

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ДОКСОРУБІЦИН-ТЕВА (DOXORUBICIN-TEVA)

Склад:

діюча речовина: доксорубіцину гідрохлорид

1 мл концентрату містить доксорубіцину гідрохлориду 2 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин червоного кольору, в основному вільний від сторонніх рухомих нерозчинних часток, окрім пухирців повітря (візуально).

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Доксорубіцин – цитотоксичний антрацикліновий антибіотик, виділений із культури *Streptomyces peucetius var. caesius*.

Доксорубіцин є протипухлинним засобом. Клітини пухлини гинуть, вірогідно, внаслідок впливу препарату на синтез нуклеїнових кислот, хоча точний механізм дії остаточно не з'ясований. Припускається такий 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 відмічені 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 є трьохфазною із періодами напіввиведення 12 хвилин, 3,3 години та 30 годин. Об'єм розподілення – приблизно 25 л/кг. Відносно тривалий термінальний період напіввиведення доксорубіцину відображає його розподіл у глибокий компартмент тканин. Лише близько 33-50 % препарату із флуорисцентною або тритієвою міткою (чи продуктів розпаду), 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. Ступінь зв'язування з протеїнами в плазмі приблизно 70 %. Найвищі концентрації лікарського засобу спостерігаються у легенях, печінці, селезінці, нирках, серці, кишечнику і кістковому мозку. Доксорубіцин швидко метаболізується, а головним метаболітом є менш активний 13-дигідродеривативний доксорубіцинол. 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 аглікони. Аглікони можуть зазнати O-деметиляції 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 інших компонентів препарату, інших антрациклінів чи антрацендіонів. Вагітність, період годування груддю.

Внутрішньовенне введення: персистуюча мієлосупресія; тяжкі порушення функції печінки; тяжкі порушення функції міокарда; гострий інфаркт міокарда; нещодавно перенесений інфаркт міокарда; гостре запалення міокарда; тяжка аритмія; попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами доксорубіцину, даунорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину та/або іншими антрациклінами та антрацендіонами; ~~тяжкий~~ стоматит, спровокований попереднім лікуванням із застосуванням цитотоксичних засобів та/або опромінюванням (у тому числі у пацієнтів із високим ризиком кровотечі); гостре системне інфікування.

Внутрішньоміхурове введення: інвазивні пухлини, які проростають в стінку сечового міхура, інфекції сечовидільного тракту, запалення сечового міхура, проблеми з катетеризацією, гематурія.

Особливі заходи безпеки.

З огляду на токсичність препарату слід дотримуватися запобіжних заходів:

- персонал повинен добре володіти технікою розведення і застосування препарату;
- вагітних жінок не слід допускати до роботи з цим препаратом;
- персонал, який працює з доксорубіцином, повинен використовувати захисний одяг: окуляри, халат, одноразові рукавички і маску;
- для розчинення препарату слід використовувати відповідну зону (краще під ламінарним потоком повітря). Робочу поверхню необхідно вкрити одноразовим абсорбуючим папером з пластиковою основою;
- всі матеріали, що використовуються для розчинення, введення або прибирання, у тому числі рукавички, слід зібрати в пакети, призначені для високотоксичних відходів, з метою подальшої високотемпературної утилізації;
- розчин, що витік або був розлитий, слід розвести розчином натрію гіпохлориту (з 1 % активного хлору), потім промокнути і промити водою;
- всі матеріали, використані для прибирання, слід утилізувати, як вказано вище;
- у разі контакту препарату зі шкірою забруднену ділянку слід ретельно промити водою з милом або розчином натрію бікарбонату. Однак при цьому не слід використовувати щітку;
- у разі контакту препарату з очима необхідно притримати повіки, промити око (очі) великою кількістю води щонайменше протягом 15 хвилин. Потім звернутися до лікаря;
- завжди мити руки після зняття рукавичок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування високих доз *циклоспорину* призводить до збільшення сироваткових рівнів та мієлотоксичності доксорубіцину, може бути потрібним коригування дози. Циклоспорин інгібує, так само, як верапаміл, СYP3A4 та P-глікопротеїн, що може пояснюватися взаємодією та призводити до збільшення небажаних ефектів.

Кардіотоксичний ефект доксорубіцину підсилюється попереднім або одночасним застосуванням *інших антрациклінів* або потенційно кардіотоксичних препаратів (наприклад 5-фторурацилу, циклофосфаміду або паклітакселу), або засобами, які впливають на функцію серця (такими як антагоністи кальцію). У разі застосування доксорубіцину з вищезазначеними лікарськими засобами необхідно проводити ретельний моніторинг функції серця.

