

UA/19763/01/01
big 25.11.2024

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що маркетується та планується до ввозу на
територію України**

ACCORD (АККОРД)

Листок-вкладиш до упаковки: інформація для пацієнта

**Доксорубіцидум Аккорд, 2 мг/мл,
концентрат для приготування розчину
для інфузій**

Доксорубіцидум гідрохлорид

Слід уважно прочитати цю інструкцію, перш ніж приймати препарат, оскільки вона містить важливу для пацієнта інформацію.

- Слід зберегти цю інструкцію, щоб за потреби її можна було прочитати ще раз.
- У разі виникнення додаткових запитань слід звернутися до лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений лише певній особі і не повинен передаватися іншим особам. Препарат може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо у неї такі самі симптоми.
- У разі якщо у пацієнта виникли будь-які побічні ефекти, включно будь-які побічні ефекти, що не перераховані в цій інструкції, слід звернутися до лікаря або фармацевта. Дивитися пункт 4.

Зміст інструкції:

1. Що таке Доксорубіцидум Аккорд і для чого він використовується.
2. Що потрібно знати перед застосуванням Доксорубіцидум Аккорд.
3. Як приймати Доксорубіцидум Аккорд.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати Доксорубіцидум Аккорд.
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Доксорубіцидум Аккорд і для чого він використовується

Власна назва препарату Доксорубіцидум Аккорд 2 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій, що далі в цій інструкції буде використовуватися як «Доксорубіцидум Аккорд».

Доксорубіцин належить до групи лікарських засобів, які називаються антрациклінами. Ці препарати також відомі як протипухлинні або хімотерапевтичні препарати, або «хімотерапія». Ці препарати використовуються для лікування різних видів раку, щоб затримати або зупинити ріст ракових клітин. Для досягнення кращих результатів і зменшення побічних ефектів часто використовується комбінація різних протипухлинних препаратів.

Доксорубіцидум Аккорд використовується для лікування таких видів раку:

- рак молочної залози
- рак сполучної тканини, зв'язок, кісток і м'язів (саркома)
- рак шлунку або кишечника
- рак легень
- лімфоми – рак імунної системи
- лейкемія, рак, який викликає порушення у виробленні клітин крові
- рак щитовидної залози
- прогресуючий рак яєчників і матки (рак слизової оболонки матки або самої матки)
- рак сечового міхура
- прогресуюча незріла неврома (нейробластома) (рак нервових клітин, зазвичай спостерігається у дітей)

Виникло?? ОК

- злоякісна пухлина нирки у дітей (пухлина Вільмса)
- мієлома (рак кісткового мозку)

2. Що потрібно знати перед застосуванням Доксорубіцину Аккорд

Доксорубіцину Аккорд не можна використовувати у таких випадках:

- у пацієнта алергія на доксорубіцину гідрохлорид або будь-яку з інших складових цього препарату (перелічені в пункті 6) або на будь-який інший антрациклін.
- аналіз крові пацієнта має відхилення від норми (розлади кісткового мозку).
- пацієнт раніше отримував лікування доксорубіцином або іншими протипухлинними препаратами з подібним ефектом, такими як ідарубіцин, епірубіцин або даунорубіцин, оскільки попереднє лікування подібними препаратами може збільшити ризик побічних ефектів після введення Доксорубіцину Аккорд
- у пацієнта схильність до кровотечі
- у пацієнта наявні якісь інфекції
- у пацієнта є виразки в роті
- у пацієнта розлади печінки
- у пацієнта інфекція сечового міхура (у разі якщо препарат вводиться в сечовий міхур)
- наявність у сечі крові
- у пацієнта був інфаркт міокарда
- проблеми з серцем
- серйозні порушення серцевого ритму (аритмія)

Препарат не слід вводити через катетер сечового міхура (тонка еластична трубка), якщо у пацієнта:

- пухлина, що вросла в стінку сечового міхура
- інфекції сечовивідних шляхів
- запалення сечового міхура
- проблеми з введенням катетера

Попередження та запобіжні заходи

Якщо пацієнт страждає або страждав у минулому будь-яким із перелічених станів або захворювань, слід повідомити про це лікаря:

- зниження вироблення клітин крові в кістковому мозку
- серцеві захворювання
- порушення роботи печінки
- порушення роботи нирок

Також слід повідомити лікаря, якщо:

- пацієнт раніше отримував доксорубіцин або будь-який інший подібний протипухлинний препарат (антрациклін), який використовується для лікування раку
- пацієнт раніше проходив променеве лікування верхньої частини тіла

До та під час лікування Доксорубіцином Аккорд лікар проведе такі дослідження:

- аналіз крові
- дослідження функції серця, печінки та нирок.

Доксорубіцин значно зменшує вироблення клітин крові в кістковому мозку. Пацієнти можуть бути більш схильні до інфекцій і кровотеч. Слід забезпечити швидке та ефективне лікування пацієнтів у разі тяжких інфекцій та/або кровотечі.

Слід негайно повідомити лікаря, якщо:

- у пацієнта є відчуття поколювання або печіння в місці ін'єкції, що вказує на екстравазацію.

Розроблено 77 Ок

Лікар буде уважно стежити за функцією серця під час лікування, оскільки:

- доксорубіцин може пошкодити серцевий м'яз
- лікування доксорубіцином може призвести до серцевої недостатності після введення певної кумулятивної дози (поетапне введення одноразових доз).
- Пацієнти, які раніше отримували препарати, що можуть пошкодити серцевий м'яз, або проходили променеву терапію верхньої частини тіла, мають вищий ризик ураження серця.

Рівень сечової кислоти в крові (що вказує на те, що ракові клітини були знищені) може підвищитися під час лікування. Ваш лікар порадить вам, чи потрібно приймати будь-які лікарські засоби для контролю рівня сечової кислоти в крові.

- Будь-які інфекції слід вилікувати перед початком лікування Доксорубіциномом Аккорд.
- Застосування цього лікарського засобу разом із живими ослабленими вакцинами не рекомендується. Слід уникати контактів з людьми, які нещодавно були щеплені проти поліомієліту.
- Оскільки Доксорубіцином Аккорд в основному виводиться через печінку та жовчовивідну систему, у пацієнтів з порушенням функції печінки або обструкцією жовчовивідних шляхів виведення лікарського засобу може бути уповільненим, що може призвести до тяжких вторинних побічних реакцій.

Доксорубіцином Аккорд може викликати почервоніння сечі, що не завдає шкоди вашому здоров'ю.

Інші лікарські засоби та Доксорубіцином Аккорд

Слід повідомити лікаря про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає або нещодавно приймав, а також про будь-які лікарські засоби, які він планує приймати.

Доксорубіцином, 2 мг/мл концентрат для приготування розчину для інфузій може взаємодіяти з такими препаратами:

- інші цитостатичні (протипухлинні) препарати, наприклад, трастузумаб, антрацикліни (даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин), цисплатин, циклофосфамід, циклоспорин, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, фтортоурацил, мітоміцин С, таксани (наприклад, паклітаксел), меркаптопурин, метотрексат і стрептозоцин
- кардіоактивні препарати (лікарські засоби, що використовуються для лікування захворювань серця), наприклад, блокатори кальцієвих каналів, верапаміл і дигоксин
- лікарські засоби, що використовуються для зниження рівня сечової кислоти в крові
- інгібітори цитохрому Р-450 (препарати, які пригнічують активність цитохрому Р-450, який відіграє важливу роль у детоксикації організму: наприклад, циметидин), препарати, що індують цитохром Р-450 (наприклад, рифампіцин, барбітурати, включаючи фенобарбітал)
- протиепілептичні препарати (наприклад, карбамазепін, фенітоїн, вальпроат)
- антипсихотичні засоби: клозапін (використовується для лікування шизофренії)
- гепарин (запобігає згортанню крові)
- антиретровірусні препарати (лікарські засоби, що застосовуються проти певних форм вірусів)
- хлорамфенікол і сульфонаміди (антибактеріальні препарати)
- прогестерон (наприклад, використовується для лікування викидня)
- амфотерицин В (лікарські засоби для лікування грибкових захворювань)
- живі вакцини (наприклад, проти поліомієліту (запалення спинного мозку))

Слід звернути увагу, що це також може стосуватися нещодавно використаних лікарських засобів.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Вагітність

З досліджень, що проводилися на тваринах, відомо, що доксорубіцин проникає через плаценту і пошкоджує плід. Якщо пацієнтка вагітна, прийом доксорубіцину можливий лише після

Ремонтів О.

ретельної оцінки лікарем ризиків препарату для майбутньої дитини. Жінки повинні негайно повідомити лікаря, якщо вони вагітні або думають, що можуть бути вагітні.

Годування груддю

Під час лікування Доксорубіцином Аккорд не можна годувати груддю, оскільки препарат може передаватися дитині з грудним молоком.

Слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати будь-які лікарські засоби.

Вплив на фертильність

Жінки не повинні вагітніти під час лікування доксорубіцином та протягом 6 місяців після його завершення.

Пацієнти-чоловіки, які отримують лікування доксорубіцином, повинні вживати відповідних запобіжних заходів, щоб уникнути вагітності їх партнерки під час лікування та протягом шести місяців після нього. Їм також слід отримати консультацію щодо зберігання сперми, зібраної перед лікуванням, через можливість тривалого безпліддя після лікування доксорубіцином. Якщо пацієнт планує дитину після лікування, це слід обговорити з лікарем.

Керування транспортними засобами та експлуатація механізмів

Оскільки після застосування препарату часто виникають нудота та блювання, не рекомендується керувати автомобілем та працювати з механізмами.

Доксорубіцином Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить 0,15 ммоль (3,5 мг) натрію в 1 мл. Пацієнти, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію, повинні враховувати це.

3. Як приймати Доксорубіцином Аккорд

Спосіб і шлях введення

Доксорубіцином Аккорд, концентрат для приготування розчину для інфузій слід застосовувати лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних засобів.

Дозування: Дозу препарату визначає лікар.

Не приймати цей препарат без консультації з лікарем. Лікарський засіб вводять у вигляді інфузії в кровеносну судину під наглядом лікарів-спеціалістів. Під час і після лікування пацієнт буде знаходитися під постійним контролем. Пацієнтам з поверхневим раком сечового міхура може знадобитися введення препарату в сечовий міхур.

Дозування

Зазвичай доза препарату розраховується виходячи з площі поверхні тіла пацієнта. Дозу 60-75 мг на квадратний метр поверхні тіла можна повторювати кожні 3 тижні, якщо препарат використовується як монотерапія. При застосуванні доксорубіцину в комбінації з іншими протипухлинними препаратами може знадобитися зниження дози до 30-60 мг на квадратний метр поверхні тіла та збільшення інтервалу лікування. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати. При застосуванні препарату 1 раз на тиждень рекомендована доза становить 15-20 мг на квадратний метр поверхні тіла. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Пацієнти з порушеннями функції печінки та нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки дозу препарату слід зменшити. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Діти, люди похилого віку та/або пацієнти після променевої терапії

Ремонт 17/18

Зменшення дози також може бути необхідним у дітей, пацієнтів похилого віку або пацієнтів, які раніше отримували променево терапію. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Пацієнти з депресією кісткового мозку

Пацієнтам з пригніченням функції кісткового мозку може знадобитися зменшити дозу. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Пацієнти з ожирінням

Пацієнтам з ожирінням може знадобитися зменшити початкову дозу або подовжити інтервал між прийомами. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.



Інформація призначена лише для медичного персоналу або працівників служби охорони здоров'я

Дозування та спосіб застосування

Доксорубіцин у формі розчину для інфузій слід вводити лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування цитотоксичних препаратів. Пацієнти також потребують регулярного та ретельного спостереження під час лікування.

У зв'язку з ризиком **кардіоміопатії**, часто фатальної, ризику та користь для пацієнта слід оцінювати перед кожним введенням.

Доксорубіцин вводять внутрішньовенно та в сечовий міхур. Його не можна вводити перорально, підшкірно, внутрішньом'язово або інтратекально. Доксорубіцин можна вводити болюсно протягом кількох хвилин, у вигляді короткої інфузії тривалістю до години або у вигляді безперервної інфузії тривалістю не більше 96 годин.

Розчин вводять через вільний внутрішньовенний катетер для внутрішньовенного введення 0,9% розчину натрію хлориду (9 мг/мл) для ін'єкцій або 5% розчину глюкози (50 мг/мл) для ін'єкцій протягом 2-15 хвилин. Ця техніка мінімізує ризик тромбофлебіту або екстравазації за межі вени, які можуть призвести до тяжкого місцевого запалення сполучної тканини, утворення пухирів і некрозу тканин. Пряме внутрішньовенне введення не рекомендується через можливість екстравазації, яка може виникнути навіть у разі правильного проколу в **венозний просвіт, підтвердженого аспірацією крові через голку**.

Внутрішньовенне застосування

Доза доксорубіцину залежить від схеми дозування, загального стану та попереднього лікування пацієнта. Доза доксорубіцину гідрохлориду може змінюватися залежно від показань (солідні пухлини або гострий лейкоз) та специфічної схеми лікування (лікарський засіб можна вводити як монотерапію, у комбінації з іншими цитотоксичними засобами або у складі багатопрофільної процедури, яка включає комбінацію хіміотерапії, хірургії та променевої терапії та гормонального лікування).

Монотерапія

Дозу зазвичай розраховують на основі площі поверхні тіла ($\text{мг}/\text{м}^2$). На цій основі при застосуванні доксорубіцину як монотерапії рекомендована доза становить 60-75 $\text{мг}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла кожні три тижні.

Схема комбінованої терапії

При одночасному застосуванні доксорубіцину гідрохлориду з іншими протипухлинними засобами з кумулятивною токсичністю, такими як високі внутрішньовенні дози циклофосфаміду, або похідними сполуками антрацикліну, такими як даунорубіцин, ідарубіцин та/або епірубіцин, дозу доксорубіцину слід зменшити до 30-60 $\text{мг}/\text{м}^2$ кожні 3-4 тижні.

В. І. І. І.

Для пацієнтів, які не можуть отримати повну дозу (наприклад, імуносупресія, похилий вік), альтернативна доза становить 15-20 мг/м² поверхні тіла на тиждень.

Внутрішньоміхурове введення

Доксорубіцин можна вводити шляхом інстиляції в сечовий міхур для лікування поверхневого рецидивуючого раку або для профілактики рецидиву пухлини після трансуретральної резекції у пацієнтів з високим ризиком. При місцевому лікуванні поверхневого раку сечового міхура рекомендується введення 30-50 мг доксорубіцину гідрохлориду в 25-50 мл 0,9% розчину натрію хлориду (фізіологічний розчин) для ін'єкцій (9 мг/мл) в сечовий міхур шляхом інстиляції. Оптимальна концентрація становить 1 мг/мл.

Зазвичай розчин має бути в сечовому міхурі протягом 1-2 годин. Протягом цього часу пацієнта необхідно повертати на 90° кожні 15 хвилин. Щоб уникнути непотрібного розбавлення сечею, пацієнт не повинен пити рідину протягом 12-ти годин до лікування (це має зменшити об'єм виділеної сечі приблизно до 50 мл/год). Інстиляцію можна повторювати з інтервалом від одного тижня до одного місяця залежно від того, чи є лікування терапевтичним, чи профілактичним.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Оскільки доксорубіцин в основному метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, у пацієнтів з порушеннями функції печінки або пригніченням відтоку жовчі виведення лікарського засобу може бути уповільнене, що може призвести до тяжких побічних ефектів.

Загальні рекомендації щодо зміни дози для пацієнтів з порушеннями функції печінки ґрунтуються на рівнях білірубину в сироватці:

(695506) Дата: 08~04~19

Примітка: Для оформлення необхідний символ ножиць і пунктирна лінія. Перфорація в процесі оформлення не вимагається.

Романко 27 Ох

Застосування дози Доксорубіцину Аккорду, яка перевищує ту, яку призначено

Лікар або медсестра будуть уважно спостерігати за пацієнтом під час і після лікування. Симптоми передозування найчастіше є розширенням можливих побічних ефектів доксорубіцину. Зокрема, це стосується зміни показників крові, шлунку та кишечника та захворювань серця. Розлади міокарда можуть виникнути до 6 місяців після передозування. У разі передозування лікар вживе відповідних заходів. Може знадобитися переливання крові та/або лікування антибіотиками.

Слід повідомити лікаря, якщо у пацієнта спостерігаються будь-які побічні ефекти.

Пропуск дози Доксорубіцину Аккорд

Рішення про тривалість лікування Доксорубіцином Аккорд прийме лікар. Якщо лікування припинити до рекомендованого припинення, ефективність доксорубіцину може бути знижена. Слід звернутися за порадою до лікаря, перш ніж припинити лікування.

Припинення прийому Доксорубіцину Аккорд

Якщо у пацієнта виникли додаткові запитання щодо застосування препарату, слід звернутися до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони можуть настати не у всіх.

У разі настання будь-якого із перерахованих нижче симптомів слід негайно звернутися до лікаря або медсестри:

- запаморочення, лихоманка, задишка і стиснення в грудях або горлі, або сверблячий висип. Цей тип алергічної реакції може бути тяжким.
- анемія (низький рівень еритроцитів), яка може викликати відчуття втоми та сонливості.
- може спостерігатися зниження кількості білих кров'яних тілець (кров'яних тілець, які відповідають за боротьбу з інфекціями), що може підвищити ризик зараження з симптомами лихоманки.
- може виникнути порушення кількості тромбоцитів (клітин, які сприяють згортанню крові), що може полегшити утворення синців або кровотечі. Якщо це сталося, важливо звернутися за медичною допомогою. Лікар повинен перевірити кількість клітин крові під час лікування.
- доксорубіцин може знижувати активність у кістковому мозку. Під час першого лікування лікар призначить аналіз крові.

