

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АДРИБЛАСТИН ШВИДКОРОЗЧИННИЙ (ADRIBLASTIN® RAPID DISSOLUTION)

Склад:

діюча речовина: доxorubicin;

1 флакон містить доксорубіцину гідрохлориду 50 мг;

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

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

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні дослідження з внутрішньовенним введенням міченого препарату Адрибластин швидкорозчинний 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 швидкорозчинний не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Клінічні характеристики.

Показання.

Адрибластин швидкорозчинний 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 швидкорозчинний 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 доксорубіцину 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

При інтравезикальному введенні:

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

Особливі заходи безпеки.

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.

Адрибластин швидко розчинний вводять шляхом внутрішньовенної інфузії з вільним потоком розчину.

При роботі з антинеопластичними засобами необхідно дотримуватись таких заходів безпеки:

- персонал повинен уміти правильно розводити розчин і поводитися з ним;
- вагітним співробітникам забороняється працювати з лікарським засобом;
- 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 водою з 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»).

Невикористаний препарат чи відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

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-gp.

Поєднання циклоспорину з доксорубіцином може призвести до збільшення ділянки під кривою «концентрація–час» (AUC) 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 швидкорозчинний 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 лікарського засобу Адрибластин швидкорозчинний у комбінованій хіміотерапії разом з іншими потенційно кардіотоксичними препаратами, а також спільне застосування з іншими кардіоактивними засобами (наприклад, з блокаторами кальцієвих каналів) вимагає моніторингу функції серця протягом усього періоду лікування.

Лікарські засоби 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 швидкорозчинний слід застосовувати виключно під наглядом лікарів, що спеціалізуються в галузі протипухлинної хіміотерапії.

До початку застосування препарату Адрибластин швидкорозчинний 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, загалом, не вважаються причиною для припинення лікування доксорубіцином.

Пізня (відстрочена) кардіотоксичність. Пізня кардіотоксичність зазвичай розвивається наприкінці курсу лікування або протягом 2–3 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 найтяжчою формою кардіоміопатії, спричиненої антрациклінами, і представляє кумулятивну дозолімітуючу токсичність лікарського засобу.

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 ангіографія або ехокардіографія (ЕхоКГ). Рекомендується провести початкове загальне обстеження серця за допомогою ЕКГ, багатоканальної радіонуклідної ангіографії або

ЕхоКГ, особливо пацієнтам з наявністю факторів ризику підвищеної кардіотоксичності. Необхідно регулярно контролювати рівень ФВЛШ методами багатоканальної радіонуклідної ангіографії 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 променеву терапію медіастинальної/перикардіальної ділянки, попередню терапію антрациклінами або антрацендіонами і одночасне застосування препаратів, здатних пригнічувати скорочувальну функцію серця, або кардіотоксичних препаратів (наприклад, трастузумабу). 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 належать хворі, які приймають антрацикліни після припинення лікування іншими кардіотоксичними препаратами, особливо з тривалим періодом напіврозпаду, такими як трастузумаб. Відзначається, що трастузумабу має період напіврозпаду приблизно 28–38 днів і може зберігатися у крові до 27 тижнів. Тому лікарям слід у разі можливості утримуватися від призначення терапії із застосуванням 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 у разі застосування низьких кумулятивних доз або при відсутності факторів ризику.

Діти.

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

Можливо, токсичність доксорубіцину та інших антрациклінів і антрацендіонів 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 діб можуть прогресувати до виразок на слизових оболонках. У більшості випадків ці прояви зникають вже на 3 тижень лікування.

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

Реакції у місці введення. У випадках ін'єкції в судини малого діаметра або 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») дає змогу мінімізувати ризик флебіту/тромбофлебіту в місці ін'єкції.

Екстравазація. Екстравазація доксорубіцину під час внутрішньовенної ін'єкції може спричинити біль у місці введення, тяжке ураження тканин (утворення пухирчастих висипань, тяжке запалення підшкірної клітковини) і некроз. Якщо під час внутрішньовенного введення доксорубіцину з'являються ознаки чи симптоми 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 ослабленим 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 ослаблена.

Інше. Доксорубіцин може потенціювати токсичність інших протипухлинних препаратів. Спостерігалися випадки посилення проявів геморагічного 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 разі застосування інших цитотоксичних засобів, при терапії доксорубіцином інколи можуть виникати тромбофлебіти та тромбоемболії (у деяких випадках летальні), включаючи емболії легеневих судин.

Інтравезикальне введення

Особливої обережності потребує лікування препаратом Адрибластин швидкорозчинний при інтравезикальному введенні. Інтравезикальне введення доксорубіцину може спричинити симптоми хімічного циститу (а саме: дизурію, поліурію, ніктурію, болоче 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 періуретральної зони.

Як і більшість протипухлинних та імуносупресивних лікарських засобів, 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 швидкорозчинний містить метилпарагідроксибензоат, що може спричиняти алергічні реакції (негайні або відстрочені), зокрема, бронхоспазм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція.