Застосування *трастузумабу* в комбінації з антрациклінами (такими як доксорубіцин) пов'язане з високим ризиком кардіотоксичного ефекту. Одночасне застосування антрациклінів та трастузумабу слід обмежити до проведення добре контрольованого клінічного дослідження зі здійсненням моніторингу стану серця. Пацієнти, які раніше приймали антрацикліни, також мають ризик виникнення кардіотоксичності в разі лікування із застосуванням трастузумабу, незважаючи на те, що ризик є нижчим, ніж у разі одночасного застосування трастузумабу та антрациклінів.

Попереднє лікування із застосуванням *лікарських засобів, які впливають на функцію кісткового мозку* (наприклад цитостатиків, сульфонамідів, хлорамфеніколу, фенітоїну, похідних амідопіріну, антиретровірусних препаратів) може призвести до важких гематопоетичних порушень. У разі необхідності дозування доксорубіцину слід скоригувати. Токсичні ефекти, викликані терапією із застосуванням доксорубіцину, можуть зростати в разі його застосування в комбінації *іншими цитостатиками* (такими як цитарабін, цисплатин, циклофосфамід).

Гепатотоксичний ефект доксорубіцину може підсилюватися іншими препаратами, які виявляють гепатотоксичний ефект (зокрема б-меркаптопурин).

Інгібітори цитохрому P450 (наприклад циметидин) також знижують кліренс із плазми та збільшують AUC доксорубіцину, можливо, за таким самим механізмом, який передбачається у циклоспорині. Це може призвести до збільшення небажаних реакцій. Навпаки, індуктори цитохрому P450 (наприклад фенобарбітал та рифампіцин) знижують рівень доксорубіцину в плазмі та, таким чином, можуть призводити до зниження ефективності.

Доксорубіцин є сильнодіючим радіосенсибілізуючим засобом (радіосенсибілізатором), та анамнестичний радіаційний феномен, спричинений ним, може бути загрозливим для життя. Будь-які *процедури, пов'язані з радіотерапією*, одночасні чи послідовні, можуть збільшувати кардіотоксичний або гепатотоксичний ефект доксорубіцину. Це також стосується комбінованої терапії із застосуванням кардіотоксичних або гепатотоксичних засобів. Якщо терапія із застосуванням доксорубіцину проводиться після лікування із застосуванням циклофосфаміду, це може не тільки збільшити кардіотоксичний ефект, але й загострити геморагічний цистит.

Застосування *паклітакселу* перед доксорубіцином може призвести до підвищення концентрації доксорубіцину та/або його метаболітів у плазмі. Є дані, які дають змогу вважати, що цей ефект є менш вираженим, якщо антрациклін застосовується перед паклітакселом.

Лікування із застосуванням доксорубіцину може призвести до збільшення рівня сечової кислоти в сироватці, таким чином, може виникнути необхідність у коригуванні доз *засобів, які знижують рівень сечової кислоти*.

Доксорубіцин може скоротити пероральну біодоступність *дигоксину*.

Абсорбція *протиепілептичних засобів* (наприклад карбамазепіну, фенітоїну, вальпроату) знижується після одночасного застосування доксорубіцину гідрохлориду.

Під час лікування із застосуванням доксорубіцину гідрохлориду пацієнтам не слід проводити *вакцинацію*, а також слід утримуватися від контактів з особами, які нещодавно проходили вакцинацію проти поліомієліту.

Доксорубіцин зв'язується *з гепарином та 5-фторурацилом*. Таким чином, можливе випадіння в осад або припинення дії обох речовин.

Підвищення або відсутність зміни показника AUC доксорубіцину спостерігалось при сумісному застосуванні із *сорафенібом* в дозі 400 мг два рази на добу. Клінічна значущість цих даних невідома.

Особливості застосування.

Загальні. Доксорубіцин слід застосовувати лише під наглядом лікаря, досвідченого в проведенні цитотоксичної терапії. Протягом усього періоду слід уважно спостерігати за станом пацієнтів.

До початку лікування препаратом Доксорубіцин-Тева слід пролікувати такі гострі токсичні наслідки попереднього курсу лікування, як стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія та загальні інфекції.

У пацієнтів з ожирінням (тобто понад 130 % ідеальної маси тіла) системний кліренс доксорубіцину знижується.

Необхідно проводити ретельний контроль можливих ускладнень, зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів, які мають в анамнезі серцеві захворювання або в яких пригнічена функція кісткового мозку, або у пацієнтів, які мають в анамнезі лікування із застосуванням антрациклінів або які отримували опромінювання в медіастинальній зоні.

Перед або під час лікування із застосуванням доксорубіцину рекомендовано проводити такі обстеження (частота проведення таких обстежень залежить від загального стану пацієнта, дози та супутнього лікування):

- рентгенограма легенів грудної клітки та ЕКГ;
- регулярний моніторинг функції серця (ФВЛШ, наприклад, за допомогою ЕКГ, УЗД серця та багатоканальної радіонуклідної ангіографії);

- щоденне обстеження ротової порожнини та глотки на наявність змін слизової оболонки;
- аналізи крові: гематокрит, тромбоцити, диференційний аналіз на визначення рівня лейкоцитів, СГПТ (SGPT), СГОТ (SGOT), ЛДГ (LDH), білірубину, сечової кислоти.