Часто (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб)
 кардіоміопатія (захворювання серцевого м'яза)
 зміни ЕКГ (електрокардіограма)
 депресія кісткового мозку (дефіцит клітин крові, що призводить до інфекції та кровотечі)
 зміна кількості клітин крові (лейкопенія, нейтропенія)
 нудота (відчуття нудоти)
 блювота
 запалення слизових оболонок шлунково-кишкового тракту
 запалення слизової оболонки ротової порожнини
 анорексія (розлади харчування)
 діарея – може викликати зневоднення
 хімічне запалення сечового міхура, в деяких випадках геморагічне після внутрішньоміхурового введення
 алопеція (випадіння волосся), зазвичай транзиторна
 сепсис (бактеріальна інфекція)
 сепсис (бактеріальна інфекція крові)

Відомо 1.7.08

Нечасто (можуть спостерігатися у 1 з 100 осіб)
 виразка та некроз (загибель клітин та/або тканин) товстої кишки (кишківника) після одночасного застосування цитарабіну
 запалення вен
 шлунково-кишкова кровотеча
 біль у шлунку
 місцева реакція гіперчутливості в місці опромінення
 зневоднення

Зрідка (можуть спостерігатися у 1 з 1000 людей)
 вторинний гострий мієлоїдний лейкоз (рак крові, викликаний лікуванням іншої пухлини) рак)
 при одночасному застосуванні з протипухлинними препаратами, які пошкоджують ДНК
 синдром лізису пухлини (ускладнення після хіміотерапії)
 кон'юнктивіт (запалення зовнішнього шару ока)
 кропивянка
 екзема (вид висипу)
 еритематозний стан (симптоми, схожі на висип) вздовж вени навколо місця ін'єкції
 зміна кольору шкіри та нігтів (темніші ділянки)
 відшарування нігтьової пластини (втрата нігтів)
 анафілактична реакція (тяжкі алергічні реакції з шоком або без нього, включно шкірний висип, свербіж
 тремтіння
 лихоманка
 запаморочення

Частота невідома (не можна оцінити за наявними даними)
 гострий лімфолейкоз (захворювання, при якому в крові та кістковому мозку спостерігається надлишок незрілих білих клітин – лімфобластів)
 гострий мієлоїдний лейкоз (захворювання, при якому в крові та кістковому мозку спостерігається надлишок незрілих гемопоетичних клітин)
 тромбоз (запалення підшкірних вен)
 тромбоз (утворення згустку крові в кровоносній судині)
 зниження кількості тромбоцитів
 шок
 тремтіння
 езофагіт
 коліт
 аритмія (нерегулярне серцебиття)
 серцева недостатність (зниження функції серця)
 гіперурикемія (високий рівень сечової кислоти в крові)
 бронхоспазм (кашель або утруднення дихання, викликані раптовим звуженням дихальних шляхів)
 пневмонія (запалення легеневої тканини)
 відсутність менструації
 олігоспермія (дефіцит сперми)
 гостра ниркова недостатність (олігурія, анурія)
 запалення рогівки (герпетичне запалення рогівки ока)
 посилена сльозотеча
 периферична еритема (набряк і оніміння верхніх і нижніх кінцівок)
 Долонно-підшовний синдром (долонно-підшовний синдром є відносно поширеним характерним синдромом, який проявляється токсичною реакцією шкіри)
 зміна кольору слизової оболонки ротової порожнини
 припливи
 азооспермія (відсутність сперматозоїдів у спермі)
 анемія (зниження кількості еритроцитів)
 поколювання або печіння в місці ін'єкції вказує на екстравазацію.

Розумно 77 ОА

Екстравазація може призвести до локальної загибелі клітин тканин, що може потребувати хірургічного втручання
 ураження печінки
 транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів
 астения (втрата або відсутність енергії, слабкість, неміч)
 гіперчутливість до сонячного світла

Інші побічні ефекти: Доксорубіцидум Аккорд може викликати червоне забарвлення сечі, яке зберігається протягом 1-2 днів після прийому. Такі симптоми не повинні викликати занепокоєння.

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів, включно ті, що не перераховані в цій інструкції, слід звернутися до лікаря або фармацевта, Про побічні реакції можна повідомити безпосередньо у Департамент моніторингу небажаної дії лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів Ал. Єрозолімське, 181С, 02-222 Варшава
 тел.: + 48 22 49 21 301, факс: + 48 22 49 21 309, електронна пошта: ndl@urpl.gov.pl

Про побічні ефекти також можна повідомити власнику реєстраційного посвідчення. Повідомлення про побічні ефекти допомагає отримати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Доксорубіцидум Аккорд

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі або коробці після «EXP». Термін придатності означає останній день цього місяця. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C). Зберігати флакон в зовнішній упаковці в захищеному від світла місці.

Не використовувати цей препарат у разі, якщо розчин не прозорий, не червоний і містить тверді частинки.

Лише для одноразового використання. Лікарські засоби не слід викидати у каналізацію або контейнери для побутового сміття. Слід запитати у фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не потрібні. Така поведінка допоможе захистити навколишнє середовище. Необхідно дотримуватися інструкцій щодо приготування та застосування цитотоксичних препаратів.

Нерозкриті флакони: 18 місяців

Відкриті флакони: препарат слід використати одразу після відкриття флакона.

Хімічна та фізична стабільність під час використання була продемонстрована у скляній тарі, захищеній від світла, протягом 28 днів при температурі від 2°C до 8°C та до 7 днів при 25°C після розведення в 0,9% розчині хлориду натрію для ін'єкцій та глюкози для ін'єкцій.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати негайно. Якщо лікарський засіб не використовується, користувач несе відповідальність за час та умови зберігання приготовленого розчину. У цьому випадку розчин не слід зберігати більше 24 годин при температурі від 2°C до 8°C, за умови, якщо розведення проводилося в контрольованих та підтверджених асептичних умовах.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад лікарського засобу Доксорубіцидум Аккорд

Діюча речовина лікарського засобу – доксорубіцину гідрохлорид.

Кожен мл препарату містить 2 мг доксорубіцину гідрохлориду.

Кожен флакон об'ємом 5 мл містить 10 мг доксорубіцину гідрохлориду.

Кожен флакон об'ємом 10 мл містить 20 мг доксорубіцину гідрохлориду.

Розроблено 2.7.19

Кожен флакон об'ємом 25 мл містить 50 мг доксорубіцину гідрохлориду.
 Кожен флакон об'ємом 50 мл містить 100 мг доксорубіцину гідрохлориду.
 Кожен флакон об'ємом 100 мл містить 200 мг доксорубіцину гідрохлориду.
 Крім того, препарат містить: натрію хлорид, кислоту хлористоводневу (для регулювання рівня рН) і воду для ін'єкцій

Як виглядає лікарський засіб Доксорубіцидум Аккорд та вміст упаковки

Доксорубіцидум Аккорд – прозорий розчин червоного кольору, практично вільний від твердих частинок.

Розміри упаковки:

- 1 x флакон об'ємом 5 мл
- 1 x флакон об'ємом 10 мл
- 1 x флакон об'ємом 25 мл
- 1 x флакон об'ємом 50 мл
- 1 x флакон об'ємом 100 мл

У продажу можуть бути упаковки не всіх розмірів.

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о., вулиця Тасмова, будинок 7, 02-677, Варшава

Виробник/імпортер

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о., вул. Лутомерска, 50, 95-200 Паб'янице

Цей лікарський засіб дозволено до продажу в країнах-членах Європейської економічної зони з такими назвами:

Країна	Спеціальна назва
Велика Британія	Doxorubicin 2 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Австрія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Бельгія	Doxorubicin Accord Healthcare 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion / concentraat voor oplossing voor infusie/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Болгарія	Доксорубицин Акорд 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Німеччина	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Данія	Doxorubicin Accord
Естонія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml
Іспанія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Фінляндія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten/koncentrat till infusionsvätska, lösning
Угорщина	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ірландія	Doxorubicin 2 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Італія	Doxorubicina ANCL
Литва	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Латвія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Нідерланди	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie
Норвегія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæke
Польща	Doxorubicinum Accord
Португалія	Doxorubicina Accord
Румунія	Doxorubicină Accord 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Швеція	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentration till infusionsvätska, lösning
Словенія	Doksorubicin Accord 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Дата останньої редакції цієї інструкції: березень 2019 року

Аккорд 2019.03.27. 



<p>Концентрація білірубину в сироватці крові 20-50 мкмоль/л > 50 мкмоль/л%</p>	<p>Рекомендована доза ½ від звичайної дози ¼ від звичайної дози</p>
--	--

Доксорубіцин протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (дивитися пункт 4.3).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Пацієнтам з нирковою недостатністю (Швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) слід вводити лише 75 % запланованої дози.

Для уникнення кардіоміопатії рекомендується, щоб загальна кумулятивна доза доксорубіцину (включаючи споріднені препарати, такі як даунорубіцин), отримана упродовж життя, не перевищувала 450-550 мг/м² поверхні тіла. Для пацієнтів із захворюваннями серця, які отримують супутнє опромінення середостіння та/або міокарда, яких попередньо лікували алкілувальними агентами, та пацієнтів з групи високого ризику (гіпертонія більше 5 років, з наявним ураженням коронарних судин, клапанів або міокарда, вік старше 70 років), не слід перевищувати максимальну кумулятивну дозу 400 мг/м². У цих пацієнтів слід контролювати серцеву функцію (дивитися пункт 4.4.).

Дозування для дітей

У дітей може знадобитися зменшити дозу. Слід звернутися до протоколів лікування та спеціалізованої літератури.

Пацієнти з надмірною вагою

Для пацієнтів з надмірною вагою можна розглянути можливість зменшення початкової дози або подовження інтервалів між прийомами (дивитися пункт 4.4.).

Фармацевтична несумісність

Доксорубіцин не слід змішувати з гепарином через можливість утворення осаду та з 5-фторурацилом через ризик деградації. Слід уникати тривалого контакту з будь-яким розчином з лужним рН, оскільки це призводить до гідролізу препарату.

Доксорубіцин не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, які зазначені в пункті 6.6, доки не буде отримана детальна інформація про сумісність змішування.

Приготовлені інфузійні розчини

Продемонстрована хімічна та фізична стабільність препарату, приготовленого у скляному посуді, захищеному від світла, протягом 28 днів при температурі від 2°C до 8°C та до 7 днів при 25°C після розведення в 0,9% розчині хлориду натрію для ін'єкцій та глюкози для ін'єкцій.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати негайно. Якщо лікарський засіб не використано негайно, користувач несе відповідальність за терміни зберігання та умови приготовленого розчину. Розчин не слід зберігати більше 24 годин при температурі від 2°C до 8°C, за умови, що розведення було виконано в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

Видалення залишків лікарського засобу

Залишки лікарського засобу, а також усі матеріали, що використовуються для розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних лікарняних процедур поводження з цитотоксичними речовинами, з урахуванням чинних норм щодо утилізації небезпечних відходів.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

Використати

Термін придатності та зберігання

Нерозкриті флакони: 18 місяців

Відкриті флакони: препарат слід використати одразу після відкриття флакона. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C).

Зберігати флакон в зовнішній картонній упаковці в захищеному від світла місці.

INP057

10 1041 1 695506

(695506) Дата: 08~04~19

Примітка: Для оформлення необхідний символ ножиць і пунктирна лінія. Перфорація в процесі оформлення не вимагається.

Випуск 17/19

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що маркетується та планується до ввозу на
територію України**

АККОРД (ACCORD)

Doxorubicinum
Accord, 2 mg/ml
АККОРД (ACCORD)
10 4206 0 6000267

Листок-вкладиш до упаковки: інформація для пацієнта

**Доксорубіцинум Аккорд, 2 мг/мл,
концентрат для приготування розчину
для інфузій**

Доксорубіцину гідрохлорид

Слід уважно прочитати цю інструкцію, перш ніж приймати препарат, оскільки вона містить важливу для пацієнта інформацію.

- Слід зберегти цю інструкцію, щоб за потреби її можна було прочитати ще раз.
- У разі виникнення додаткових запитань слід звернутися до лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений лише певній особі і не повинен передаватися іншим особам. Препарат може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо у неї такі самі симптоми.
- У разі якщо у пацієнта виникли будь-які побічні ефекти, включно будь-які побічні ефекти, що не перераховані в цій інструкції, слід звернутися до лікаря або фармацевта. Дивитися пункт 4.

Зміст інструкції:

1. Що таке Доксорубіцинум Аккорд і для чого він використовується.
2. Що потрібно знати перед застосуванням Доксорубіцинум Аккорд.
3. Як приймати Доксорубіцинум Аккорд.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати Доксорубіцинум Аккорд.
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Доксорубіцинум Аккорд і для чого він використовується

Власна назва препарату Доксорубіцинум Аккорд 2 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій, що далі в цій інструкції буде використовуватися як «Доксорубіцинум Аккорд».

Доксорубіцин належить до групи лікарських засобів, які називаються антрациклінами. Ці препарати також відомі як протипухлинні або хімотерапевтичні препарати, або «хімотерапія». Ці препарати використовуються для лікування різних видів раку, щоб затримати або зупинити ріст ракових клітин. Для досягнення кращих результатів і зменшення побічних ефектів часто використовується комбінація різних протипухлинних препаратів.

Доксорубіцинум Аккорд використовується для лікування таких видів раку:

- рак молочної залози
- рак сполучної тканини, зв'язок, кісток і м'язів (саркома)
- рак шлунку або кишечника
- рак легень
- лімфоми – рак імунної системи
- лейкемія, рак, який викликає порушення у виробленні клітин крові

- рак щитовидної залози
- прогресуючий рак яєчників і матки (рак слизової оболонки матки або самої матки)
- рак сечового міхура
- прогресуюча незріла неврома (нейробластома) (рак нервових клітин, зазвичай спостерігається у дітей)
- злоякісна пухлина нирки у дітей (пухлина Вільмса)
- міелома (рак кісткового мозку)

2. Що потрібно знати перед застосуванням Доксорубіцину Акорд

Доксорубіцину Акорд не можна використовувати у таких випадках:

- у пацієнта алергія на доксорубіцину гідрохлорид або будь-яку з інших складових цього препарату (перелічені в пункті 6) або на будь-який інший антрациклін.
- аналіз крові пацієнта має відхилення від норми (розлади кісткового мозку).
- пацієнт раніше отримувал лікування доксорубіцином або іншими протипухлинними препаратами з подібним ефектом, такими як ідарубіцин, епірубіцин або даунорубіцин, оскільки попереднє лікування подібними препаратами може збільшити ризик побічних ефектів після введення Доксорубіцину Акорд
- у пацієнта схильність до кровотечі
- у пацієнта наявні якісь інфекції
- у пацієнта є виразки в роті
- у пацієнта розлади печінки
- у пацієнта інфекція сечового міхура (у разі якщо препарат вводиться в сечовий міхур)
- наявність у сечі крові
- у пацієнта був інфаркт міокарда
- проблеми з серцем
- серйозні порушення серцевого ритму (аритмія)

Препарат не слід вводити через катетер сечового міхура (тонка еластична трубка), якщо у пацієнта:

- пухлина, що вросла в стінку сечового міхура
- інфекції сечовивідних шляхів
- запалення сечового міхура
- проблеми з введенням катетера

Попередження та запобіжні заходи

Якщо пацієнт страждає або страждав у минулому будь-яким із перелічених станів або захворювань, слід повідомити про це лікаря:

- зниження вироблення клітин крові в кістковому мозку
- серцеві захворювання
- порушення роботи печінки
- порушення роботи нирок

Також слід повідомити лікаря, якщо:

- пацієнт раніше отримувал доксорубіцин або будь-який інший подібний протипухлинний препарат (антрациклін), який використовується для лікування раку
- пацієнт раніше проходив променеве лікування верхньої частини тіла

До та під час лікування Доксорубіцином Акорд лікар проведе такі дослідження:

- аналіз крові
- дослідження функції серця, печінки та нирок.

Валентина 77.08

Доксорубіцин значно зменшує вироблення клітин крові в кістковому мозку. Пацієнти можуть бути більш схильні до інфекцій і кровотеч. Слід забезпечити швидке та ефективне лікування пацієнтів у разі тяжких інфекцій та/або кровотечі.

Слід негайно повідомити лікаря, якщо:

- у пацієнта є відчуття поколювання або печіння в місці ін'єкції, що вказує на екстравазацію.

Лікар буде уважно стежити за функцією серця під час лікування, оскільки:

- доксорубіцин може пошкодити серцевий м'яз
- лікування доксорубіцином може призвести до серцевої недостатності після введення певної кумулятивної дози (поетапне введення одноразових доз).
- Пацієнти, які раніше отримували препарати, що можуть пошкодити серцевий м'яз, або проходили променеву терапію верхньої частини тіла, мають вищий ризик ураження серця.

Рівень сечової кислоти в крові (що вказує на те, що ракові клітини були знищені) може підвищитися під час лікування. Ваш лікар порадить вам, чи потрібно приймати будь-які лікарські засоби для контролю рівня сечової кислоти в крові.

- Будь-які інфекції слід вилікувати перед початком лікування Доксорубіциномом Аккорд.
- Застосування цього лікарського засобу разом із живими ослабленими вакцинами не рекомендується. Слід уникати контактів з людьми, які нещодавно були щеплені проти поліомієліту.
- Оскільки Доксорубіцином Аккорд в основному виводиться через печінку та жовчовивідну систему, у пацієнтів з порушенням функції печінки або обструкцією жовчовивідних шляхів виведення лікарського засобу може бути уповільненим, що може призвести до тяжких вторинних побічних реакцій.

Доксорубіцином Аккорд може викликати почервоніння сечі, що не завдає шкоди вашому здоров'ю.

Інші лікарські засоби та Доксорубіцином Аккорд

Слід повідомити лікаря про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає або нещодавно приймав, а також про будь-які лікарські засоби, які він планує приймати.

