (наприклад, у тому ж інфузійному мішку для внутрішньовенного введення або Y-подібному порту катетера), оскільки було заявлено, що ці препарати несумісні через можливе утворення осаду. Якщо необхідна супутня терапія доксорубіцином і фторурацилом, рекомендується промивати катетер після застосування цих препаратів.

Упаковка.

По 1 флакону з ліофілізатом (10 мг) у комплекті з 1 ампулою розчинника по 5 мл (вода для ін'єкцій) у картонній коробці; по 1 флакону з ліофілізатом (50 мг) у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс Італія С.п.А./Actavis Italy S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Via Pasteur, 10 - 20014 Нервіано (Мілан), Італія/Via Pasteur, 10 - 20014 Nerviano (MI), Italy.

Дата останнього перегляду. 01.02.2016.