Пацієнтів слід попередити, що після застосування сеча може набути червонуватого кольору.

Часто виникає серйозна нудота, блювання або запалення слизової оболонки, які слід належним чином лікувати.

Кардіотоксичність.

У разі перевищення максимальної кумулятивної дози (для дорослих – 550 мг/м² поверхні тіла, у разі попереднього опромінювання грудної клітки або під час супутньої терапії із застосуванням алкалізуючих засобів – 400 мг /м² поверхні тіла) показник антрацикліно-індукованої кардіоміопатії швидко зростає навіть за попередньої відсутності факторів ризику. Однак, в окремих випадках кардіотоксичність спостерігалася в разі застосування набагато нижчих загальних доз. Після застосування кумулятивної дози 550 мг/м² поверхні тіла у пацієнтів, наприклад, спостерігається ризик розвитку тяжкої серцевої недостатності.

Необхідно брати до уваги кумулятивну дозу, якщо лікарський засіб застосовують для лікування дітей, які в цілому переносять нижчі загальні дози та яким проводилася додаткова радіотерапія, які на момент початку терапії були в дуже молодому віці та в яких супутня терапія призводить до особливо високого ризику пізнішого розвитку кардіотоксичності з вентрикулярною дисфункцією, серцевою недостатністю та/або аритмією, що загрожує життю. Дівчатка порівняно з хлопчиками більше схильні до розвитку уповільненої кардіотоксичності після лікування із застосуванням доксорубіцину.

Особливої обережності слід дотримуватися також у разі лікування дітей до 2 років та пацієнтів, які до цього проходили лікування серцевих захворювань (коронарне захворювання серця, серцева недостатність), а також приймали гіпертермічні препарати.

Лікування антрациклінами асоційоване із ризиком кардіотоксичності, що може маніфестувати у вигляді ранніх (гострих) та пізніх (відстрочених) проявів.

Ранні (гострі) прояви кардіотоксичності. Ранні прояви кардіотоксичного впливу препарату, в першу чергу, полягають у синусовій тахікардії та/або змінах у електрокардіограмі, таких як неспецифічні зміни інтервалу та зубців ST-T. Суправентрикулярна тахіаритмія та вентрикулярна тахікардія, брадикардія, також можуть спостерігатися атріовентрикулярна блокада і блокада ніжок пучка Гіса. Розвиток цих проявів у більшості випадків не зумовлює виникнення пізньої кардіотоксичності у подальшому, має незначне клінічне значення і не стає причиною припинення лікування доксорубіцином.

Пізні (відстрочені) прояви кардіотоксичності. Відстрочена кардіотоксичність зазвичай розвивається у пізні строки курсу лікування доксорубіцином або через 2-3 місяці після закінчення лікування, однак були повідомлення про виникнення пізніх проявів у період від кількох місяців до року. Відстрочена кардіоміопатія проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та/або симптомами застійної серцевої недостатності (ЗСН), такими як диспное, набряк легень, периферичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, гідроторакс і ритм галопу. Також зустрічалися підгострі прояви, такі як перикардит/міокардит. Летальні прояви ЗСН є найтяжчою формою антрацикліноіндукованої кардіоміопатії і визначають кумулятивну дозообмежуючу токсичність препарату.

Контроль серцевої функції. Функцію серця слід оцінювати до початку лікування препаратом Доксорубіцин-Тева і контролювати її протягом курсу лікування з метою зменшення ризику розвитку тяжких порушень з боку серця. Найхарактернішою ознакою ризику розвитку кардіоміопатії є зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). 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 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. Необхідно проводити дослідження ФВЛШ до початку лікування та повторювати його після кожної кумулятивної дози близько 100 мг/м² і в разі виникнення клінічних ознак серцевої недостатності. У таких випадках слід з обережністю призначати довготривале лікування із застосуванням доксорубіцину. Ризик виникнення

кардіотоксичності може зростати у пацієнтів, які проходили попереднє або супутнє лікування із застосуванням інших потенційно кардіотоксичних засобів, таких як внутрішньовенне застосування високих доз циклофосфаміду, медіастинальні опромінювання або застосування сполук, споріднених з антрациклінами, таких як даунорубіцин.

Повідомлялося про розвиток важкої аритмії під час або через декілька годин після введення доксорубіцину. Зміни в показниках ЕКГ, такі як пригнічення або негативна Т-хвиля, зменшення сегментаST або аритмії, зазвичай є ознаками гострого, але короткотривалого (оборотного) токсичного ефекту та не вважаються показаннями до припинення терапії із застосуванням доксорубіцину. Однак зниження амплітудиQRS-хвилі та подовження часового систолічного інтервалу вважаються більшою ознакою антрацикліноіндукованої кардіотоксичності.