Доксорубіцином, 2 мг/мл концентрат для приготування розчину для інфузій може взаємодіяти з такими препаратами:

- інші цитостатичні (протипухлинні) препарати, наприклад, трастузумаб, антрацикліни (даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин), цисплатин, циклофосфамід, циклоспорин, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, фтортоурацил, мітоміцин С, таксани (наприклад, паклітаксел), меркаптопурин, метотрексат і стрептозоцин
- кардіоактивні препарати (лікарські засоби, що використовуються для лікування захворювань серця), наприклад, блокатори кальцієвих каналів, верапаміл і дигоксин
- лікарські засоби, що використовуються для зниження рівня сечової кислоти в крові
- інгібітори цитохрому Р-450 (препарати, які пригнічують активність цитохрому Р-450, який відіграє важливу роль у детоксикації організму: наприклад, циметидин), препарати, що індукують цитохром Р-450 (наприклад, рифампіцин, барбітурати, включаючи фенобарбітал)
- протиепілептичні препарати (наприклад, карбамазепін, фенітоїн, вальпроат)
- антипсихотичні засоби: клозапін (використовується для лікування шизофренії)
- гепарин (запобігає згортанню крові)
- антиретровірусні препарати (лікарські засоби, що застосовуються проти певних форм вірусів)
- хлорамфенікол і сульфонаміди (антибактеріальні препарати)
- прогестерон (наприклад, використовується для лікування викидня)
- амфотерицин В (лікарські засоби для лікування грибкових захворювань)

Самеюні А

- живі вакцини (наприклад, проти поліомієліту (запалення спинного мозку))
- Слід звернути увагу, що це також може стосуватися нещодавно використаних лікарських засобів.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Вагітність

З досліджень, що проводилися на тваринах, відомо, що доксорубіцин проникає через плаценту і пошкоджує плід. Якщо пацієнтка вагітна, прийом доксорубіцину можливий лише після ретельної оцінки лікарем ризиків препарату для майбутньої дитини. Жінки повинні негайно повідомити лікаря, якщо вони вагітні або думають, що можуть бути вагітні.

Годування груддю

Під час лікування Доксорубіцином Аккорд не можна годувати груддю, оскільки препарат може передаватися дитині з грудним молоком.

Слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати будь-які лікарські засоби.

Вплив на фертильність

Жінки не повинні вагітніти під час лікування доксорубіцином та протягом 6 місяців після його завершення.

Пацієнти-чоловіки, які отримують лікування доксорубіцином, повинні вживати відповідних запобіжних заходів, щоб уникнути вагітності їх партнерки під час лікування та протягом шести місяців після нього. Їм також слід отримати консультацію щодо зберігання сперми, зібраної перед лікуванням, через можливість тривалого безпліддя після лікування доксорубіцином. Якщо пацієнт планує дитину після лікування, це слід обговорити з лікарем.

Керування транспортними засобами та експлуатація механізмів

Оскільки після застосування препарату часто виникають нудота та блювання, не рекомендується керувати автомобілем та працювати з механізмами.

Доксорубіцином Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить 0,15 ммоль (3,5 мг) натрію в 1 мл. Пацієнти, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію, повинні враховувати це.

3. Як приймати Доксорубіцином Аккорд

Спосіб і шлях введення

Доксорубіцином Аккорд концентрат для приготування розчину для інфузій слід застосовувати лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних засобів.

Дозування: Дозу препарату визначає лікар.

Не приймати цей препарат без консультації з лікарем. Лікарський засіб вводять у вигляді інфузії в кровоносну судину під наглядом лікарів-спеціалістів. Під час і після лікування пацієнт буде знаходитися під постійним контролем. Пацієнтам з поверхневим раком сечового міхура може знадобитися введення препарату в сечовий міхур.

Дозування

Зазвичай доза препарату розраховується виходячи з площі поверхні тіла пацієнта. Дозу 60-75 мг на квадратний метр поверхні тіла можна повторювати кожні 3 тижні, якщо препарат використовується як монотерапія. При застосуванні доксорубіцину в комбінації з іншими протипухлинними препаратами може знадобитися зниження дози до 30-60 мг на квадратний метр поверхні тіла та збільшення інтервалу лікування. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати. При застосуванні препарату 1 раз на тиждень рекомендована доза

Всього 7.7. 07

становить 15-20 мг на квадратний метр поверхні тіла. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Пацієнти з порушеннями функції печінки та нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки дозу препарату слід зменшити. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Діти, люди похилого віку та/або пацієнти після променевої терапії

Зменшення дози також може бути необхідним у дітей, пацієнтів похилого віку або пацієнтів, які раніше отримували променево терапію. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Пацієнти з депресією кісткового мозку

Пацієнтам з пригніченням функції кісткового мозку може знадобитися зменшити дозу. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.

Пацієнти з ожирінням

Пацієнтам з ожирінням може знадобитися зменшити початкову дозу або подовжити інтервал між прийомами. Лікар порадить пацієнту дозу, яку потрібно приймати.



Інформація призначена лише для медичного персоналу або працівників служби охорони здоров'я

Дозування та спосіб застосування

Доксорубіцин у формі розчину для інфузій слід вводити лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування цитотоксичних препаратів. Пацієнти також потребують регулярного та ретельного спостереження під час лікування.

У зв'язку з ризиком **кардіоміопатії**, часто фатальної, ризику та користь для пацієнта слід оцінювати перед кожним введенням.

Доксорубіцин вводять внутрішньовенно та в сечовий міхур. Його не можна вводити перорально, підшкірно, внутрішньом'язово або інтратекально. Доксорубіцин можна вводити болюсно протягом кількох хвилин, у вигляді короткої інфузії тривалістю до години або у вигляді безперервної інфузії тривалістю не більше 96 годин.

Розчин вводять через вільний внутрішньовенний катетер для внутрішньовенного введення 0,9% розчину натрію хлориду (9 мг/мл) для ін'єкцій або 5% розчину глюкози (50 мг/мл) для ін'єкцій протягом 2-15 хвилин. Ця техніка мінімізує ризик тромбофлебіту або екстравазації за межі вени, які можуть призвести до важкого місцевого запалення сполучної тканини, утворення пухирів і некрозу тканин. Пряме внутрішньовенне введення не рекомендується через можливість екстравазації, яка може виникнути навіть у разі правильного проколу в **венозний просвіт, підтвердженого аспірацією крові через голку.**

Внутрішньовенне застосування

Доза доксорубіцину залежить від схеми дозування, загального стану та попереднього лікування пацієнта. Доза доксорубіцину гідрохлориду може змінюватися залежно від показань (солідні пухлини або гострий лейкоз) та специфічної схеми лікування (лікарський засіб можна вводити як монотерапію, у комбінації з іншими цитотоксичними засобами або у складі багатопротиповної процедури, яка включає комбінацію хіміотерапії, хірургії та променевої терапії та гормонального лікування).

Монотерапія

Дозу зазвичай розраховують на основі площі поверхні тіла ($\text{мг}/\text{м}^2$). На цій основі при застосуванні доксорубіцину як монотерапії рекомендована доза становить $60\text{-}75 \text{ мг}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла кожні три тижні.

Схема комбінованої терапії

При одночасному застосуванні доксорубіцину гідрохлориду з іншими протипухлинними засобами з кумулятивною токсичністю, такими як високі внутрішньовенні дози циклофосфаміду, або похідними сполуками антрацикліну, такими як даунорубіцин, ідарубіцин та/або епірубіцин, дозу доксорубіцину слід зменшити до $30\text{-}60 \text{ мг}/\text{м}^2$ кожні 3-4 тижні.

Для пацієнтів, які не можуть отримати повну дозу (наприклад, імуносупресія, похилий вік), альтернативна доза становить $15\text{-}20 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла на тиждень.

Внутрішньоміхурове введення

Доксорубіцин можна вводити шляхом інстиляції в сечовий міхур для лікування поверхневого рецидивуючого раку або для профілактики рецидиву пухлини після трансуретральної резекції у пацієнтів з високим ризиком. При місцевому лікуванні поверхневого раку сечового міхура рекомендується введення $30\text{-}50 \text{ мг}$ доксорубіцину гідрохлориду в $25\text{-}50 \text{ мл}$ $0,9\%$ розчину натрію хлориду (фізіологічний розчин) для ін'єкцій ($9 \text{ мг}/\text{мл}$) в сечовий міхур шляхом інстиляції. Оптимальна концентрація становить $1 \text{ мг}/\text{мл}$.

Зазвичай розчин має бути в сечовому міхурі протягом 1-2 годин. Протягом цього часу пацієнта необхідно повертати на 90° кожні 15 хвилин. Щоб уникнути непотрібного розбавлення сечею, пацієнт не повинен пити рідину протягом 12-ти годин до лікування (це має зменшити об'єм виділеної сечі приблизно до $50 \text{ мл}/\text{год}$). Інстиляцію можна повторювати з інтервалом від одного тижня до одного місяця залежно від того, чи є лікування терапевтичним, чи профілактичним.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Оскільки доксорубіцин в основному метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, у пацієнтів з порушеннями функції печінки або пригніченням відтоку жовчі виведення лікарського засобу може бути уповільнене, що може призвести до тяжких побічних ефектів.

Загальні рекомендації щодо зміни дози для пацієнтів з порушеннями функції печінки ґрунтуються на рівнях білірубину в сироватці:

Концентрація білірубину в сироватці крові

$20\text{-}50 \text{ мкмоль}/\text{л}$
 $> 50 \text{ мкмоль}/\text{л}\%$

Рекомендована доза

$\frac{1}{2}$ від звичайної дози
 $\frac{1}{4}$ від звичайної дози

Доксорубіцин протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (дивитися пункт 4.3).

(6000267) Date : 18/01/2020, 29/02/2020

Примітка: Для оформлення необхідний символ ножиць і пунктирна лінія. Перфорація в процесі оформлення не вимагається.

Висновок 77/1/18

Застосування дози Доксорубіцину Аккорду, яка перевищує ту, яку призначено

Лікар або медсестра будуть уважно спостерігати за пацієнтом під час і після лікування. Симптоми передозування найчастіше є розширенням можливих побічних ефектів доксорубіцину. Зокрема, це стосується зміни показників крові, шлунку та кишечника та захворювань серця. Розлади міокарда можуть виникнути до 6 місяців після передозування. У разі передозування лікар вживе відповідних заходів. Може знадобитися переливання крові та/або лікування антибіотиками. Слід повідомити лікаря, якщо у пацієнта спостерігаються будь-які побічні ефекти.

Пропуск дози Доксорубіцину Аккорд

Рішення про тривалість лікування Доксорубіцином Аккорд прийме лікар. Якщо лікування припинити до рекомендованого припинення, ефективність доксорубіцину може бути знижена. Слід звернутися за порадою до лікаря, перш ніж припинити лікування.

Припинення прийому Доксорубіцину Аккорд

Якщо у пацієнта виникли додаткові запитання щодо застосування препарату, слід звернутися до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони можуть настати не у всіх.

У разі настання будь-якого із перерахованих нижче симптомів слід негайно звернутися до лікаря або медсестри:

- запаморочення, лихоманка, задишка і стиснення в грудях або горлі, або сверблячий висип. Цей тип алергічної реакції може бути тяжким.
- анемія (низький рівень еритроцитів), яка може викликати відчуття втоми та сонливості.
- може спостерігатися зниження кількості білих кров'яних тілець (крів'яних тілець, які відповідають за боротьбу з інфекціями), що може підвищити ризик зараження з симптомами лихоманки.
- може виникнути порушення кількості тромбоцитів (клітин, які сприяють згортанню крові), що може полегшити утворення синців або кровотечі. Якщо це сталося, важливо звернутися за медичною допомогою. Лікар повинен перевірити кількість клітин крові під час лікування.
- доксорубіцин може знижувати активність у кістковому мозку. Під час першого лікування лікар призначить аналіз крові.

Часто (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб)
 кардіоміопатія (захворювання серцевого м'яза)
 зміни ЕКГ (електрокардіограма)
 депресія кісткового мозку (дефіцит клітин крові, що призводить до інфекції та кровотечі)
 зміна кількості клітин крові (лейкопенія, нейтропенія)
 нудота (відчуття нудоти)
 блювота
 запалення слизових оболонок шлунково-кишкового тракту
 запалення слизової оболонки ротової порожнини
 анорексія (розлади харчування)
 діарея – може викликати зневоднення
 хімічне запалення сечового міхура, в деяких випадках геморагічне після внутрішньоміхурового введення
 алопеція (випадіння волосся), зазвичай транзиторна
 сепсис (бактеріальна інфекція)
 сепсис (бактеріальна інфекція крові)

Виконано А

Нечасто (можуть спостерігатися у 1 з 100 осіб)
 виразка та некроз (загибель клітин та/або тканин) товстої кишки (кишківника) після
 одночасного застосування цитарабіну
 запалення вен
 шлунково-кишкова кровотеча
 біль у шлунку
 місцева реакція гіперчутливості в місці опромінення
 зневоднення

Зрідка (можуть спостерігатися у 1 з 1000 людей)
 вторинний гострий мієлоїдний лейкоз (рак крові, викликаний лікуванням іншої пухлини) рак)
 при одночасному застосуванні з протипухлинними препаратами, які пошкоджують ДНК
 синдром лізису пухлини (ускладнення після хіміотерапії)
 кон'юнктивіт (запалення зовнішнього шару ока)
 кропивянка
 екзема (вид висипу)
 еритематозний стан (симптоми, схожі на висип) вздовж вени навколо місця ін'єкції
 зміна кольору шкіри та нігтів (темніші ділянки)
 відшарування нігтьової пластини (втрата нігтів)
 анафілактична реакція (тяжкі алергічні реакції з шоком або без нього, включно шкірний
 висип, свербіж
 тремтіння
 лихоманка
 запаморочення

Частота невідома (не можна оцінити за наявними даними)
 гострий лімфолейкоз (захворювання, при якому в крові та кістковому мозку спостерігається
 надлишок незрілих білих клітин – лімфобластів)
 гострий мієлоїдний лейкоз (захворювання, при якому в крові та кістковому мозку
 спостерігається надлишок незрілих гемопоетичних клітин)
 тромбофлебіт (запалення підшкірних вен)
 тромбоз (утворення згустку крові в кровоносній судині)
 зниження кількості тромбоцитів
 шок
 тремтіння
 езофагіт
 коліт
 аритмія (нерегулярне серцебиття)
 серцева недостатність (зниження функції серця)
 гіперурикемія (високий рівень сечової кислоти в крові)
 бронхоспазм (кашель або утруднення дихання, викликані раптовим звуженням дихальних
 шляхів)
 пневмонія (запалення легеневої тканини)
 відсутність менструації
 олігоспермія (дефіцит сперми)
 гостра ниркова недостатність (олігурія, анурія)
 запалення рогівки (герпетичне запалення рогівки ока)
 посилена сльозотеча
 периферична еритема (набряк і оніміння верхніх і нижніх кінцівок)
 Долонно-підшовний синдром (долонно-підшовний синдром є відносно поширеним
 характерним синдромом, який проявляється токсичною реакцією шкіри)
 зміна кольору слизової оболонки ротової порожнини
 припливи
 азооспермія (відсутність сперматозоїдів у спермі)
 анемія (зниження кількості еритроцитів)
 поколювання або печіння в місці ін'єкції вказує на екстравазацію.

Резюме 7.7

Екстравазація може призвести до локальної загибелі клітин тканин, що може потребувати хірургічного втручання
 ураження печінки
 транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів
 астенія (втрата або відсутність енергії, слабкість, неміч)
 гіперчутливість до сонячного світла

Інші побічні ефекти: Доксорубіцидум Аккорд може викликати червоне забарвлення сечі, яке зберігається протягом 1-2 днів після прийому. Такі симптоми не повинні викликати занепокоєння.

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів, включно ті, що не перераховані в цій інструкції, слід звернутися до лікаря або фармацевта, Про побічні реакції можна повідомити безпосередньо у Департамент моніторингу небажаної дії лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів Ал. Єрозолимське, 181С, 02-222 Варшава
 тел.: + 48 22 49 21 301, факс: + 48 22 49 21 309, електронна пошта: ndl@urpl.gov.pl

Про побічні ефекти також можна повідомити власнику реєстраційного посвідчення. Повідомлення про побічні ефекти допомагає отримати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Доксорубіцидум Аккорд

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі або коробці після «EXP». Термін придатності означає останній день цього місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C). Зберігати флакон у картонній коробці для захисту від світла.

Не використовувати цей препарат у разі, якщо розчин не прозорий, не червоний і містить тверді частинки.

Лише для одноразового використання. Лікарські засоби не слід викидати у каналізацію або контейнери для побутового сміття. Слід запитати у фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не потрібні. Така поведінка допоможе захистити навколишнє середовище. Необхідно дотримуватися інструкцій щодо приготування та застосування цитотоксичних препаратів.

Нерозкриті флакони: 18 місяців

Відкриті флакони: препарат слід використати одразу після відкриття флакона.

Хімічна та фізична стабільність під час використання була продемонстрована у скляній тарі, захищеній від світла, протягом 28 днів при температурі від 2°C до 8°C та до 7 днів при 25°C після розведення в 0,9% розчині хлориду натрію для ін'єкцій та глюкози для ін'єкцій.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати негайно. Якщо лікарський засіб не використовується, користувач несе відповідальність за час та умови зберігання приготовленого розчину. У цьому випадку розчин не слід зберігати більше 24 годин при температурі від 2°C до 8°C, за умови, якщо розведення проводилося в контрольованих та підтверджених асептичних умовах.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад лікарського засобу Доксорубіцидум Аккорд

Діюча речовина лікарського засобу – доксорубіцину гідрохлорид.

Кожен мл препарату містить 2 мг доксорубіцину гідрохлориду.

Кожен флакон об'ємом 5 мл містить 10 мг доксорубіцину гідрохлориду.

Кожен флакон об'ємом 10 мл містить 20 мг доксорубіцину гідрохлориду.

Використано 17.08

Кожен флакон об'ємом 25 мл містить 50 мг доксорубіцину гідрохлориду.
 Кожен флакон об'ємом 50 мл містить 100 мг доксорубіцину гідрохлориду.
 Кожен флакон об'ємом 100 мл містить 200 мг доксорубіцину гідрохлориду.
 Крім того, препарат містить: натрію хлорид, соляну кислоту (для регулювання рівня pH) і воду для ін'єкцій

Як виглядає лікарський засіб Доксорубіцинум Аккорд та вміст упаковки

Доксорубіцинум Аккорд – прозорий розчин червоного кольору, практично вільний від твердих частинок.

Розміри упаковки:

- 1 x флакон об'ємом 5 мл
- 1 x флакон об'ємом 10 мл
- 1 x флакон об'ємом 25 мл
- 1 x флакон об'ємом 50 мл
- 1 x флакон об'ємом 100 мл

У продажу можуть бути упаковки не всіх розмірів.