Застосування препарату Адрибластин швидкорозчинний у жінок може призвести до безпліддя протягом лікування препаратом. Лікарський засіб може спричинити аменорею. Овуляція і менструація відновлюються після закінчення курсу лікування, однак можлива 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. При застосуванні препарату самицям щурів перед та під час періоду парування, вагітності та грудного вигодовування доксорубіцин проявляв токсичність як відносно організму матері, так і відносно плода.

Застосування доксорубіцину вагітним 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 іншими механізмами не встановлений.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Внутрішньовенне введення. При застосуванні лікарського засобу Адрибластин швидкорозчинний 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 зниженим 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 швидкорозчинний при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 550 мг/м² поверхні тіла незалежно від схеми застосування (див. розділ «Особливості застосування»). На сьогодні Адрибластин швидкорозчинний також широко застосовують у поліхіміотерапії у звичайних дозах 25–50 мг/м² кожні 3–4 тижні у поєднанні з іншими мієлосупресивними засобами та у дозах 60–75 мг/м² у поєднанні з іншими мієлодепресивними засобами. Рекомендується зменшувати дозу пацієнтам із порушеннями функції печінки, щоб попередити збільшення загальної токсичності. Як правило, у разі збільшення рівня білірубину до 1,2–3 мг/100 мл та утримання бромосульффонфалеїну (BSP) на рівні 9–15 % рекомендується вводити ½ стандартної дози препарату Адрибластин швидкорозчинний. 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 швидкорозчинний 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 введення препарату Адрибластин швидкорозчинний не поширюються на інтравезикальне застосування, оскільки абсорбція препарату та його надходження у кровотік надзвичайно низькі.

Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення. Адрибластин швидкорозчинний не діє при пероральному застосуванні, його не можна вводити внутрішньом'язово або інтратекально. Препарат застосовують внутрішньовенно, а у разі місцевого лікування пухлини – шляхом повільної внутрішньоартеріальної інфузії або для місцевого інтравезикального лікування через катетер. Адрибластин швидкорозчинний 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 лікарський засіб 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. Цей метод знижує ризик витікання препарату, забезпечує промивання вени наприкінці введення та зводить до мінімуму ризик тромбозу чи перивенозної екстравазації, що може призвести до важкого запалення підшкірної клітковини або некрозу. При ін'єкції у судини малого діаметра або у разі 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 50 мг препарату достатньо 25 мл води для ін'єкцій або натрію хлориду для ін'єкцій.

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

Відновлений розчин демонструє хімічну та фізичну стабільність протягом 24 годин за умов зберігання при температурі 28–32 °С та протягом 48 годин за умов зберігання при температурі 2–8 °С. З мікробіологічної точки зору, якщо відкриття / відновлення / розведення не виключає ризику мікробіологічного зараження, лікарський засіб слід використати негайно. 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. Пацієнтів слід попередити, щоб вони не вживали рідину протягом 12 годин до інфузії, для уникнення небажаного розведення препарату сечею, 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 доксорубіцином може призвести до важкого 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 діяльності кісткового мозку та кардіотоксичність (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастішим побічним ефектом, що зустрічається у 86 % випадків застосування лікарського засобу, 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, зокрема, на бокових краях язика та слизовій під язиком. Частота та ступінь тяжкості вищі у схемах дозування, за якими Адрибластин швидкорозчинний вводять 3 дні поспіль.

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

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

Нижче представлено класифікацію побічних реакцій, що виникають у зв'язку із застосуванням доксорубіцину, за класами систем 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 кісти і поліпи)	Невідомо	Гострий нелімфоцитарний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз
Розлади з боку системи крові 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
	Невідомо	Зневоднення, гіперурикемія, анорексія
Розлади з боку органів зору	Часто	Кон'юнктивіт
	Невідомо	Кератит, підвищена сльозотеча
Порушення з боку серця	Часто	Застійна серцева недостатність, синусова тахікардія
	Невідомо	Атріовентрикулярна блокада, тахіаритмія, блокада ніжок пучка Гіса
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, гіперпігментація шкіри і нігтів
	Невідомо	Фотосенсибілізація, анамнестичний радіаційний феномен, свербіж, запалення шкіри
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	Невідомо	Хроматурія ^a
Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз	Невідомо	Аменорея, азооспермія, олігоспермія
Загальні розлади та порушення в місці введення	Дуже часто	Підвищена температура, астенія, гарячка
	Часто	Реакції у місці введення
	Невідомо	Дискомфорт запалення підшкірної клітковини
Дослідження	Дуже часто	Зниження фракції викиду, зміни на ЕКГ, зміни рівнів трансаміназ, підвищення маси тіла ^b

^a Протягом 1–2 днів після введення

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Лікарям пропонується повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

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

Несумісність.

Доксорубіцин не слід змішувати з гепарином, оскільки їхня 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 повідомлялось, 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 у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Корден Фарма Латіна С.п.А./ Corden Pharma Latina S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа дель Мурільо Км 2,800 - 04013 Сермонета (ЛТ), Італія/ Via del Murillo Km 2,800 - 04013 Sermoneta (LT), Italy.