Фактори ризику розвитку кардіотоксичності включають активні або латентні серцево-судинні захворювання, раніше проведеної або супутньої променевої терапії середостіння чи перикардіальної зони, попередню терапію іншими антрациклінами або антраценедіонами, одночасне застосування препаратів, що мають здатність пригнічувати скоротливу функцію серця або кардіотоксичних препаратів (наприклад трастузумабу). Антрацикліни, у тому числі доксорубіцин, не слід призначати в 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 можливо. Якщо антрацикліни призначають 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 за наявності чи 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 ймовірність того, що токсичний вплив доксорубіцину та інших антрациклінів або антраценедіонів може бути адитивним.

Повідомлялося про виникнення гострих серйозних аритмій під час або упродовж кількох годин після застосування доксорубіцину.

Симптоми серцевих захворювань можуть також проявлятися під час вагітності у жінок, яких у минулому лікували доксорубіцином (до 20 років), навіть якщо раніше в них не було ознак небажаних явищ з боку серця. Повідомлялось про випадки застійної серцевої недостатності та набряку легень. Жінки, яких у минулому лікували доксорубіцином, завагітнівши, повинні спостерігатися щодо предмету небажаних явищ з боку серця.

Гематологічна токсичність. Доксорубіцин може спричинити мієлосупресію. Перед кожним циклом та в 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 найчастішим гострим дозолімітуючим ефектом 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 смерть. У разі наявності тяжкої мієлосупресії доксорубіцин застосовувати не можна.

Контроль показників крові. Перед початком кожного циклу лікування необхідно робити диференціальний аналіз крові на рівень лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів. Пригнічення функції кісткового мозку, спричинене застосуванням доксорубіцину гідрохлориду, насамперед впливає на показники рівня лейкоцитів. Рівень лейкоцитів вимагає ретельного моніторингу, оскільки тяжке порушення функції кісткового мозку може призвести до виникнення суперінфекцій та кровотеч. Можливий розвиток тяжкої лейкопенії в разі застосування доз, рекомендованих для лікування солідних пухлин (під час лікування із

застосуванням повної дози доксорубіцину гідрохлориду очікується рівень лейкоцитів 1000/мм³ або менше). Лейкопенія найбільше проявляється на 10-14 день після початку лікування, та в більшості випадків рівень лейкоцитів повертається до норми на 21 день. Лікування не можна починати або продовжувати, якщо рівень полінуклеарних лейкоцитів становить менше ніж 2000 мм³. У разі лікування гострого лейкозу цей показник може бути меншим, залежно від обставин. Крім того, необхідно робити регулярне гематологічне дослідження в зв'язку з ризиком розвитку вторинного лейкозу після лікування із застосуванням протипухлинних засобів. Ремісія гострого лейкозу може досягатися в разі діагностики на ранній стадії та лікування за допомогою відповідної схеми хіміотерапії.

Вторинний лейкоз. Вторинний лейкоз із прелейкемічною фазою або без неї, відмічався у пацієнтів, які лікувалися антрациклінами. Вторинний лейкоз частіше розвивається у разі застосування таких препаратів у комбінації із ДНК-пошкоджуючими антинеопластичними засобами, коли пацієнти тяжко перенесли 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. Доксорубіцин проявляв генотоксичні та мутагенні властивості в тестах *in vitro* та *in vivo*. 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 повідомлялось, що кількість сперматозоїдів у деяких випадках поверталася до норми. Це може відбуватися через кілька років після завершення терапії. Чоловіки в період лікування доксорубіцином повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції.

Жінкам не слід планувати вагітність ще протягом 6 місяців після завершення терапії.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Доксорубіцин має еметогенні властивості. Рекомендована протиблювотна терапія. Доксорубіцин не призначають при запаленнях, виразках, діарей.

Функція печінки. Основним шляхом виведення доксорубіцину є гепатобіліарна система. Перед початком застосування доксорубіцину та в період терапії слід перевіряти загальний рівень білірубину у сироватці крові, рівні АСТ, АЛТ, ЛФ. У пацієнтів із підвищеним рівнем білірубину може спостерігатися уповільнений кліренс препарату зі зростанням загальної токсичності. Таким пацієнтам рекомендовані менші дози препарату. Пацієнтам із тяжкою формою порушення функції печінки не слід призначати доксорубіцин. Повідомлялось про серйозну гепатотоксичність у пацієнтів із попередньою радіаційною терапією в медиастинальній області, яка іноді призводила до смерті. До та під час терапії з застосуванням доксорубіцину слід оцінювати загальний рівень білірубину в сироватці.