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о., вулиця Тасмова, будинок 7, 02-677, Варшава

Виробник/імпортер

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о., вул. Лутомерська, 50, 95-200 Паб'янице

Цей лікарський засіб дозволено до продажу в країнах-членах Європейської економічної зони з такими назвами:

Країна	Спеціальна назва
Велика Британія	Doxorubicin 2 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Австрія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Бельгія	Doxorubicin Accord Healthcare 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion / concentraat voor oplossing voor infusie/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Болгарія	Доксорубіцин Акорд 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Німеччина	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Данія	Doxorubicin Accord
Естонія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml
Іспанія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Фінляндія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten/koncentrat till infusionsvätska, lösning
Угорщина	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ірландія	Doxorubicin 2 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Італія	Doxorubicina AHCL
Литва	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Латвія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Нідерланди	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie
Норвегія	Doxorubicin Accord 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæke
Польща	Doxorubicinum Accord
Португалія	Doxorrubicina Accord
Румунія	Doxorubicină Accord 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Швеція	Doxorubicin Accord 2 mg/ml konzentrat till infusionsvätska, lösning
Словенія	Doksorubicin Accord 2 mg/ml konzentrat za raztopino za infundiranje

Дата останньої редакції цієї інструкції: березень 2019 року

10 4206 0 6000267

Аккорд 77



Пацієнти з порушеннями функції нирок

Пацієнтам з нирковою недостатністю (Швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) слід вводити лише 75 % запланованої дози.

Для уникнення кардіоміопатії рекомендується, щоб загальна кумулятивна доза доксорубіцину (включаючи споріднені препарати, такі як даунорубіцин), отримана упродовж життя, не перевищувала 450-550 мг/м² поверхні тіла. Для пацієнтів із захворюваннями серця, які отримують супутнє опромінення середостіння **та/або міокарда, яких попередньо лікували алкілувальними агентами, та пацієнтів з групи високого ризику (гіпертонія більше 5 років, з наявним ураженням коронарних судин, клапанів або міокарда, вік старше 70 років)**, не слід перевищувати максимальну кумулятивну дозу 400 мг/м². У цих пацієнтів слід контролювати серцеву функцію (дивитися пункт 4.4.).

Дозування для дітей

У дітей може знадобитися зменшити дозу. Слід звернутися до протоколів лікування та спеціалізованої літератури.

Пацієнти з надмірною вагою

Для пацієнтів з надмірною вагою можна розглянути можливість зменшення початкової дози або подовження інтервалів між прийомами (дивитися пункт 4.4.).

Фармацевтична несумісність

Доксорубіцин не слід змішувати з гепарином через можливість утворення осаду та з 5-фторурацилом через ризик деградації. Слід уникати тривалого контакту з будь-яким розчином з лужним рН, оскільки це призводить до гідролізу препарату.

Доксорубіцин не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, які зазначені в пункті 6.6, доки не буде отримана детальна інформація про сумісність змішування.

Приготовлені інфузійні розчини

Продемонстрована хімічна та фізична стабільність препарату, приготовленого у скляному посуді, захищеному від світла, протягом 28 днів при температурі від 2°C до 8°C та до 7 днів при 25°C після розведення в 0,9% розчині хлориду натрію для ін'єкцій та глюкози для ін'єкцій.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати негайно. Якщо лікарський засіб не використано негайно, користувач несе відповідальність за терміни зберігання та умови приготовленого розчину. Розчин не слід зберігати більше 24 годин при температурі від 2°C до 8°C, за умови, що розведення було виконано в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

Видалення залишків лікарського засобу

Залишки лікарського засобу, а також усі матеріали, що використовуються для розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних лікарняних процедур поводження з цитотоксичними речовинами, з урахуванням чинних норм щодо утилізації небезпечних відходів.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

Термін придатності та зберігання

Нерозкриті флакони: 18 місяців

Відкриті флакони: препарат слід використати одразу після відкриття флакона. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C).

В. М. Жидко

Зберігати флакон в зовнішній картонній упаковці в захищеному від світла місці.

(6000267) Date : 18/01/2020, 29/02/2020

Примітка: Для оформлення необхідний символ ножиць і пунктирна лінія. Перфорація в процесі оформлення не вимагається.

Володимир О.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Доксорубіцидум Аккорд 2 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен мл містить 2 мг доксорубіцину гідрохлориду

Кожен флакон об'ємом 5 мл містить 10 мг доксорубіцину гідрохлориду.
Кожен флакон об'ємом 10 мл містить 20 мг доксорубіцину гідрохлориду.
Кожен флакон об'ємом 25 мл містить 50 мг доксорубіцину гідрохлориду.
Кожен флакон об'ємом 50 мл містить 100 мг доксорубіцину гідрохлориду.
Кожен флакон об'ємом 100 мл містить 200 мг доксорубіцину гідрохлориду.

Допоміжна речовина з відомою дією: містить натрію 3,5 мг/мл (0,15 ммоль).
Повний перелік допоміжних речовин дивитися у пункті 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Концентрат для приготування розчину для інфузій

Препарат являє собою прозорий розчин червоного кольору з рН від 2,5 до 3,5 і осмольною концентрацією від 270 мОсм/кг до 320 мОсм/кг.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Показання для застосування

Доксорубіцин показаний для лікування перелічених нижче онкологічних захворювань;

Приклади включають:

- дрібноклітинний рак легенів (англ. SCLC)
- рак молочної залози
- прогресуючий рак яєчників
- рак сечового міхура (внутрішньоміхуровий)
- неoad'ювантне та допоміжне лікування остеосаркоми
- прогресуюча саркома м'яких тканин у дорослих
- саркома Юінга
- злоякісна гранулема (хвороба Ходжкіна)
- Неходжкінська лімфома
- гострий лімфолейкоз
- гострий мієлоїдний лейкоз
- прогресуюча множинна мієлома
- прогресуючий або рецидивуючий рак ендометрію
- Пухлина Вільмса
- прогресуючий папіломатозний та/або фолікулярний рак щитовидної залози
- анапластичний рак щитовидної залози
- прогресуюча нейробластома

Доксорубіцин часто використовується в схемі хіміотерапії, яка поєднується з іншими цитотоксичними препаратами.

Сенченко І. І.

4.2. Дозування та спосіб застосування

Доксорубіцин у формі розчину для інфузій слід вводити лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування цитотоксичних препаратів. Під час лікування також необхідно регулярно та ретельно спостерігати за пацієнтами (дивитися пункт 4.4.).

У зв'язку з ризиком **кардіоміопатії**, часто фатальної, ризику та користь для окремого пацієнта слід оцінювати перед кожним введенням.

Доксорубіцин вводять внутрішньовенно та в сечовий міхур. Його не можна вводити перорально, підшкірно, внутрішньом'язово або інтратекально. Доксорубіцин можна вводити болюсно протягом кількох хвилин, у вигляді короткої інфузії тривалістю до години або у вигляді безперервної інфузії тривалістю не більше 96 годин.

Розчин вводять через вільний внутрішньовенний катетер для внутрішньовенного введення 0,9% розчину натрію хлориду (9 мг/мл) для ін'єкцій або 5% розчину глюкози (50 мг/мл) для ін'єкцій протягом 2-15 хвилин. Ця техніка мінімізує ризик тромбофлебіту або екстравазації за межі вени, які можуть призвести до тяжкого місцевого запалення сполучної тканини, утворення пухирів і некрозу тканин. Пряме внутрішньовенне введення не рекомендується через можливість екстравазації, яка може виникнути навіть у разі правильного проколу в венозний просвіт, підтвердженого аспірацією крові через голку.

Внутрішньовенне застосування

Доза доксорубіцину залежить від схеми дозування, загального стану та попереднього лікування пацієнта. Доза доксорубіцину гідрохлориду може змінюватися залежно від показань (солідні пухлини або гострий лейкоз) та специфічної схеми лікування (лікарський засіб можна вводити як монотерапію, у комбінації з іншими цитотоксичними засобами або у складі багатопрофільної процедури, яка включає комбінацію хіміотерапії, хірургії та променевої терапії та гормонального лікування).

Монотерапія

Дозу зазвичай розраховують на основі площі поверхні тіла (мг/м²). На цій основі при застосуванні доксорубіцину як монотерапії рекомендована доза становить 60-75 мг/м² площі поверхні тіла кожні три тижні.

Схема комбінованої терапії

При одночасному застосуванні доксорубіцину гідрохлориду з іншими протипухлинними засобами з кумулятивною токсичністю, такими як високі внутрішньовенні дози циклофосфаміду, або похідними сполуками антрацикліну, такими як даунорубіцин, ідарубіцин та/або епірубіцин, дозу доксорубіцину слід зменшити до 30-60 мг/м² кожні 3-4 тижні.

Для пацієнтів, які не можуть отримати повну дозу (наприклад, імуносупресія, похилий вік), альтернативна доза становить 15-20 мг/м² поверхні тіла на тиждень.

Внутрішньоміхурове введення

Доксорубіцин можна вводити шляхом інстиляції в сечовий міхур для лікування поверхневого рецидивуючого раку або для профілактики рецидиву пухлини після трансуретральної резекції у пацієнтів з високим ризиком. При місцевому лікуванні поверхневого раку сечового міхура рекомендується введення 30-50 мг доксорубіцину гідрохлориду в 25-50 мл 0,9% розчину натрію хлориду (фізіологічний розчин) для ін'єкцій (9 мг/мл) в сечовий міхур шляхом інстиляції. Оптимальна концентрація становить 1 мг/мл.

Зазвичай розчин має бути в сечовому міхурі протягом 1-2 годин. Протягом цього часу пацієнта необхідно повертати на 90° кожні 15 хвилин. Щоб уникнути непотрібного розбавлення сечею, пацієнт не повинен пити рідину протягом 12-ти годин до лікування (це має зменшити об'єм виділеної сечі приблизно до 50 мл/год). Інстиляцію можна повторювати з інтервалом від одного тижня до одного місяця залежно від того, чи є лікування

Виконано 27.08.17

терапевтичним, чи профілактичним.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Оскільки доксорубіцин в основному метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, у пацієнтів з порушеннями функції печінки або пригніченням відтоку жовчі виведення лікарського засобу може бути уповільнене, що може призвести до тяжких побічних ефектів.

Загальні рекомендації щодо зміни дози для пацієнтів з порушеннями функції печінки ґрунтуються на рівнях білірубіну в сироватці:

Концентрація білірубіну в сироватці крові	Рекомендована доза
20-50 мкмоль/л	½ від звичайної дози
> 50 мкмоль/л%	¼ від звичайної дози

Доксорубіцин протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (дивитися пункт 4.3).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Пацієнтам з нирковою недостатністю (Швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) слід вводити лише 75 % запланованої дози.

Для уникнення кардіоміопатії рекомендується, щоб загальна кумулятивна доза доксорубіцину (включаючи споріднені препарати, такі як даунорубіцин), отримана упродовж життя, не перевищувала 450-550 мг/м² поверхні тіла. Для пацієнтів із захворюваннями серця, які отримують супутнє опромінення середостіння **та/або міокарда, яких попередньо лікували алкілувальними агентами, та пацієнтів з групи високого ризику (гіпертонія більше 5 років, з наявним ураженням коронарних судин, клапанів або міокарда, вік старше 70 років)**, не слід перевищувати максимальну кумулятивну дозу 400 мг/м². У цих пацієнтів слід контролювати серцеву функцію (дивитися пункт 4.4.).

Дозування для дітей

У дітей може знадобитися зменшити дозу. Слід звернутися до протоколів лікування та спеціалізованої літератури.

Пацієнти з надмірною вагою

Для пацієнтів з надмірною вагою можна розглянути можливість зменшення початкової дози або подовження інтервалів між прийомами (дивитися пункт 4.4).

4.3. Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини (доксорубіцину гідрохлориду) або до будь-якої з допоміжних речовин.

Протипоказання для внутрішньовенного введення:

- підвищена чутливість до антрацендіонів або інших антрациклінів
- виражене подовження мієлосупресії та/або тяжкого запалення ротової порожнини через попереднє лікування цитотоксичними засобами та/або опромінення
- попереднє лікування максимальними кумулятивними дозами доксорубіцину та/або інших антрациклінів (наприклад, даунорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину) та антрацендіонів (дивитися пункт 4.4)
- системна інфекція
- тяжкі порушення функції печінки
- тяжкі аритмії, серцева недостатність, попередній інфаркт міокарда, гостре запалювальне захворювання серця

Протипоказання для введення в сечовий міхур

- інвазивні пухлини, що проникають через стінку сечового міхура (крім T1)

Розроблено 7.7.04

- запалення сечового міхура
- гематурія
- труднощі з введенням катетера в сечовий міхур (наприклад, наявні великі пухлини сечового міхура)

Доксорубіцин не слід застосовувати під час вагітності та годування груддю (дивитися пункт 4.3.).

4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи щодо використання

Доксорубіцин у формі розчину для інфузій слід вводити лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід внутрішньовенного або внутрішньоміхурового введення цитотоксичних засобів. Доксорубіцин гідрохлориду може посилити токсичність інших протипухлинних препаратів. Необхідно проводити ретельний моніторинг можливих клінічних ускладнень, особливо у пацієнтів похилого віку, у пацієнтів із серцевими захворюваннями в анамнезі або пригніченням функції кісткового мозку або у пацієнтів, які раніше отримували антрацикліни або опромінення середостіння.

На початку лікування доксорубіцином пацієнти потребують ретельного спостереження та серйозного лабораторного контролю. Тому рекомендується госпіталізація пацієнтів, принаймні на початкових етапах лікування. Під час прийому препарату доксорубіцин може викликати безпліддя.

Лікування доксорубіцином у пацієнтів можна розпочинати після зникнення гострих симптомів токсичності від цитотоксичної терапії (таких як запалення ротової порожнини, нейтропенія, тромбоцитопенія та системні інфекції).

До та під час лікування доксорубіцином рекомендуються перелічені нижче моніторингові дослідження (частота аналізів залежатиме від загального стану пацієнта, рівня дози та супутніх препаратів):

- рентген легенів і грудної клітки, ЕКГ
- регулярний контроль функції серця (оцінка фракції викиду лівого шлуночка – англ. LVEF, наприклад, ЕКГ (електрокардіографія), UKG (ультразвукова кардіографія) і MUGA (радіоізотопна ангіокардіографія)
- щоденне спостереження за станом порожнини рота та горла, щоб побачити, чи немає змін на слизовій
- аналізи крові: гематокрит, тромбоцити, загальний аналіз крові з мазком, глутамат пірвіноградна амінотрансфераза (SGPT) і глутамат оксалоацетат трансаміназа (SGOT), лактатдегідрогеназа (LDH), білірубін і сечова кислота.

Контроль лікування

Перед початком лікування рекомендується оцінити функцію печінки за допомогою стандартних досліджень, таких як аспаратамінотрансфераза (AspAT), аланінамінотрансфераза (ALAT), лужна фосфатаза, білірубін та функція нирок (дивитися пункт 4.4).

Контроль функції лівого шлуночка

Аналіз LVEF за допомогою ультразвуку або сцинтиграфії серця необхідно провести для оптимізації стану серця пацієнта. Цей моніторинг слід проводити до початку лікування та після кожної кумулятивної дози приблизно 100 мг/м² (дивитися пункт 4.4).

Робота серця

Кардіотоксичність – це ризик, пов'язаний з лікуванням антрациклінами, який може проявлятися у формі ранніх (тобто гострих) або пізніх (тобто відстрочених) явищ.

В. Моклош. А.

Ранні (гострі) явища: рання кардіотоксичність доксорубіцину в основному включає порушення синусового прискорення та/або аномалії електрокардіограми (ЕКГ), такі як неспецифічні зміни сегмента ST або зубця T. Описана також тахікардія, включаючи передчасне шлуночкове скорочення та шлуночкову тахікардію, брадикардію, а також атріовентрикулярну блокаду і блокаду гілки. Ці симптоми зазвичай вказують на транзиторну гостру токсичність. Ці симптоми зазвичай не вказують на можливий розвиток відстроченої кардіотоксичності і, як правило, не є показанням до припинення лікування доксорубіцином. Сплощення та розширення комплексу хвилі QRS за межі нормальних значень може свідчити про кардіоміопатію, спричинену доксорубіцином гідрохлориду. Як правило, у пацієнтів із нормальною вихідною LVEF (= 50%) зниження загальної LVEF на 10% або зниження до менш ніж 50% порогового значення вказує на серцеву дисфункцію. За таких обставин слід ретельно обдумати лікування доксорубіцину гідрохлоридом.

Пізнні явища: відстрочена кардіотоксичність зазвичай розвивається у пізнішій фазі лікування доксорубіцином або протягом 2–3 місяців після припинення лікування, але також повідомлялося про пізніші явища через кілька місяців або навіть років після припинення лікування. Відстрочена кардіоміопатія проявляється зниженням фракції викиду лівого шлуночка (LVEF) та/або суб'єктивними і об'єктивними симптомами застійної серцевої недостатності (CNF), такими як задишка, набряк легенів, преципітаційний набряк, збільшення серця та печінки, олігурія, асцит, плевральний випіт і ритм галопу. Також повідомлялося про підгострі ефекти, такі як перикардит та/або міокардит. Застійна серцева недостатність, що загрожує життю, є найтяжчою формою кардіоміопатії, індукованої антрациклінами, та являє собою токсичну дію препарату, що обмежує кумулятивну дозу.

Перед початком лікування доксорубіцином у пацієнтів слід оцінити та контролювати функцію серця під час лікування, щоб мінімізувати ризик розвитку тяжкої серцевої недостатності. Цей ризик можна зменшити шляхом регулярного моніторингу LVEF під час лікування та негайного припинення лікування доксорубіцином при перших ознаках серцевої дисфункції. Відповідні кількісні методи повторної оцінки серцевої функції (оцінка LVEF) включають багатоканальну ангіографію з використанням радіонуклідів (MUGA) або ехокардіографію (ECHO). Базове обстеження серця за допомогою ЕКГ або MUGA або ECHO рекомендується особливо у пацієнтів з підвищеними факторами ризику кардіотоксичності. Оцінку LVEF слід повторити в дослідженнях MUGA або ECHO, особливо при вищих кумулятивних дозах антрацикліну. Оцінку серцевої функції слід проводити з використанням однієї і тієї самої методики обстеження протягом усього періоду спостереження.