Функція нирок. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок може бути потрібним зниження дози.

Інше. Доксорубіцин може потенціювати токсичність інших протипухлинних препаратів. Спостерігалися випадки посилення проявів циститу, індукованого циклофосфамідом, посилення гепатотоксичної дії 6-меркаптопурину, а також токсичний вплив променевої терапії на міокард, слизові оболонки, шкіру і печінку. При застосуванні цитотоксичних засобів (у тому числі доксорубіцину) інколи можуть виникати тромбофлебії і тромбоемболії, в тому числі летальні в деяких випадках емболії легеневих судин.

Синдром лізису пухлин. Під час лікування може зростати рівень сечової кислоти в сироватці крові. 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 ймовірність ускладнень синдрому лізису клітин.

Вакцинація. Застосування живих або живих ослаблених вакцин у пацієнтів із послабленим імунітетом внаслідок хіміотерапії, у тому числі доксорубіцину, може призвести до серйозних або летальних інфекцій. Слід уникати щеплення живою вакциною пацієнтів, які застосовують доксорубіцин. Нейтралізована або інактивована вакцина може бути призначена, але відповідь на таку вакцинацію може бути слабка.

Реакції в місці введення У разі виконання ін'єкції в судини малого діаметра або уразі повторних ін'єкцій в одну й ту ж саму вену може розвинутися флебосклероз. Дотримання рекомендацій з техніки введення препарату допомагає мінімізувати ризик флебіту/тромбофлебіту в місці ін'єкції.

Внутрішньоміхурове введення доксорубіцину може призвести до виникнення симптомів хімічного циститу (таких як дизурія, поліурія, ніктурія, утруднене сечовипускання, гематурія, відчуття дискомфорту в області 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) може застосовуватися 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) виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (вірогідно, в результаті рефлюксу препарату в артерії шлунка) та звуження жовчних проток внаслідок медикаментозно індукованого склерозуючого холангіту. Цей шлях введення може призвести до поширеного некрозу тканин у зоні перфузії.

Радіотерапія. Особливої обережності необхідно дотримуватися в разі лікування пацієнтів, які раніше приймали радіотерапію, які приймають радіотерапію в цей час або в яких заплановане проходження радіотерапії. Такі пацієнти мають ризик виникнення місцевих реакцій в полі випромінювання (анамнестичний радіаційний феномен) в разі застосування доксорубіцину. У зв'язку з цим повідомлялося про тяжку, іноді летальну гепатотоксичність.

Попереднє опромінювання медіастинальної зони збільшує кардіотоксичний ефект доксорубіцину. Кумулятивну дозу 400 мг/м² не можна перевищувати особливо в цьому випадку.

Екстравазація. Екстравазація доксорубіцину під час внутрішньовенної ін'єкції може спричинити локальний біль, тяжке ураження тканин (утворення пухирчастих висипів, тяжкий целюліт) і некроз. Якщо під час внутрішньовенного введення препарату з'являються прояви екстравазації, то інфузію слід негайно припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Доксорубіцин чинить шкідливий фармакологічний вплив на перебіг вагітності та/або плід /новонародженого.

Через ембріотоксичний потенціал доксорубіцину, його не застосовують в період вагітності окрім випадків явної необхідності. Якщо жінка отримує доксорубіцин в період вагітності або вагітніє в період лікування, її слід попередити про потенційну загрозу для плода. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування. Жінки та чоловіки повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції після припинення лікування протягом 6 місяців.

Доксорубіцин секретується у грудне молоко. Жінкам не слід годувати груддю в період 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. Хоча через часту появу нудоти та блювання не рекомендується керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

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

Доксорубіцин 0,2 % не є взаємозамінним з ліпосомальними формами доксорубіцину гідрохлориду. Внутрішньоміхурове введення доксорубіцину є альтернативним способом введення при лікуванні поверхневого раку сечового міхура, у тому числі перехідноклітинної карциноми, папілярних пухлин міхура та карциноми *in situ*, або застосовується як ад'ювантна терапія низькодиференційованого раку сечового міхура та після трансуретральної резекції.

Доксорубіцин не слід вводити внутрішньом'язово, підшкірно, перорально або інтратекально.

Внутрішньовенне застосування. 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.

Доксорубіцин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії з вільним потоком рідини (на 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози) із використанням інфузійного мішка, який

виготовлений не з ПФХ, протягом не менше 3 але не більше 10 хвилин, щоб мінімізувати ризик тромбозу або перивенозної екстравазації. Доксорубіцин можна застосовувати внутрішньовенно як одноразову дозу упродовж декількох хвилин, як короточасну інфузію тривалістю до однієї години або як тривалу інфузію тривалістю до 96 годин. Введення шляхом струминної ін'єкції не рекомендовано у зв'язку з ризиком екстравазації, яка може спостерігатися навіть при наявності адекватного зворотного току крові при аспірації через голку.

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. Загальна стартова доза на цикл може бути введена за один раз, бути поділена на три введення протягом трьох послідовних днів або вводиться за два рази в 1-й і 8-й день. За умови нормального відновлення стану організму після токсичного впливу препарату (особливо після пригнічення функції кісткового мозку і стоматиту), кожен наступний курс лікування можна повторювати кожні 3-4 тижні.

Якщо препарат застосовується у комбінації із іншими протипухлинними засобами, що можуть потенціювати токсичний вплив, може бути необхідним зменшення дози доксорубіцину до 30-40 мг/м² кожні три тижні.

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

Було показано, 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.

Не слід перевищувати кумулятивну дозу препарату 450-550 мг/м² (включаючи комбінацію із іншими протипухлинними засобами, наприклад з даунорубіцином). Для пацієнтів із супутніми захворюваннями серця, які отримують медіастинальну променевою терапію, для пацієнтів, які попередньо лікувалися алкілюючими агентами, та пацієнтів з груп підвищеного ризику (пацієнти, які хворіють на артеріальну гіпертензію вже більш ніж

5 років, з попередніми коронарними, клапанними або міокардіальними серцевими порушеннями, віком понад 70 років) рекомендована максимальна кумулятивна доза не повинна перевищувати 400 мг/м².

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

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

Внутрішньоартеріальне введення. Внутрішньоартеріальне введення застосовувалося 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.

Внутрішньоміхурові інстиляції. Доксорубіцин все частіше застосовується для внутрішньоміхурового введення з метою лікування перехідноклітинного 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 ймовірності 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 на сьогодні 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 вживання напоїв протягом 12 годин до інстиляції. Це має знизити 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 однієї години зазвичай достатньо; після завершення процедури пацієнту слід випорожнити сечовий міхур.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Рекомендується зменшувати дозу для пацієнтів із такими показниками:

- рівень білірубіну сироватці крові 1,2-3 мг/100 мл – застосовують 50 % звичайної дози;
- рівень білірубіну сироватці крові > 3 мг/100 мл – застосовують 25 % звичайної дози.

Доксорубіцин-Тева не слід призначати хворим із тяжким порушенням функції печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Пацієнтам із нирковою недостатністю (ШКФ менше ніж 10 мл/хв) слід призначати 75 % запланованої дози.

Пацієнти з ризиком порушень з боку серця. Для пацієнтів із підвищеним ризиком серцевої токсичності слід розглядати спосіб лікування у вигляді 24-годинної інфузії в одноразовій дозі, а не у вигляді ін'єкції.

Застосування такого способу може знизити випадки серцевої токсичності без зниження терапевтичного ефекту. Таким пацієнтам перед кожним курсом лікування слід проводити дослідження фракції викиду лівого шлуночка.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

У разі імуносупресії дозу знижують, альтернативна доза – 15-20 мг/м² поверхні тіла на тиждень.

Пацієнти з обмеженим резервом кісткового мозку, не пов'язаним із впливом хвороби на кістковий мозок

Дозу можна зменшити для пацієнтів із мієлосупресивним лікуванням в анамнезі. Їхній резерв кісткового мозку може бути недостатнім.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку можуть потребувати зниження дози.

Препарат можна розводити (в діапазоні концентрацій від 0,05 мг/мл до 0,5 мг/мл) за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Розведені розчини доксорубіцину, що зберігалися при кімнатній температурі (15-25 °C) та при 2-8 °C у захищеному від світла місці, є хімічно та фізично стабільними протягом щонайменше

7 днів.
З мікробіологічної точки зору після розведення препарат потрібно використати негайно. Якщо розчин не використовується негайно, то відповідальність за час та умови зберігання препарату перед застосуванням лягає на особу, яка здійснює його введення. Час та умови зберігання, як правило, не повинні становити більше 24 годин при температурі 2-8 °C, за винятком випадків, коли розведення здійснювалося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Діти.

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

Передозування.

Специфічний антидот для доксорубіцину невідомий.

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. Метою лікування повинно бути 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 разі появи ознак серцевої недостатності провести загальноприйняте лікування.

Можлива терапія із застосуванням процедури гемодіалізу, якщо немає інтоксикації, викликаної доксорубіцином, оскільки доксорубіцин має дуже високий обсяг розповсюдження та тільки 5 % дози виводяться нирками.

Екстравазація

Помилкове перивенозне введення спричиняє місцевий некроз та тромбофлебіт. Відчуття печіння в місці введення інфузії є ознакою перивенозного введення.

У разі виникнення екстравазації інфузію чи ін'єкцію слід негайно припинити; голку слід залишити на місці на короткий період, а потім усунути після короткотривалої аспірації.