Ймовірність розвитку застійної серцевої недостатності, що становить приблизно 1-2% при кумулятивній дозі 300 мг/м², повільно зростає до загальної кумулятивної дози 450-550 мг/м². Згодом ризик застійної серцевої недостатності значно зростає; тому не рекомендується перевищувати максимальну кумулятивну дозу 550 мг/м². Кардіотоксичність після застосування доксорубіцину також може виникати при нижчих кумулятивних дозах, якщо у пацієнта є інші потенційні фактори ризику кардіотоксичності (серцево-судинні захворювання в анамнезі, попереднє лікування іншими антрациклінами або антрацендіонами, попередня або супутня променева терапія в області середостіння та/або перикарда, а також одночасне застосування лікарських засобів, які здатні пригнічувати скоротливість серця, включаючи циклофосфамід і 5-фторурацил). Тому слід ретельно контролювати роботу серця.

Діти та підлітки мають підвищений ризик розвитку відстроченої радіотоксичності після застосування доксорубіцину. Цей ризик може вплинути на жінок більше, ніж на чоловіків. З профілактичною метою рекомендуються періодичні дослідження функції серця.

Існує підвищений ризик відстроченої кардіотоксичності після застосування доксорубіцину у дітей та підлітків. Ризик відстроченої кардіотоксичності вищий у жінок, ніж у чоловіків. Рекомендується періодичний контроль функції серця.

Ймовірно, що токсичність доксорубіцину та інших антрациклінів або антрацендіонів є адитивною.

Визначено 11/17/07

Функція печінки

Основним шляхом виведення доксорубіцину є печінка та жовчні шляхи. До та під час лікування доксорубіцином слід оцінити концентрацію загального білірубіну у сироватці крові. У пацієнтів із підвищеним рівнем білірубіну кліренс препарату може бути повільнішим із збільшенням загальної токсичності. Таким пацієнтам рекомендована менша доза (дивитися пункт 4.2.). Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю не повинні отримувати доксорубіцин (дивитися пункт 4.3.).

Гематологічна токсичність

Доксорубіцин може спричинити пригнічення кісткового мозку (дивитися пункт 4.8). Перед кожним циклом лікування доксорубіцином та під час кожного циклу слід проводити гематологічне дослідження, включаючи визначення білих кров'яних клітин (WBC) із аналізом крові. Основним проявом гемотоксичності доксорубіцину є дозозалежна транзиторна лейкопенія та/або нейтропенія, і це є найбільш поширеною гострою токсичністю цього препарату, що обмежує дозу. Лейкопенія та нейтропенія зазвичай досягають найнижчого рівня між 10 та 14 днями після прийому препарату. Кількість лейкоцитів та/або нейтрофілів в основному повертається до норми до 21 дня. Якщо показники крові не є нормальними, слід розглянути зниження дози або подовження інтервалів між черговими дозами. Також може виникнути тромбоцитопенія і анемія. Клінічні наслідки тяжкої мієлосупресії включають лихоманку, інфекцію, сепсис, септичний шок, кровотечу, гіпоксію тканин або смерть.

Вторинний лейкоз

У пацієнтів, які отримували антрацикліни (включаючи доксорубіцин), повідомлялося про вторинний лейкоз з або без фази прелейкемії. Вторинний лейкоз частіше зустрічається, коли ці препарати вводять у комбінації з протипухлинними засобами, що пошкоджують ДНК, коли пацієнти пройшли інтенсивне лікування цитотоксичними препаратами або коли дози антрациклінів були збільшені.

При цьому типі лейкемії латентний період може тривати 1-3 роки.

Введення в сечовий міхур

Внутрішньовенне введення доксорубіцину може викликати симптоми хімічного запалення сечового міхура (наприклад, хворобливе або утруднене сечовипускання, часте сечовипускання, нічне нетримання сечі, странгурія, гематурія, некроз стінки сечового міхура). Особливої уваги заслуговують проблеми катетеризації (наприклад, стриктура уретри, викликана інвазивною пухлиною сечового міхура). Шлях введення в сечовий міхур протипоказаний за наявності пухлин, що проникають через стінки сечового міхура (крім T1).

Шлях введення через катетер до сечового міхура не слід застосовувати пацієнтам з пухлинами, що проникають через стінку сечового міхура, інфекцією сечовивідних шляхів та запаленнями сечового міхура.

Моніторинг рівня сечової кислоти в сироватці крові

Під час лікування може підвищитися рівень сечової кислоти в сироватці крові. У разі гіперурикемії слід розпочати лікування препаратами, що знижують рівень сечової кислоти в крові.

Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю може знадобитися зниження дози (дивитися пункт 4.2.).

Шлунково-кишкові симптоми

Рекомендується профілактичне застосування протиблювотних засобів.

Примітка: Доксорубіцин не можна застосовувати за наявності запалення, виразки або діареї.

Визначено 2.7.16

Екстравазація

Введення поза вену може призвести до місцевого некрозу та тромбофлебіту. Пекучий біль у місці інфузії може свідчити про екстравазацію. Якщо відбувається екстравазація, ін'єкцію або інфузію необхідно негайно припинити; голку слід залишити введеною у вену на короткий час, а потім видалити після аспірації крові (дивитися пункт 4.4). У разі екстравазації розпочати внутрішньовенну інфузію дексразоксану не пізніше ніж через 6 годин після екстравазації (дивитися короткий опис дексразоксану; Дозування та інша інформація). Якщо дексразоксан протипоказаний, місцеве нанесення 99% диметилсульфоксиду на ділянку, що вдвічі перевищує площу нанесення (4 краплі на 10 см² площі шкіри), повторювати тричі на день протягом щонайменше 14 днів. За необхідності слід розглянути можливість очищення рани. З огляду на антагоністичний ефект, слід прикласти пакет з льодом до місця екстравазації після використання диметилсульфоксиду (вазоконстрикція проти вазодилатації), наприклад, для полегшення болю. Диметилсульфоксид не слід застосовувати пацієнтам, які отримують дексразоксан для лікування антрациклін-індукованої екстравазації. Інші засоби є суперечливими в літературі та не мають конкретного значення.

Радіотерапія

Також повідомлялося про токсичність, спричинену опроміненням (стосується серцевого м'язу, слизової оболонки, шкіри та печінки). Особливу обережність слід проявляти до пацієнтів, які отримували променеви терапію в минулому, отримують променеви терапію зараз або планують отримати променеви терапію. У цих пацієнтів особливий ризик розвитку місцевих реакцій в радіаційному полі (англ. recall phenomenon – реакція пам'яті опромінення) при застосуванні доксорубіцину гідрохлориду. У зв'язку з цим повідомлялося про тяжку, іноді смертельну гепатотоксичність (ушкодження печінки). Попереднє опромінення середостіння підвищує кардіотоксичність доксорубіцину. Особливо в цьому випадку не можна перевищувати кумулятивну дозу 400 мг/м².

Стерильність

Доксорубіцин може бути генотоксичним. Під час прийому препарату доксорубіцин може викликати безпліддя. У жінок доксорубіцин може викликати аменорею. Хоча овуляція та менструація зазвичай повертаються після припинення лікування, може виникнути передчасна менопауза. Жінки не повинні завагітніти під час лікування та протягом шести місяців після його закінчення.

Доксорубіцин виявляє мутагенну дію і може спричинити ушкодження хромосом у спермі людини. Олігоспермія або азооспермія може бути стійкою; однак повідомлялося, що кількість сперматозоїдів у спермі в деяких випадках повертається до нормального рівня. Це може статися через кілька років після припинення лікування. Чоловіки, які проходять лікування доксорубіцином, повинні використовувати ефективні методи контрацепції. Чоловікам, які отримують лікування доксорубіцином, рекомендується не заводити дитину під час лікування та протягом шести місяців після цього. Вони також повинні отримати консультацію щодо зберігання сперми, зібраної перед лікуванням, через ризик безпліддя після лікування доксорубіцином.

Протипухлинне лікування

Доксорубіцин може підвищити токсичність інших протипухлинних засобів. Повідомлялося про загострення геморагічного циститу, спричиненого циклофосфамідом, та збільшення гепатотоксичності 6-меркаптопурину. Як і у випадку з іншими цитотоксичними продуктами, випадково повідомлялося про ускладнення при застосуванні доксорубіцину, наприклад тромбофлебіт і тромбоемболічні ускладнення, включаючи емболію легеневої артерії (яка в деяких випадках призводила до смерті).

Вакцинації

Загалом не рекомендується застосування цього лікарського засобу в комбінації з живими ослабленими вакцинами. Слід уникати контактів з людьми, які нещодавно були щеплені

Розроблено 17/08

проти *поліомієліту*. Введення живих або живих ослаблених вакцин пацієнтам із ослабленим імунітетом внаслідок хіміотерапії, включаючи доксорубіцин, може призвести до розвитку серйозних або летальних інфекцій. Можна використовувати живі або неактивні вакцини. Однак реакція на такі вакцини може бути зменшена.

Інше

У пацієнтів з надмірною вагою (тобто > 130 % ідеальної ваги) спостерігається зниження системного кліренсу доксорубіцину (дивитися пункт 4.2).

Синдром лізису пухлини:

Доксорубіцин може спричинити гіперурикемію в результаті інтенсивного катаболізму пуринів, який супроводжує швидкий розпад неопластичних клітин після введення цитостатичних препаратів (синдром лізису пухлини) (дивитися пункт 4.8). Після початку лікування (хіміотерапії) необхідно оцінити рівень сечової кислоти, калію, фосфату кальцію та креатиніну в крові. Гідратація, підлужування сечі та профілактика алопуринолом для запобігання гіперурикемії можуть звести до мінімуму потенційні ускладнення синдрому лізису пухлини.

Відчуття поколювання або печіння в місці ін'єкції може свідчити про незначну екстравазацію. Якщо є підозра на екстравазацію або екстравазація наявна, слід негайно припинити інфузію та вводити в іншу кровеносну судину. Охолодження місця нанесення протягом 24 годин може зменшити будь-який дискомфорт. За пацієнтом слід ретельно спостерігати протягом кількох тижнів. Може знадобитися хірургічне втручання.

Доксорубіцину гідрохлорид може зробити сечу червоною. Пацієнтів слід повідомити, що це не становить ризику для здоров'я.

Не слід повторювати дози за наявності або розвитку пригнічення кісткового мозку або виразок у роті. Виразці у роті може передувати відчуття печіння навколо рота. За наявності цього симптому повторні дози не рекомендуються.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Кардіотоксичність доксорубіцину підвищується при попередньому або одночасному застосуванні інших антрациклінів або інших потенційно кардіотоксичних препаратів (наприклад, 5-фторурацил, циклофосфамід або паклітаксел) або препаратів, що впливають на функцію серця (наприклад, антагоністи кальцію). При одночасному застосуванні доксорубіцину з вищезгаданими засобами необхідно ретельно контролювати роботу серця.

Одночасне застосування трастузумабу з антрациклінами (такими як доксорубіцин) пов'язане з високим ризиком кардіотоксичності. На даний момент трастузумаб та антрацикліни не слід застосовувати у комбінації, за винятком добре контрольованих клінічних досліджень, де здійснюється моніторинг серцевої функції. Застосування антрациклінів після припинення лікування трастузумабом може підвищити ризик кардіотоксичності. Трастузумаб має період напіввиведення 28-38 днів і може залишатися в крові до 27 тижнів. Якщо можливо, між закінченням лікування трастузумабом і початком лікування антрациклінами має бути достатній інтервал (до 27 тижнів). Необхідний ретельний моніторинг серцевої функції.

Токсичний вплив на печінку у результаті застосування доксорубіцину може посилюватися прийомом іншого лікарського засобу, шкідливого для печінки (наприклад, 6-меркаптопурин).

Доксорубіцин метаболізується за участі цитохрому P450 (CYP450) і є субстратом транспортера Р-глікопротеїну (Pgp). Одночасне застосування інгібіторів CYP450 та/або глікопротеїну Р може призвести до підвищення концентрації доксорубіцину в плазмі крові і, таким чином, посилити токсичність. І навпаки, одночасне застосування індукторів CYP450, таких як рифампіцин і барбітурати, може знизити концентрацію доксорубіцину в плазмі крові та знизити його ефективність.

В. М. М. 77

Циклоспорин, який є інгібітором СYP3A4 та Р-глікопротеїну, збільшує AUC доксорубіцину та доксорубіцину на 55% та 350% відповідно. При одночасному застосуванні може знадобитися корекція дози. Також було показано, що циметидин знижує плазмовий кліренс та підвищує AUC доксорубіцину.

Паклітаксел, введений незадовго до доксорубіцину, може зменшити кліренс та підвищити концентрацію доксорубіцину в плазмі крові. Деякі дані свідчать про те, що взаємодії менш виражені, коли доксорубіцин вводять перед паклітакселом.

Барбітурати можуть призводити до збільшення кліренсу доксорубіцину в плазмі крові, тоді як одночасне застосування фенітоїну може призвести до зниження концентрації фенітоїну в плазмі крові. Повідомлялося про підвищення концентрації доксорубіцину в сироватці крові після одночасного застосування доксорубіцину та ритонавіру.

Токсичний ефект лікування доксорубіцином може посилюватися в комбінації з іншими цитостатичними препаратами (наприклад, цитарабін, цисплатин, циклофосфамід). Через комбіновану терапію з цитарабіном може виникнути некроз товстої кишки з сильною кровотечею та тяжкими інфекціями.

Клозапін може підвищити ризик і тяжкість гематологічної токсичності доксорубіцину.

Під час лікування доксорубіцином може спостерігатися виражена нефротоксичність амфотерицину В.

Доксорубіцин швидко метаболізується і в основному виводиться через жовчні шляхи. Одночасне застосування хімотерапевтичних засобів, які, як відомо, є токсичними для печінки (наприклад, меркаптопурин, метотрексат, стрептозоцин), потенційно може підвищити токсичність доксорубіцину внаслідок зниження печінкового кліренсу препарату. У разі необхідності одночасного лікування гепатотоксичними препаратами дозу доксорубіцину необхідно змінити.

Доксорубіцин є сильнодіючим засобом, що підвищує чутливість до опромінення, і «реакція пам'яті опромінення» (англ. ang. recall phenomenon), викликана ним, може бути небезпечною для життя.

Будь-яка попередня, супутня або наступна променева терапія може посилити кардіотоксичність або гепатотоксичність доксорубіцину. Це також стосується одночасного застосування кардіотоксичних або гепатотоксичних препаратів.

Доксорубіцин може загострювати геморагічний цистит, спричинений попередньою терапією циклофосфамідом.

Лікування доксорубіцином може призвести до підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові. Тому може знадобитися коригування дози засобів, що знижують сечову кислоту.

Доксорубіцин може знижувати біодоступність дигоксину при пероральному прийомі.

Під час лікування доксорубіцином пацієнтам не слід вакцинуватися живими вакцинами та уникати контакту з особами, які нещодавно були щеплені вакциною проти поліомієліту.

У клінічному дослідженні спостерігалось збільшення AUC доксорубіцину на 21 % при застосуванні 400 мг сорафенібу двічі на добу. Клінічна значимість цього спостереження невідома.

Романів І. І.

4.6. Вплив на фертильність, вагітність та лактацію

Вагітність

Доксорубіцин був виявлений у тканинах плоду (печінка, нирки, легені) у концентраціях, у кілька разів вищих, ніж у плазмі матері, що вказує на його проходження через плаценту. Дослідження на тваринах продемонстрували тератогенний та токсичний ефекти на ембріон і плід (дивитися пункт 5.3.), а також високу мутагенність за тестом Еймса. Цитостатичні препарати слід призначати під час вагітності тільки відповідно до суворих рекомендацій і коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плоду.

Годування груддю

Є повідомлення про те, що доксорубіцин виділяється у грудне молоко. Не можна виключити ризик для дитини на грудному вигодовуванні. Оскільки доксорубіцину гідрохлорид протипоказаний у період годування груддю, на час лікування доксорубіцином годування груддю слід припинити (дивитися пункт 4.3.).

Народжуваність

З точки зору профілю безпеки, чоловікам, які планують мати дітей, рекомендується зберігати сперму перед лікуванням і не планувати мати дітей під час та протягом шести місяців після лікування. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування доксорубіцином та протягом 6 місяців після лікування.

4.7. Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами

Через часте виникнення нудоти та блювоти слід уникати керування автотранспортом або роботи з механізмами.

4.8. Побічні ефекти

Лікування доксорубіцином часто викликає побічні ефекти, деякі з цих ефектів є досить серйозними, тому потрібен ретельний моніторинг. Швидкість введення та доза впливають на частоту та тип побічних ефектів. Пригнічення функції кісткового мозку є гострим побічним ефектом, який обмежує дозу, але зазвичай є тимчасовим. Клінічні наслідки доксорубіцину кісткового мозку та гематологічної токсичності можуть включати лихоманку, інфекцію, сепсис, септичний шок, кровотечу, гіпоксію тканин або смерть. Нудота і блювота, а також облісіння спостерігаються майже у всіх пацієнтів.

Повідомлялося про такі побічні ефекти, пов'язані з терапією доксорубіцином:

частота побічних реакцій визначається з використанням такої конвенції:

дуже часто (> 1/10)

часто (> 1/100 до <1/10)

нечасто (> 1/1000 до <1/100)

зрідка (> 1/10000 до <1/1000)

дуже зрідка (<1/10 000)

невідомо (частота не може бути оцінена за наявними даними).