У разі виникнення екстравазації починати внутрішньовенну інфузію дексразоксану слід не пізніше 6 годин після екстравазації. Якщо дексразоксан протипоказаний, рекомендовано застосування 99 % диметилсульфоксиду місцево на поверхні, яка вдвічі перевищує розмір поверхні, про яку йдеться (4 краплі на шкіру на 10 см² поверхні тіла); процедуру слід проводити тричі на добу протягом періоду не менше 14 днів. У разі необхідності слід проводити очищення рани. У зв'язку з антагоністичним механізмом поверхню слід охолодити після застосування диметилсульфоксиду для зменшення болю. Диметилсульфоксид не можна застосовувати пацієнтам, які приймають дексразоксан для лікування екстравазації, викликаної антрациклінами.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: сепсис, септицемія.

Доброякісні та злоякісні неоплазми:* гострий лімфобластний лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, вторинний гострий мієлобластний лейкоз, із прелейкемічною фазою або без неї.

З боку крові та лімфатичної системи: мієлосупресія, включаючи лейкопенію, нейтропенію, тромбоцитопенію, анемію**. 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 негематологічними захворюваннями. Клінічними проявами токсичного впливу доксорубіцину на кістковий мозок/гематологічні параметри можуть бути гарячка, інфекції, сепсис /септицемія, септичний шок, кровотеча, тканинна гіпоксія або смерть.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції.

З боку репродуктивної системи: аменорея, олігоспермія, азооспермія.

З боку метаболізму та обміну речовин: анорексія, дегідратація, гіперурикемія.

З боку органів зору: кон'юнктивіт/кератит, підвищена сльозотеча.

З боку серця: кардіотоксичність***, конгестивна (дилатаційна)кардіоміопатія із загрозою для життя (після кумулятивної дози 550 мг/м²), синусна тахікардія, вентрикулярна тахікардія/ахіаритмія, суправентрикулярна та вентрикулярна екстрасистоли, брадикардія, аритмія/атріовентрикулярна блокада, блокада ніжок пучка Гіса, асимптоматичне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, специфічні зміни на ЕКГ (зміни ST, низький вольтаж, подовження інтервалу QT), окремі випадки аритмії із загрозою для життя, гостра лівошлуночкова недостатність, перикардит, синдром перикардиту/міокардиту з летальним наслідком. Кардіотоксичність може проявлятися у вигляді тахікардії, в тому числі надшлуночкової тахікардії та змін на ЕКГ. Пацієнтам із порушеннями функції серця рекомендований регулярний контроль ЕКГ та обережне застосування препарату. Тяжка серцева недостатність може виникати раптово, без попередніх змін ЕКГ.

З боку судинної системи: тромбоемболія, флебіт, тромбофлебіт, приливи крові, шок, кровотеча.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, гастроінтестинальний дискомфорт****, діарея, нудота, блювання, мукозит/стоматит, езофагіт, гастроінтестинальна кровотеча, біль у животі, некроз товстої кишки з масивною кровотечею та тяжкими інфекціями, ерозії слизової оболонки шлунка, виразки слизової оболонки (ротова порожнина, глотка, стравохід, шлунково-кишковий тракт), гіперпігментація слизової оболонки ротової порожнини, коліт.

Гепатобілярні порушення: гепатотоксичність (іноді із розвитком цирозу), тимчасове підвищення рівня трансаміназ.

З боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція (у тому числі припинення росту бороди, в більшості випадків оборотна), почервоніння, фоточутливість, місцеві реакції гіперчутливості в зоні опромінення (анамнестичний радіаційний феномен), висип, свербіж, кропив'янка, екзантема, гіперпігментація шкіри та

нігтів, оніхолізіс, екстравазація (може призводити до тяжкого целюліту, утворення пухирів, тромбофлебіту, лімфангіту та місцевого некрозу тканин), акральна еритема, долонно-підшовна еритродизестезія, старечий кератоз, місцева токсичність, зміни шкіри.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгія.

З боку нирок та сечовидільної системи: забарвлення сечі в червоний колір, дизурія, хімічний цистит внаслідок інтравезикального лікування (з такими симптомами, як везикальне подразнення, уретральне подразнення, дизурія, странгурія, полакіурія, гематурія, везикулярні спазми, геморагічний цистит, некроз стінки сечового міхура), гостра ниркова недостатність, гіперурикемія та подальша сечокисла нефропатія внаслідок масивного лізису пухлини.

Загальні порушення та реакції в місці введення: підвищення температури, нездужання, астенія, дегідратація, озноб, тремор, запаморочення, гарячка, реакції в місці введення (еритематозні реакції по ходу вени, біль, флебіт, флебосклероз). Ризик тромбофлебіту в місці ін'єкції можна знизити, дотримуючись процедури введення, розглянутої вище. Відчуття поколювання або пекучості у місці введення свідчить про невелику екстравазацію, в цьому випадку інфузію слід припинити і спробувати ввести препарат в іншу вену.