	Часто	Нечасто	Зрідка	Не відомо
Інфекції та паразитарні інфекції	Сепсис			
Доброякісні та злоякісні новоутворення			Вторинний гострий мієлоїдний лейкоз, коли лікарський засіб використовують у комбінації з	Гострий лімфолейкоз і гострий мієлоїдний лейкоз

Ваша лікарка

			лікарськими протипухлинними засобами, які пошкоджують ДНК. (дивитися пункт 4.4), синдром лізису пухлини	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	депресія кісткового мозку, лейкопенія і нейтропенія			тромбоцитопенія, анемія
Порушення імунної системи			анафілактичні реакції	
Порушення обміну речовин і харчування	анорексія	зневоднення		гіперурикемія (дивитися пункт 4.4)
Порушення зору			кон'юнктивіт,	запалення рогівки, сльозотеча
Порушення серця	кардіоміопатія, (2%: наприклад, зменшення LVEF, задишка);			аритмія, недостатність серця, безсимптомне скорочення фракції викиду лівого шлуночку, застійна серцева недостатність, кардіотоксичність може проявитися через тахікардію, включно надшлуночкову тахікардію і зміни на ЕКГ (наприклад, синусове прискорення, тахіаритмія, шлуночкова тахікардія, брадикардія, блокада гілки). Рекомендується дотримуватися обережності і періодично проводити ЕКГ у пацієнтів з порушенням функції серця.
Судинні розлади		запалення вен		Тромбофлебіт, тромбоемболія, припливи, шок
Розлади шлунку і кишечника	нудота, блювота, запалення слизової оболонки/запалення ротової порожнини, діарея	Після одночасного застосування з цитарабіном можуть виникати шлунково-кишкові кровотечі, біль у животі, виразки слизових оболонок рота,		запалення стравоходу, ерозія слизової оболонки шлунку, запалення товстої кишки, зміна кольору слизової оболонки ротової порожнини

		глотки, стравоходу та шлунково-кишкового тракту, виразка та некроз товстої кишки, зокрема сліпої кишки (дивитися пункт 4.5.)		
Розлади органів дихання, грудної клітки та середостіння				бронхоспазм, променева пневмонія
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	облісіння	свербіж, місцева реакція підвищеної чутливості у раніше опромінених ділянках (англ. recall phenomenon «реакція пам'яті опромінення»)	кропив'янка, висип, еритема вздовж вени, в яку робилася ін'єкція, зміна кольору шкіри та нігтів, відшарування нігтьової пластини	гіпоксія тканин, периферична еритема та долонно-підшовний синдром, фоточутливість
Порушення нирок і сечовивідних шляхів:	При внутрішньоміхуровому лікуванні можуть виникнути місцеві реакції (хімічне запалення сечового міхура) (наприклад, порушення сечовипускання, часте сечовипускання, надмірне нічне нетримання сечовипускання, відчуття печіння в уретрі (странгурія), гематурія, некроз стінки сечового міхура)			Гостра ниркова недостатність
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз				відсутність менструації, дефіцит сперматозоїдів, відсутність сперматозоїдів (дивитися пункт 4.4.)
Загальні розлади та зміни у місці ін'єкції			анафілактичні реакції, лихоманка, запаморочення	печіння або пекучий біль у місці ін'єкції (дивитися пункт 4.4), нездужання/слабкість, астения, тремор
Розлади печінки і жовчовивідних шляхів				гепатотоксичність, транзиторне підвищення активності ферментів печінки
Медичні і хірургічні процедури				екстравазація може призвести до серйозного запалення сполучної тканини.

Розроблено 17.08.17

				Пухирі та місцевий некроз тканин можуть потребувати хірургічного втручання хірургічне втручання (включаючи пересадку шкіри) (дивитися пункт 4.4.)
--	--	--	--	---

Повідомлення про підозрювані побічні ефекти

Після випуску лікарського засобу на ринок дуже важливо повідомляти про підозрілі побічні реакції. Це надає можливість продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції до Департаменту моніторингу небажаної дії лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів

Ал. Єрозолімське, 181С, 02-222 Варшава
 тел.: + 48 22 49 21 301,
 факс: + 48 22 49 21 309,
 електронна пошта: ndl@urpl.gov.pl

Про побічні реакції також можна повідомити власнику реєстраційного посвідчення.

4.9. Передозування

Разові дози 250 мг та 500 мг доксорубіцину призводили до смерті. Гостре передозування доксорубіцином може призвести до мієлосупресії (особливо лейкопенії та тромбоцитопенії), як правило, протягом наступних 10-15 днів після передозування, а також до гострих змін у серці, які можуть виникнути протягом 24 годин. Лікування включає внутрішньовенне введення антибіотиків, переливання гранулоцитів і тромбоцитів, ізоляцію пацієнта та лікування серцевих симптомів. Слід розглянути можливість переміщення пацієнта в стерильну кімнату та використання кровотворного фактора росту.

Гостре передозування доксорубіцином також може призвести до шлунково-кишкової токсичності (переважно до запалення слизової оболонки). Ці симптоми зазвичай розпочинаються у ранній фазі після прийому і зникають протягом трьох тижнів у більшості пацієнтів.

Хронічне передозування з кумулятивною дозою, що перевищує 550 мг/м², підвищує ризик кардіоміопатії і може призвести до серцевої недостатності.

Пізня серцева недостатність може виникнути до 6 місяців після передозування. У разі розвитку симптомів серцевої недостатності слід ретельно спостерігати за пацієнтами та вживати стандартних заходів.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антрацикліни та споріднені речовини
 Код АТХ: L01DB01

Доксорубіцин – антибіотик антрациклінового ряду. Механізм дії повністю не з'ясований. Вважається, що протипухлинна активність доксорубіцину гідрохлориду опосередковується цитотоксичними механізмами, зокрема здатністю вбудовуватися в ДНК, інгібувати фермент топоізомерази II, а також через утворення активних форм кисню (вільних радикалів). Усі ці механізми негативно впливають на синтез ДНК: включення молекули доксорубіцину в ДНК

Володимир Г. Г.

пригнічує дію РНК і ДНК-полімераз, перешкоджаючи здатності розпізнавати сполуки та специфічності їх послідовності. Інгібування топоізомерази-II викликає розриви в одинарних і подвійних ланцюгах спіралі ДНК. Розщеплення ДНК також відбувається в хімічній реакції з активними формами кисню, такими як гідроксильний радикал $\text{OH}\cdot$. Цей процес призводить до мутацій і хромосомних аберацій.

Схоже, що специфічність токсичності доксорубіцину в основному пов'язана з проліферативною активністю нормальної тканини. Кістковий мозок, травний тракт і статеві залози є основними тканинами, які зазвичай зазнають ушкоджень.

Розвиток резистентності є важливою причиною неефективності лікування доксорубіцином та іншими антрациклінами. Для боротьби з резистентністю клітин до доксорубіцину розглянуто використання блокаторів кальцієвих каналів, таких як верапаміл, оскільки основним місцем його дії є клітинна мембрана. Верапаміл пригнічує повільний транспорт кальцію і може підвищити клітинне поглинання доксорубіцину. Одночасне застосування доксорубіцину та верапамілу асоціювалося з тяжкою кардіотоксичністю.

5.2. Фармакокінетичні властивості

Розподіл

Після внутрішньовенного введення доксорубіцин швидко виводиться з крові та розподіляється в багатьох тканинах, включаючи легені, печінку, серце, селезінку, лімфатичні вузли, кістковий мозок та нирки. Об'єм розподілу становить приблизно 25 літрів. Зв'язування з білками становить 60-70%.

Доксорубіцин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, хоча вищих концентрацій у спинномозковій рідині може бути досягнуто у разі метастазування пухлини в мозок або поширення лейкемії в мозок. Розподіл доксорубіцину в перитонеальну рідину (асцит) відбувається швидко, досягаючи вищих концентрацій, ніж у плазмі. Доксорубіцин виділяється у грудне молоко.

Виведення.

Виведення доксорубіцину з крові є трифазним із середнім періодом напіввиведення 12 хвилин (розподіл), 3,3 години і приблизно 30 годин. Доксорубіцин дуже швидко метаболізується в печінці. Основним метаболітом є фармакологічно активний доксорубіцин. Іншими метаболітами є дезоксирубіцину аглікон, глюкуронід і сульфатний кон'югат. Приблизно від 40 до 50 % дози виводиться з жовчю протягом 7 днів, з яких приблизно половина залишається незміненою, а решта є метаболітами. Тільки 5-15% введеної дози виводиться із сечею.

Особливі групи пацієнтів

Оскільки виведення доксорубіцину відбувається переважно печінкою, порушення функції печінки призводить до уповільнення виведення і, як наслідок, до збільшення затримки та накопичення в плазмі та тканинах. Зазвичай рекомендується зменшити дозу.

Незважаючи на те, виведення через нирки є другорядним шляхом виведення доксорубіцину, тяжка ниркова недостатність може вплинути на повне виведення і потребувати зниження дози.

У дослідженні пацієнтів з надмірною вагою (> 130% ідеальної ваги) кліренс доксорубіцину був знижений, а період напіввиведення збільшувався порівняно з таким у контрольній групі пацієнтів із нормальною масою тіла. Пацієнтам з надмірною вагою може знадобитися корекція дози.

У пацієнтів, що хворіють на рак, доксорубіцин відновлюється до адриаміцинолу, який є активним цитотоксичним агентом. Це зниження каталізується цитоплазматичними NADPH-залежними альдокетонредуктазами, які присутні у всіх тканинах і відіграють важливу роль у

Розподіл??

фармакокінетиці доксорубіцину.

Мікросомальні глікозидази, виявлені в більшості тканин, перетворюють доксорубіцин і адріаміцинол в неактивні аглікони. Аглікони, які потім О-деметильовані та кон'юговані із сульфатами або глюкуроновими ефірами, виводяться з жовчю.

5.3. Доклінічні дані щодо безпеки

Літературні дані, що стосуються досліджень на тваринах, показують, що доксорубіцин впливає на фертильність, виявляє тератогенну та токсичну дію на ембріон і плід. Інші дані вказують на те, що доксорубіцин має мутагенні властивості.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Натрію хлорид
Кислота хлористоводнева (для отримання відповідного рівня рН)
Вода для ін'єкцій

6.2 Фармацевтична несумісність

Доксорубіцин не слід змішувати з гепарином через можливість утворення преципітатів та з 5-фторурацилом через ризик деградації. Слід уникати тривалого контакту з будь-яким розчином з лужним рН, оскільки це призводить до гідролізу препарату. Доксорубіцин не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, які зазначені в пункті 6.6, доки не буде отримана детальна інформація про сумісність змішування.

6.3. Термін дії

Нерозкриті флакони: 18 місяців.

Відкриті флакони: препарат слід використати одразу після відкриття флакона.

Приготовлені інфузійні розчини.

Продемонстрована хімічна та фізична стабільність препарату, приготовленого у скляному посуді, захищеному від світла, протягом 28 днів при температурі від 2°C до 8°C та до 7 днів при 25°C після розведення в 0,9% розчині хлориду натрію для ін'єкцій та глюкози для ін'єкцій.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати негайно. Якщо лікарський засіб не використано негайно, користувач несе відповідальність за терміни зберігання та умови приготовленого розчину. Розчин не слід зберігати більше 24 годин при температурі від 2°C до 8°C, за умови, що розведення було виконано в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C).

Зберігати флакон в зовнішній упаковці в захищеному від світла місці. Умови зберігання розведеного лікарського засобу дивитися у пункті 6.3.

6.5. Вид та вміст упаковки

Флакон об'ємом 5 мл

Концентрат для приготування розчину для інфузій міститься у циліндричному флаконі

Ваша лікарка

об'ємом 5 мл з безбарвного скла типу I, закритому хлорбутиловою гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з пластиковою кришкою типу «flip-off».

Флакон об'ємом 10 мл

Концентрат для приготування розчину для інфузій міститься у циліндричному флаконі об'ємом 10 мл з безбарвного скла типу I, закритому хлорбутиловою гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з пластиковою кришкою типу «flip-off».

Флакон об'ємом 25 мл

Концентрат для приготування розчину для інфузій міститься у безбарвному скляному флаконі типу I об'ємом 30 мл, закритому хлорбутиловою гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з пластиковою кришкою типу «flip-off».

Флакон об'ємом 50 мл

Концентрат для приготування розчину для інфузій міститься у 50 мл безбарвному скляному флаконі типу I, закритому хлорбутиловою гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з пластиковою кришкою типу «flip-off».

Флакон Флакон об'ємом 100 мл

Концентрат для приготування розчину для інфузій міститься у флаконі об'ємом 100 мл з безбарвного скла типу I, хлорбутиловою гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з пластиковою кришкою типу «flip-off».

Розміри упаковки:

- 1 x флакон об'ємом 5 мл
- 1 x флакон об'ємом 10 мл
- 1 x флакон об'ємом 25 мл
- 1 x флакон об'ємом 50 мл
- 1 x флакон об'ємом 100 мл

Не всі розміри упаковок можуть бути наявні у продажу.

6.6. Особливі заходи безпеки при утилізації та поводженні

Доксорубіцин є сильнодіючим цитотоксичним препаратом, і його повинні призначати, готувати та вводити лише ті особи, які мають кваліфікацію в галузі безпечного використання препарату. Слід дотримуватися наведених нижче процедур щодо застосування, приготування та утилізації доксорубіцину.

Приготування:

1. Персонал повинен бути навчений приготуванню та застосуванню препарату.
2. Вагітних слід усунути від роботи при приготуванні препарату.
3. Персонал, який працює з доксорубіцином, повинен носити відповідний захисний одяг, включаючи окуляри, халати, одноразові рукавички та маски.
4. Усі матеріали, що використовуються для введення або очищення, включаючи рукавички, слід поміщати в пакети для сміття підвищеної небезпеки для спалювання при високих температурах (700 °C).
5. Усі матеріали, використані для очищення, слід утилізувати, як зазначено вище.
6. Завжди мити руки після зняття рукавичок.

Забруднення

1. У разі потрапляння препарату на шкіру або слизові оболонки забруднене місце необхідно промити великою кількістю води з милом або розчином натрію гідрокарбонату. Не слід терти шкіру щіткою для скрабу. Для лікування тимчасового печіння шкіри можна використовувати м'який крем.
2. У разі потрапляння в очі необхідно підняти повіку (повіки) і промити уражену ділянку великою кількістю води протягом 15 хвилин або звичайним розчином натрію хлориду

Вангеліна О.В.

- 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій. Потім слід звернутися за медичною допомогою до лікаря або офтальмолога.
3. У разі витоку або розлиття препарату слід використовувати 1% розчин гіпохлориту натрію або просто фосфатний буфер (рН > 8) до повного збору розчину. Використовувати тканину або губку, які зберігаються у спеціально відведеному місці. Змити двічі водою. Усі тканини слід помістити в поліетиленовий пакет і запечатати для спалювання.

Спосіб введення

Слід бути особливо обережними при внутрішньовенному введенні доксорубіцину. Рекомендується вводити лікарський засіб через катетер шляхом внутрішньовенної крапельної інфузії 0,9% розчину натрію хлориду (9 мг/мл) або 5% глюкози (50 мг/мл) протягом 2-15 хвилин. Цей метод знижує ризик розвитку тромбозу та екстравазації, що може призвести до тяжкого запалення сполучної тканини, утворення пухирів і некрозу тканин, а також промивання вени після введення препарату.

Залишки лікарського засобу, а також усі матеріали, що використовуються для розведення та введення, слід утилізувати відповідно до стандартних лікарняних процедур поводження з цитотоксичними речовинами, з урахуванням чинних норм щодо утилізації небезпечних відходів.

Видалення залишків лікарських засобів

Лише для одноразового використання. Будь-який невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Необхідно дотримуватися інструкцій щодо приготування та застосування цитотоксичних препаратів.

7. ВІДПОВІДАЛЬНИЙ ВЛАСНИК ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.
вулиця Тасмова, будинок 7,
02-677 Варшава

8. РЕЄСТРАЦІЙНИЙ НОМЕР (НОМЕРИ) ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК

17953

9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК/ДАТА ПОДОВЖЕННЯ ДОЗВОЛУ

11.03.2011 року

10. ДАТА ЗАТВЕРДЖЕННЯ АБО ЧАСТКОВИХ ЗМІН ДО ТЕКСТУ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Селекція

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 2 mg chlorowodoru doksorubicyny

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 10 mg chlorowodoru doksorubicyny.
Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 20 mg chlorowodoru doksorubicyny.
Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 50 mg chlorowodoru doksorubicyny.
Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 100 mg chlorowodoru doksorubicyny.
Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 200 mg chlorowodoru doksorubicyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera 3,5 mg/ml sodu (0,15 mmol).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt jest przezroczystym, czerwonym roztworem o pH w zakresie od 2,5 do 3,5 i stężeniu osmolalnym w zakresie od 270 mOsm/kg do 320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doksorubicyna jest wskazana do stosowania w leczeniu następujących chorób nowotworowych;

Przykłady obejmują:

- drobnokomórkowy rak płuca (ang. SCLC– small cell lung cancer)
- rak piersi
- zaawansowany rak jajnika
- rak pęcherza moczowego (dopęcherzowo)
- leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe kostniakomięsa
- zaawansowany mięsak tkanek miękkich u dorosłych
- mięsak Ewinga
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)
- chłoniak nieziarniczy (ang. Non-Hodgkin's lymphoma)
- ostra białaczka limfatyczna
- ostra białaczka szpikowa
- zaawansowany szpiczak mnogi
- zaawansowany lub nawrotowy rak trzonu macicy
- guz Wilmsa
- zaawansowany rak brodawczakowaty i (lub) pęcherzykowy tarczycy
- rak anaplastyczny tarczycy
- zaawansowany nerwiak niedojrzały

Dokсорubicynę często stosuje się w schemacie chemioterapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dokсорubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego, mającego duże doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Pacjenci muszą być także regularnie i dokładnie monitorowani w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Z powodu ryzyka często powodującej zgon **kardiomiopatii**, ryzyko i korzyści dla danego pacjenta powinny być ocenione przed każdym podaniem.

Dokсорubicynę podaje się dożylnie i do pęcherza moczowego. Nie wolno jej podawać doustnie, podskórnie, domięśniowo lub dokanałowo. Dokсорubicynę można podawać w bolusie trwającym kilka minut, w krótkim wlewie trwającym do godziny lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 godzin.

Roztwór podaje się przez cewnik swobodnie trwającego wlewu dożylnego 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) do wstrzykiwań w ciągu 2 do 15 minut. Technika ta minimalizuje ryzyko zakrzepowego zapalenia żył lub wynaczynienia poza żyłę, które mogą prowadzić do miejscowego, ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, powstawania pęcherzy i martwicy tkanek. Nie zaleca się wykonywania bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego, ze względu na możliwość wynaczynienia, które może wystąpić nawet w przypadku prawidłowego wklucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi przez igłę.

Podanie dożylne

Dawka dokсорubicyny zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego i wcześniejszego leczenia pacjenta. Dawka chlorowodoru dokсорubicyny może się różnić w zależności od wskazania (guzy lite lub ostra białaczka) oraz zastosowanego określonego schematu leczenia (lek może być podawany w monoterapii, w skojarzeniu z innymi środkami cytotoksycznymi lub jako część wielodyscyplinarnej procedury, która obejmuje połączenie chemioterapii, zabiegu chirurgicznego i radioterapii oraz leczenia hormonalnego).

Monoterapia

Dawka jest zazwyczaj obliczana na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2). Na tej podstawie, w przypadku stosowania dokсорubicyny w monoterapii, zalecana dawka wynosi 60-75 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.), co trzy tygodnie.

Schemat leczenia skojarzonego

W przypadku podawania chlorowodoru dokсорubicyny jednocześnie z innymi środkami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności, takimi jak duże dawki dożylne cyklofosfamidu lub związkami pochodnymi antracyklin, takimi jak daunorubicyna, idarubicyna i (lub) epirubicyna, dawkowanie dokсорubicyny należy zmniejszyć do 30-60 mg/m^2 pc., co 3-4 tygodnie.

U pacjentów, którzy nie mogą otrzymać pełnej dawki leku (np. w przypadku immunosupresji, podeszłego wieku) alternatywne dawkowanie wynosi 15-20 mg/m^2 powierzchni ciała na tydzień.

Podanie do pęcherza moczowego

Dokсорubicyna może być stosowana w postaci wlewki do pęcherza moczowego w leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego lub w profilaktyce wznowy guza po przezcewkowej resekcji u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. W miejscowym leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego zaleca się podanie we wlewie do pęcherza moczowego dawki chlorowodoru dokсорubicyny 30-50 mg w 25-50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (soli fizjologicznej) do wstrzykiwań (9 mg/ml). Optymalne stężenie wynosi 1 mg/ml. Zwykle roztwór należy utrzymywać w pęcherzu moczowym przez 1 do 2 godzin. W tym czasie pacjenta należy obracać o 90° co 15 minut. W celu uniknięcia zbędnego rozcieńczenia moczem, pacjent nie powinien przyjmować żadnych płynów przez 12 godzin przed leczeniem (co powinno zmniejszyć objętość wytwarzanego moczu do

około 50 ml/h). Wlewka może być powtarzana w odstępach od jednego tygodnia do jednego miesiąca w zależności od tego czy leczenie jest terapeutyczne czy profilaktyczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W związku z tym, że doksorubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z żółcią, eliminacja produktu leczniczego może ulec opóźnieniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zahamowaniem przepływu żółci, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich skutków wtórnych.

Ogólne zalecenia modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są oparte na stężeniu bilirubiny w surowicy:

Stężenie bilirubiny w surowicy	Dawka zalecana
20-50 mikromoli/l	½ dawki zwykle stosowanej
> 50 mikromoli/l	¼ dawki zwykle stosowanej

Doksorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) należy podać jedynie 75% planowanej dawki.

W celu uniknięcia kardiomiopatii, zaleca się, aby otrzymana w ciągu życia całkowita, skumulowana dawka doksorubicyny (w tym leków pochodnych, takich jak daunorubicyna) nie przekroczyła 450-550 mg/m² powierzchni ciała. U pacjentów z chorobą serca jednocześnie poddanych napromienianiu śródpiersia i (lub) mięśnia sercowego, leczonych wcześniej środkami alkilującymi i u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (nadciśnienie tętnicze od ponad 5 lat, z wcześniejszym uszkodzeniem naczyń wieńcowych, zastawek lub mięśnia sercowego, w wieku powyżej 70 lat), nie powinno się przekraczać maksymalnej dawki skumulowanej 400 mg/m². U tych pacjentów należy monitorować czynność serca (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u dzieci

Może być konieczne zmniejszenie dawki u dzieci. Należy zapoznać się z protokołami leczenia i specjalistycznym piśmiennictwem.

Pacjenci otyli

U pacjentów otyłych konieczne może być rozważenie zmniejszenia dawki początkowej lub wydłużenie odstępów między dawkami (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek doksorubicyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazania do podawania dożylnego:

- nadwrażliwość na antracenodiony lub inne antracykliny
- wyraźne przedłużenie zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) ciężkie zapalenie jamy ustnej spowodowane uprzednim leczeniem środkami cytotoksycznymi i (lub) napromienianiem
- uprzednie leczenie maksymalnymi dawkami skumulowanymi doksorubicyny i (lub) innymi antracyklinami (np. daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna) i antracenedionami (patrz punkt 4.4)
- zakażenie uogólnione

10/17/2014
 09:00:00
 11. 11. 14

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- ciężkie arytmie, niewydolność serca, przebyty zawał mięśnia sercowego, ostra zapalna choroba serca
- zwiększona skłonność do krwawień
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

Przeciwwskazania do podania do pęcherza moczowego

- guzy inwazyjne penetrujące ścianę pęcherza moczowego (poza T1)
- zapalenie pęcherza moczowego
- krwimocz
- trudności z wprowadzeniem cewnika do pęcherza moczowego (np. w przypadku występowania dużych guzów pęcherza)
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- zakażenie dróg moczowych

Doksorubicyny nie można podawać w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Doksorubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych dożylnie lub dopęcherzowo. Chlorowodorek doksorubicyny może nasilać toksyczność innych terapii przeciwnowotworowych. Należy przeprowadzać uważną kontrolę czy nie występują możliwe powikłania kliniczne, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego lub pacjentów wcześniej leczonych antracyklinami lub napromienianiem śródpiersia.

Na początku leczenia doksorubicyną pacjenci wymagają ścisłej obserwacji i rozległego monitorowania laboratoryjnego. Dlatego, zaleca się hospitalizację pacjentów, przynajmniej w początkowej fazie leczenia. Podczas okresu przyjmowania leku, doksorubicyna może powodować bezpłodność.

Leczenie pacjentów doksorubicyną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów działania toksycznego zastosowanego wcześniej leczenia cytotoksycznego (takich jak: zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenia).

Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną i w jego trakcie, zaleca się przeprowadzenie następujących badań monitorujących (częstość badań będzie zależać od ogólnego stanu pacjenta, wielkości dawki i jednocześnie stosowanych leków):

- zdjęcia rentgenowskie płuc i klatki piersiowej oraz badanie EKG
- regularna kontrola czynności serca (ocena frakcji wyrzutowej lewej komory – ang. LVEF poprzez np. badanie EKG (elektrokardiografia), UKG (ultrasonokardiografia) i MUGA (angiokardiografia radioizotopowa)
- codzienne kontrolowanie stanu jamy ustnej i gardła czy nie występują zmiany błony śluzowej
- badania krwi: hematokryt, płytki krwi, morfologia krwi z rozmazem, aminotransferazy glutaminianowo pirogronowa (SGPT) i glutaminianowo szczawiooctowa (SGOT), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), bilirubina i kwas moczowy.

Kontrola leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby z zastosowaniem standardowych testów, takich jak badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), alkalicznej fosfatazy, stężenia bilirubiny, a także czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Kontrola czynności lewej komory

Analizę LVEF z zastosowaniem ultrasonografii lub scyntygrafii serca należy przeprowadzić w celu optymalizacji stanu serca pacjenta. Kontrolę tę należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i po każdym podaniu dawki skumulowanej wynoszącej około 100 mg/m² (patrz punkt 4.4).

Czynność serca

Kardiotoksyczność stanowi ryzyko związane z leczeniem antracyklinami, które może objawiać się w postaci zdarzeń wczesnych (tj. ostrych) lub późnych (tj. opóźnionych).

Zdarzenia wczesne (ostre): wczesna kardiotoksyczność doksorubicyny obejmuje głównie przyspieszenie zatokowe i (lub) nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takie jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamka T. Opisywano także częstoskurcze, w tym przedwczesne pobudzenia komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, a także blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi. Objawy te zwykle wskazują na przemijającą ostrą toksyczność. Objawy te zwykle nie wskazują na możliwy rozwój kardiotoksyczności opóźnionej i na ogół nie są wskazaniem do przerwania leczenia doksorubicyną. Spłaszczenie i poszerzenie zespołu załamek elektrokardiogramu QRS poza wartości prawidłowe może wskazywać na kardiomiopatię indukowaną chlorowodorkiem doksorubicyny. Z reguły, u pacjentów z prawidłową wartością wyjściową LVEF (=50%), zmniejszenie całkowitej wartości LVEF o 10% lub jej zmniejszenie do wartości poniżej 50% wartości progowej wskazuje na zaburzenia czynności serca.

W takiej sytuacji należy dokładnie rozważyć leczenie chlorowodorkiem doksorubicyny.

Zdarzenia późne: opóźniona kardiotoksyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia doksorubicyną lub w ciągu 2 do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, lecz opisywano także późniejsze zdarzenia kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami subiektywnymi i obiektywnymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk opadowy, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy. Opisywano także działania podostre, takie jak zapalenie osierdzia i (lub) zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej antracyklinami i stanowi działanie toksyczne leku ograniczające dawkę skumulowaną.

Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną u pacjentów należy ocenić czynność serca oraz kontrolować ją w trakcie leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca. Ryzyko to można zmniejszyć, regularnie monitorując LVEF w trakcie leczenia i niezwłocznie przerywając leczenie doksorubicyną po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Właściwe metody ilościowe do powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują angiografię wielobramkową z zastosowaniem radionuklidu (MUGA) lub echokardiografię (ECHO). Podstawowa ocena czynności serca z badaniem EKG lub badaniem MUGA lub ECHO, jest zalecana szczególnie u pacjentów ze zwiększonymi czynnikami ryzyka kardiotoksyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF w badaniach MUGA lub ECHO, zwłaszcza przy wyższych skumulowanych dawkach antracyklin. Ocenę czynności serca należy przeprowadzać z zastosowaniem tej samej techniki badania przez cały okres obserwacji.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca, szacowane na około 1% do 2% przy dawce skumulowanej 300 mg/m², powoli zwiększa się do całkowitej dawki skumulowanej 450-550 mg/m². Następnie ryzyko zastoinowej niewydolności serca wzrasta znacznie; dlatego też nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m². Kardiotoksyczność po zastosowaniu doksorubicyny może wystąpić także przy mniejszych dawkach skumulowanych, jeśli u pacjenta występują inne potencjalne czynniki ryzyka kardiotoksyczności (choroby układu krążenia w wywiadzie, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami, wcześniejsza lub równoczesna radioterapia na okolice śródpiersia i (lub) osierdzia, a także równoczesne stosowanie produktów leczniczych ze zdolnością hamowania kurczliwości serca, w tym cyklofosamid i 5-fluorouracyl). Dlatego należy dokładnie kontrolować czynność serca.

Dzieci i młodzież znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju opóźnionej radiotoksyczności po podaniu doksorubicyny. Ryzyko to w większym stopniu może dotyczyć kobiet niż mężczyzn.

W celach profilaktycznych zaleca się okresowe badania czynności serca.

U dzieci i młodzieży istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoxyczności po podaniu doksorubicyny. Ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoxyczności jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności serca.

Prawdopodobnie toksyczność doksorubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów jest addytywna.

Czynność wątroby

Główną drogą eliminacji doksorubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną oraz w jego trakcie należy oceniać całkowite stężenie bilirubiny w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny klirens leku może być wolniejszy ze zwiększeniem ogólnej toksyczności. U pacjentów tych zaleca się stosowanie mniejszych dawek (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni otrzymywać doksorubicyny (patrz punkt 4.3).

Toksyczność hematologiczna

Doksorubicyna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.8). Przed każdym cyklem leczenia doksorubicyną oraz podczas każdego cyklu należy wykonywać badania hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek (WBC) w morfologii krwi z rozmazem. Głównym objawem toksyczności hematologicznej doksorubicyny jest zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) i jest to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działanie toksyczne tego leku. Leukopenia i neutropenia zazwyczaj osiągają nadir pomiędzy 10. do 14. dniem po podaniu leku. Liczba leukocytów i (lub) neutrofilów w większości przypadków wraca do prawidłowych wartości do dnia 21. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami, jeśli parametry krwi nie są prawidłowe. Mogą także wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Do następstw klinicznych ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą gorączka, zakażenia, sepsa i (lub) posocznica, wstrząs septyczny, krwawienie, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych antracyklinami (w tym doksorubicyną) opisywano wtórną białaczkę z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej, gdy leki te są podawane w połączeniu ze środkami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, gdy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni lekami cytotoxycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać 1-3 lata.

Podawanie do pęcherza moczowego

Podanie doksorubicyny do pęcherza moczowego może spowodować objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (tj. bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, moczenie nocne, stranguria, krwimocz, martwica ściany pęcherza moczowego). Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (tj. zwężenie cewki moczowej spowodowane przez naciekający guz pęcherza moczowego). Droga podania do pęcherza moczowego jest przeciwwskazana w przypadku występowania guzów penetrujących ściany pęcherza moczowego (poza T1).

Droga podania za pomocą cewnika do pęcherza moczowego nie powinna być stosowana u pacjentów z guzami penetrującymi ścianę pęcherza moczowego, zakażeniem dróg moczowych i stanami zapalnymi pęcherza moczowego.

Kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy

Stężenie kwasu moczowego w surowicy może zwiększyć się podczas leczenia. W przypadku hiperurykemii należy rozpocząć terapię lekami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego we krwi.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Objawy żołądkowo-jelitowe

Zaleca się zapobiegawcze stosowanie środków przeciwwymiotnych.

Uwaga: dokсорubicyny nie wolno stosować w przypadku występowania stanów zapalnych, owrzodzeń lub biegunki.

Wynaczynienie

Podanie poza żyłę może prowadzić do miejscowej martwicy i zakrzepowego zapalenia żył. Piekący ból w miejscu podania wlewu może wskazywać na wynaczynienie pozażylnie. Jeśli nastąpi wynaczynienie, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie lub wlew leku; igłę należy pozostawić wkłutą w żyłę na krótki czas, po czym usunąć ją po aspiracji krwi (patrz punkt 4.4). W przypadku wynaczynienia należy rozpocząć wlew dożylny deksrazoksanem nie później niż 6 godzin po wynaczynieniu (patrz ChPL dla deksrazoksanu; Dawkowanie i Inne informacje). Jeśli deksrazoksan jest przeciwwskazany do stosowania, zaleca się miejscowe zastosowanie 99% dimetylosulfotlenku w miejscu o polu dwa razy większym niż miejsce podania (4 krople na 10 cm² powierzchni skóry), po czym powtarzać to trzy razy na dobę przez okres co najmniej 14 dni. Jeśli to konieczne, należy rozważyć opracowanie chirurgiczne rany. Ze względu na antagonistyczne działanie, w miejscu wynaczynienia należy położyć okład z lodu po zastosowaniu dimetylosulfotlenku (zwięźnienie naczyń vs. rozszerzenie naczyń), np. w celu złagodzenia bólu. U pacjentów otrzymujących deksrazoksan w celu leczenia wynaczynienia indukowanego antracyklinami nie wolno stosować dimetylosulfotlenku. W piśmiennictwie inne środki traktowane są kontrowersyjnie i nie mają określonej wartości.

Radioterapia

Opisywano również działania toksyczne indukowane napromienianiem (dotyczące mięśnia sercowego, błon śluzowych, skóry i wątroby). Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów poddanych radioterapii w przeszłości, poddawanych radioterapii obecnie lub u pacjentów, u których planuje się zastosowanie radioterapii. U tych pacjentów istnieje szczególne ryzyko wystąpienia miejscowych reakcji w polu naświetlania (ang. recall phenomenon - "reakcja pamięci promieniowania") podczas stosowania chlorowodoru dokсорubicyny. Zgłaszano związane z tym przypadki ciężkiej, czasami kończącej się zgonem hepatotoksyczności (uszkodzenie wątroby). Wcześniejsze napromienianie śródpiersia zwiększa kardiotoxyczność dokсорubicyny. Szczególnie w takim przypadku nie wolno przekraczać dawki skumulowanej 400 mg/m².

Nieplodność

Dokсорubicyna może wykazywać działanie genotoksyczne. Podczas okresu przyjmowania leku, dokсорubicyna może powodować bezplodność. U kobiet dokсорubicyna może powodować brak miesiączki. Chociaż owulacja i miesiączka zwykle wracają po zakończeniu leczenia, może dojść do wystąpienia przedwczesnej menopauzy. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Dokсорubicyna wykazuje działanie mutagenne i może indukować uszkodzenie chromosomalne w ludzkich plemnikach. Oligospermia lub azospermia mogą być trwałe; jakkolwiek donoszono, że liczba plemników w nasieniu w niektórych przypadkach wraca do prawidłowego poziomu. Może to nastąpić kilka lat po zakończeniu leczenia. Mężczyźni poddawani leczeniu dokсорubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni dokсорubicyną nie starali się o dziecko podczas trwania leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni też zasięgnąć porady w sprawie przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z powodu ryzyka wystąpienia nieplodności po leczeniu dokсорubicyną.

Leczenie przeciwnowotworowe

Dokсорubicyna może zwiększać toksyczność innego leczenia przeciwnowotworowego. Opisywano zaostrenie indukowanego cyklofosfamidem krwotocznego zapalenia pęcherza oraz nasilenie hepatotoksyczności 6-merkaptopuryny. Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoxycznych, przypadkowo zgłaszano powikłania w trakcie stosowania dokсорubicyny, takie jak zakrzepowe zapalenie żył i powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna (która w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu).

Szczepionki

Nie jest zazwyczaj zalecane stosowanie tego produktu leczniczego w połączeniu z żywymi, atenuowanymi szczepionkami. Należy unikać kontaktu z osobami niedawno zaszczepionymi przeciw polio (*poliomyelitis*). Podanie żywych lub żywych, atenuowanych szczepionek pacjentom z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, w tym doksorubicyny może spowodować wystąpienie poważnych lub infekcji prowadzących do zgonu. Można zastosować szczepionki żywe lub nieaktywne. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być obniżona.