Обстеження: відхилення показників ЕГК від норми.

Хірургічні та медичні процедури: ушкодження, спричинені опроміненням (шкіра, легені, стравохід, слизова оболонка шлунка, серце), які вже загоюються, після введення доксорубіцину можуть виникати знову.

Побічні прояви у хворих, які отримують доксорубіцин як ад'ювантну терапію раку молочної залози За результатами рандомізованого відкритого дослідження застосування доксорубіцину і циклофосфаміду для лікування ранніх метастазів раку молочної залози в аксиллярні лімфовузли найчастішим побічним проявом була (окрім характерних для доксорубіцину) втрата маси тіла.

* Вторинна лейкопенія (іноді) з чи без прелейкемічної фази спостерігалася у пацієнтів, які застосовували антрацикліни (включаючи доксорубіцин). Більш часто вторинна лейкемія спостерігалася при комбінованому застосуванні з ДНК-ушкоджуючими цитостатиками (алкілюючими сполуками, дериватами платини), при застосуванні радіотерапії, при попередньому застосуванні інтенсивної терапії цитотоксичними препаратами, при підвищенні дози антрациклінів.

** Одним із дозообмежуючих ефектів є пригнічення функції кісткового мозку, яке може бути тяжким. Це проявляється головним чином у зменшенні рівня лейкоцитів. Лейкопенія спостерігалася майже у 75 % пацієнтів із відповідним резервом кісткового мозку, які отримували лікування із застосуванням дози препарату 60 мг/м² поверхні тіла кожен 21 день. Крім того, з меншою частотою повідомлялося про тромбоцитопенію, нейтропенію та анемію. Спостерігалися також суперінфекції (дуже часто) та кровотечі в зв'язку з пригніченням функції кісткового мозку. Пікове пригнічення функції кісткового мозку зазвичай спостерігається на 10-14 день після введення доксорубіцину, та в більшості випадків між 21 та 28 спостерігається його зменшення. Тромбоцитопенія або анемія, якщо вони виникають, спостерігаються в цей самий період, але зазвичай вони є менш тяжкими.

*** Доксорубіцин є кардіотоксичним. Ризик виникнення кардіотоксичних побічних ефектів підвищений під час та після терапії із застосуванням опромінювання в медіастинальній зоні, після попереднього лікування із застосуванням потенційно кардіотоксичних засобів (наприклад антрациклінів, циклофосфамідів), а також у пацієнтів літнього віку (понад за 60 років) та пацієнтів із артеріальною гіпертензією.

Кардіотоксичний ефект доксорубіцину може проявлятися у двох формах.

Гостра форма

Побічні ефекти гострої форми виникають у більшості випадків у перші 24 – 48 годин після початку терапії; вони не залежать від дози та характеризуються такими симптомами: тимчасова аритмія (часто), особливо синусна тахікардія (часто) та суправентрикулярна та вентрикулярна екстрасистоли. Вони (у поодиноких випадках) характеризуються неспецифічними змінами на ЕКГ (зміни *v*ST, низький вольтаж та подовження інтервалу QT). Ці зміни загалом є оборотними, та їх виникнення не є протипоказанням для повторного застосування доксорубіцину. Однак під час або через декілька годин після застосування доксорубіцину можливе виникнення аритмії із загрозою для життя; в окремих випадках повідомлялося про гостру лівошлуночкову недостатність, перикардит або перикардит/міокардит із летальним наслідком.

Уповільнена форма

Побічні ефекти уповільненої форми проявляються в кумулятивній токсичності для органів залежної від дози, що загалом є необоротним ефектом, часто із загрозою для життя. Ці ефекти часто проявляються у вигляді застійної (дилатаційної) кардіоміопатії з ознаками лівошлуночкової недостатності протягом

декількох місяців після закінчення терапії. Однак вперше кардіотоксичність може проявлятися навіть протягом декількох років після закінчення терапії; ризик її виникнення зростає разом зі зростанням загальної кумулятивної дози.

**** Доксорубіцин має високі еметогенні властивості; відносно тяжка нудота та блювання виникає приблизно у 80 % пацієнтів в перший день лікування та пізніше.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2-8 °С, в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

Несумісність.

Лужні розчини можуть спричинити гідроліз доксорубіцину. Доксорубіцин не можна змішувати з гепарином, оскільки може утворюватися осад. Доксорубіцин несумісний з амінофіліном, цефалотином, флуорацілом, гідрокортизоном, дексаметазоном. Слід уникати контакту з алюмінієм.

Упаковка.

По 5 мл/10 мг або по 10 мл/20 мг, або по 25 мл/50 мг у флаконі/флакон покритий захисним покриттям TevaGuard. По 1 флакону у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармахеми Б.В.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.