Inne

U otyłych pacjentów (tj. o masie ciała > 130% idealnej masy) dochodzi do zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego doksorubicyny (patrz punkt 4.2).

Zespół rozpadu guza:

Doksorubicyna może wywoływać hiperurykemię w wyniku nasilonego katabolizmu puryn, który towarzyszy szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych po podaniu cytostatyku (zespół lizy guza) (patrz punkt 4.8). Po rozpoczęciu leczenia (chemioterapii), należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Nawodnienie, alkalizacja moczu oraz profilaktyka z zastosowaniem allopurinolu w celu zapobiegania hiperurykemii mogą ograniczyć do minimum potencjalne powikłania zespołu lizy guza.

Kłucie lub pieczenie w miejscu podania może oznaczać wynacznienie niewielkiego stopnia. Jeśli podejrzewa się wynacznienie lub wynacznienie wystąpi, należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć podawanie do innego naczynia krwionośnego. Chłodzenie okolic miejsca podania przez 24 godziny może zmniejszyć dyskomfort. Pacjenta należy uważnie kontrolować przez kilka tygodni. Konieczne mogą być zabiegi chirurgiczne.

Chlorowodorek doksorubicyny może powodować czerwone zabarwienie moczu. Pacjentów należy poinformować, że nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia.

Dawek nie należy powtarzać w obecności lub w fazie rozwoju depresji szpiku kostnego albo owrzodzeń okolicy ust. Owrzodzenie okolicy ust może być poprzedzone uczuciem pieczenia w okolicy ust. Nie zaleca się powtarzania dawek w obecności tego objawu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kardiotoksyczność doksorubicyny zwiększa się po wcześniejszym lub jednoczesnym stosowaniu innych antracyklin lub innych potencjalnie kardiotoksycznych leków (np. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid lub paklitaksel) lub leków wpływających na czynność serca (jak antagoniści wapnia). Podczas stosowania doksorubicyny razem z wymienionymi powyżej środkami, musi być uważnie kontrolowana czynność serca.

Jednoczesne stosowanie trastuzumabu z antracyklinami (takimi jak doksorubicyna) jest związane z wysokim ryzykiem kardiotoksyczności. Na chwilę obecną trastuzumab i antracykliny nie powinny być stosowane w skojarzeniu, z wyjątkiem dobrze kontrolowanych badań klinicznych, w których monitoruje się czynność serca. Stosowanie antracyklin po zakończeniu leczenia trastuzumabem może powodować zwiększenie ryzyka kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi 28-38 dnia i może on pozostać w krwioobieg przez okres do 27 tygodni. Jeśli to możliwe, należy zachować odpowiednio długi odstęp (do 27 tygodni) między zakończeniem leczenia trastuzumabem a rozpoczęciem leczenia antracyklinami. Konieczne jest dokładne monitorowanie czynności serca.

Działanie toksyczne na wątrobę w wyniku stosowania doksorubicyny może być nasilone przez stosowanie innego leczenia szkodliwego dla wątroby (np. 6-merkaptopuryny).

Doksorubicyna jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450 (CYP450) i jest substratem transportera glikoproteiny P (Pgp). Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP450 i (lub) glikoproteiny

P może prowadzić do zwiększenia stężenia dokсорubicyny w osoczu i w ten sposób zwiększać toksyczość. Odwrotnie, jednoczesne stosowanie induktorów CYP450, takich jak ryfampicyna i barbiturany może zmniejszać stężenia dokсорubicyny w osoczu i zmniejszać jej skuteczność.

Cyklosporyna, która jest inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P zwiększa wartość AUC dokсорubicyny i dokсорubicynolu odpowiednio o 55% i 350%. Jednoczesne podawanie może wymagać dostosowania dawki. Wykazano również, że cymetydyna zmniejsza klirens osoczowy i zwiększa AUC dokсорubicyny.

Paklitaksel podany na krótko przed dokсорubicyną może zmniejszać klirens i zwiększać stężenia dokсорubicyny w osoczu. Niektóre dane wskazują na to, że interakcje są mniej wyraźne w przypadku podania dokсорubicyny przed paklitakselem.

Barbiturany mogą prowadzić do zwiększenia klirensu dokсорubicyny w osoczu, podczas gdy jednoczesne podawanie fenytoiny może prowadzić do zmniejszenia stężeń fenytoiny w osoczu. Zgłoszono występowanie podwyższonych stężeń dokсорubicyny w surowicy po jednoczesnym podaniu dokсорubicyny i rytonawiru.

Może być zwiększony toksyczny wpływ leczenia dokсорubicyną w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi (np. cytarabina, cisplatyna, cyklofosfamid). Martwica jelita grubego z silnym krwawieniem i ciężkie zakażenia mogą wystąpić na skutek leczenia skojarzonego z cytarabiną.

Klozapina może zwiększać ryzyko i ciężkość hematologicznej toksyczności dokсорubicyny.

Podczas leczenia dokсорubicyną może wystąpić znaczna nefrotoksyczność amfoterycyny B.

Dokсорubicyna jest szybko metabolizowana i przeważnie eliminowana przez drogi żółciowe. Jednoczesne podawanie środków chemioterapeutycznych o znanym działaniu toksycznym dla wątroby (np. merkaptopuryna, metotreksat, streptozocyna) może potencjalnie zwiększać toksyczość dokсорubicyny, w wyniku zmniejszonego klirensu wątrobowego leku. Dawkowanie dokсорubicyny musi być modyfikowane, jeśli konieczne jest jednoczesne zastosowanie leków o działaniu hepatotoksycznym.

Dokсорubicyna jest silnym środkiem, zwiększającym wrażliwość na promieniowanie, a "reakcja pamięci promieniowania" (ang. recall phenomenon) wywołwana przez nią może zagrażać życiu. Każda poprzedzająca, jednoczesna lub późniejsza radioterapia może zwiększać kardiotoxyczność lub hepatotoxyczność dokсорubicyny. Dotyczy to także jednoczesnego stosowania leków kardiotoxycznych lub hepatotoksycznych.

Dokсорubicyna może powodować zaostrzenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego wcześniejszą terapią cyklofosfamidem.

Leczenie dokсорubicyną może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy. Dlatego konieczne może być dostosowanie dawki środków obniżających stężenie kwasu moczowego.

Dokсорubicyna może zmniejszać dostępność biologiczną digoksyny po podaniu doustnym.

Podczas leczenia dokсорubicyną pacjenci nie powinni być szczepieni szczepionkami żywymi i powinni unikać kontaktu z osobami ostatnio szczepionymi szczepionką przeciwko polio.

W badaniu klinicznym po podaniu sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę obserwowano 21% zwiększenie AUC dokсорubicyny. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dokсорubicynę wykryto w tkankach płodu (wątrobie, nerkach, płucach) w stężeniach kilkakrotnie większych niż w osoczu matki, co wskazuje na jej przenikanie przez łożysko. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne i toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3), a także działanie wysoce mutagenne w teście Ames. Leki cytostatyczne powinny się podawać w czasie ciąży tylko według ścisłych zaleceń, i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Istnieją doniesienia, że dokсорubicyna jest wydzielana w mleku ludzkim. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ze względu na to, że chlorowodorek dokсорubicyny jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią, podczas leczenia dokсорubicyną należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W zakresie profilu bezpieczeństwa, zaleca się, aby mężczyźni planujący mieć dzieci przechowali nasienie zebrane przed leczeniem i nie planowali mieć dzieci w trakcie oraz przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia dokсорubicyną i przez 6 miesięcy po leczeniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z powodu częstego występowania nudności i wymiotów, należy odradzać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie dokсорubicyną często powoduje działania niepożądane, a niektóre z tych działań są na tyle poważne, że wymagane jest staranne monitorowanie pacjenta. Szybkość podawania i dawki mają wpływ na częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest ostrym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę, ale jest przeważnie przemijające. Do następstw klinicznych toksycznego działania dokсорubicyny na szpik kostny i toksyczności hematologicznej mogą należeć gorączka, zakażenia, sepsa (posocznica), wstrząs septyczny, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon. Nudności i wymioty, jak również łysienie obserwuje się u prawie wszystkich pacjentów.

Doniesiono o występowaniu następujących działań niepożądanych związanych z leczeniem dokсорubicyną:

częstość występowania działań niepożądanych określono stosując następującą konwencję:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nie znana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	sepsa, posocznica			
Nowotwory łagodne i złośliwe			Wtórna ostra białaczka szpikowa, gdy lek stosuje się w skojarzeniu	Ostra białaczka limfatyczna i ostra białaczka szpikowa

			z lekami przeciwnowotworowymi, które uszkadzają DNA. (patrz punkt 4.4), zespół lizy guza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia i neutropenia			trombocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	odwodnienie		hiperurykemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			zapalenie spojówek,	zapalenie rogówki, łzawienie
Zaburzenia serca	kardiomiopatia, (2%: np. zmniejszenie LVEF, duszność);			arytmia, niewydolność serca, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, zastoinowa niewydolność serca, kardiotoksyczność może objawiać się poprzez wystąpienie tachykardii w tym częstoskurczu nadkomorowego i zmianami w EKG (np. przyspieszenie zatokowe, tachyarytmia, częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok odnóg). Zaleca się zachowanie ostrożności i rutynowe wykonywanie EKG u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie żył		zakrzepowe zapalenie żył, choroba zakrzepowo-zatorowa, uderzenia gorąca, wstrząs

Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej/zapalenie jamy ustnej, biegunka,	krwawienie z przewodu pokarmowego, ból brzucha, owrzodzenie błon śluzowych jamy ustnej, gardła, przełyku i przewodu pokarmowego mogą wystąpić po jednoczesnym podaniu z cytarabiną, zgłaszano owrzodzenia i martwicę okrężnicy, w szczególności kątnicy (patrz punkt 4.5)		zapalenie przełyku, nadżerka śluzówki żołądka, zapalenie jelita grubego, przebarwienie śluzówki jamy ustnej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				skurcz oskrzeli, popromienne zapalenie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	łyśnienie	świąd, miejscowa reakcja nadwrażliwości w miejscu wcześniej napromienianym (ang. recall phenomenon "reakcja pamięci promieniowania")	pokrzywka, wysypka, rumień wzdłuż żyły, do której podawano iniekcje, przebarwienie skóry i paznokci, oddzielenie się płytki paznokciowej	niedotlenienie tkanek, rumień obwodowy i zespół dłoniowo-podeszwowy, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	reakcje miejscowe (chemiczne zapalenie pęcherza moczowego) mogą wystąpić przy leczeniu dopęcherzowym (np. zaburzone oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, nocne moczenie nadmierne, uczucie pieczenia w cewce moczowej (stranguria), krwimocz, martwica ściany pęcherza moczowego)			ostra niewydolność nerek,
Zaburzenia układu				brak miesiączki,

rozrodczego i piersi				niedobór plemników, brak plemników (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			reakcje anafilaktyczne, gorączka, zawroty głowy	piekący lub parzący ból w miejscu podania (patrz punkt 4.4). złe samopoczucie/ osłabienie, astenia, drżenie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				hepatotoksyczność, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Procedury medyczne i chirurgiczne				wynacznienie może prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej. Powstawanie pęcherzy i miejscowa martwica tkanek mogą wymagać zabiegu chirurgicznego (w tym przeszczepu skóry) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki 250 mg i 500 mg doksorubicyny prowadziły do zgonu. Ostre przedawkowanie doksorubicyny może prowadzić do zahamowania czynności szpiku (szczególnie leukopenii i małopłytkowości), zwykle w następnych 10-15 dniach po przedawkowaniu, i ostrych zmian w sercu, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin. Leczenie obejmuje dożylną podawanie antybiotyków, przetoczenie granulocytów i płytek krwi, izolację ochronną pacjenta oraz

leczenie objawów ze strony serca. Należy rozważyć przeniesienie pacjenta do jałowego pomieszczenia i zastosowanie krwiotwórczego czynnika wzrostu.

Ostre przedawkowanie doksorubicyny może również prowadzić do działania toksycznego na żołądek i jelita (głównie zapalenia błony śluzowej). Objawy te występują zwykle we wczesnej fazie po podaniu leku i u większości pacjentów ustępują w ciągu trzech tygodni.

Przewlekłe przedawkowanie, ze skumulowaną dawką przekraczającą 550 mg/m² pc. zwiększa ryzyko kardiomiopatii i może prowadzić do niewydolności serca.

Późna niewydolność serca może wystąpić do 6 miesięcy po przedawkowaniu. Pacjentów należy uważnie obserwować, a w razie pojawienia się objawów niewydolności serca zastosować standardowe postępowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i substancje pochodne
Kod ATC: L01DB01

Doksorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym. Mechanizm działania nie został całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodoru doksorubicyny odbywa się za pomocą cytotoksycznych mechanizmów, w szczególności zdolności wbudowania w DNA, hamowania enzymu topoizomerazy II, jak również przez tworzenie reaktywnych postaci tlenu (wolnych rodników). Wszystkie te mechanizmy wywierają negatywny wpływ na syntezę DNA: wbudowanie cząsteczki doksorubicyny do DNA hamuje działanie polimeraz RNA i DNA przez zaburzanie zdolności rozpoznawania zasad i specyficzności ich sekwencji. Hamowanie topoizomerazy-II powoduje pęknięcia w pojedynczych i podwójnych łańcuchach helisy DNA. Rozszczepienie DNA następuje także w reakcji chemicznej z reaktywnymi postaciami tlenu, takimi jak rodnik hydroksylowy OH[•]. W wyniku tego procesu powstają mutacje i aberracje chromosomalne.

Swoistość toksyczności doksorubicyny wydaje się być związana głównie z aktywnością proliferacyjną prawidłowej tkanki. Szpik kostny, przewód pokarmowy i gruczoły płciowe są głównymi tkankami, zwykle uszkodzonymi.

Ważną przyczyną niepowodzenia leczenia doksorubicyną i innymi antracyklinami jest rozwinięcie się oporności. W celu zwalczania oporności komórkowej na doksorubicynę rozważano zastosowanie antagonistów kanałów wapniowych, takich jak werapamil, ponieważ podstawowym miejscem jego działania jest błona komórkowa. Werapamil hamuje wolny transport w kanale wapniowym i może zwiększać wychwyt doksorubicyny przez komórki. Jednoczesne podawanie doksorubicyny i werapamilu jest związane z wystąpieniem ciężkich działań kardiotoxycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, doksorubicyna jest bardzo szybko eliminowana z krwi i rozprowadzana do wielu tkanek, w tym płuc, wątroby, serca, śledziony, węzłów chłonnych, szpiku kostnego i nerek. Objętość dystrybucji wynosi około 25 litrów. Wiązanie z białkami wynosi 60-70%.

Doksorubicyna nie przenika przez barierę krew mózg, chociaż wyższe stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą być osiągnięte w przypadku przerzutów guzów do mózgu lub rozszania białaczki do mózgu. Dystrybucja doksorubicyny do płynu jamy otrzewnej (wodobrzusza) zachodzi szybko, gdzie osiąga wyższe stężenia niż w osoczu. Doksorubicyna jest wydzielana do mleka matki.

Eliminacja

Eliminacja doksorubicyny z krwi jest trójfazowa, ze średnimi okresami półtrwania wynoszącymi 12 minut (dystrybucja), 3,3 godziny i około 30 godzin. Doksorubicyna jest bardzo szybko metabolizowana w wątrobie. Głównym metabolitem jest farmakologicznie czynny doksorubicynol. Inne metabolity to aglikon deoksyubicyny, glukuronid i sprzężony siarczan. Około 40 do 50% dawki jest wydalane z żółcią w ciągu 7 dni, z czego około połowa w niezmienionej postaci, a reszta jako metabolity. Tylko 5-15% podanej dawki jest wydalane z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Ze względu na to, że eliminacja doksorubicyny zachodzi głównie w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby powodują wolniejsze usuwanie, a w konsekwencji zwiększone zatrzymywanie i gromadzenie się leku w osoczu i tkankach. Zwykle zaleca się zmniejszenie dawki.

Chociaż wydalanie przez nerki jest drugorzędną drogą eliminacji doksorubicyny, ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą wpływać na całkowitą eliminację i wymagać zmniejszenia dawki.

W badaniu pacjentów otyłych (o masie ciała > 130% idealnej masy) klirens doksorubicyny był zmniejszony, a okres półtrwania zwiększony w porównaniu do tego w kontrolnej grupie pacjentów z prawidłową masą ciała. U pacjentów otyłych może być konieczne dostosowanie dawki.

U pacjentów onkologicznych doksorubicyna redukowana jest do adriamycynolu, który jest aktywnym czynnikiem cytotoksycznym. Redukcja ta katalizowana jest przez cytoplazmatyczne NADPH-zależne reduktazy aldo-keetonowe, które występują we wszystkich tkankach i odgrywają istotną rolę w farmakokinetyce doksorubicyny.

Mikrosomalne glikozydazy występujące w większości tkanek przekształcają doksorubicynę i adriamycynol do nieaktywnych aglikonów. Aglikony poddane następnie O-demetylacji i sprzężeniu z siarczanami lub estrami kwasu glukuronowego wydalane są z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z piśmiennictwa dotyczące badań na zwierzętach wykazują, że doksorubicyna wpływa na płodność, wywołuje działanie teratogenne i działanie toksyczne na zarodek i płód. Inne dane wskazują, że doksorubicyna ma właściwości mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny (do uzyskania odpowiedniego poziomu pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Doksorubicyny nie należy mieszać z heparyną, ze względu na możliwość wytrącenia osadu, ani z 5-fluorouracylem, z uwagi na niebezpieczeństwo degradacji. Należy unikać długotrwałego kontaktu z jakimkolwiek roztworem o pH zasadowym, ponieważ skutkiem tego jest hydroliza leku. Doksorubicyny nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6, do czasu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących zgodności mieszania.

6.3 Okres ważności

Fiolki nieotwarte: 18 miesięcy

Fiolki otwarte: produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu fiolki.

Przygotowane roztwory do wlewu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przygotowanego w zabezpieczonych przed światłem pojemnikach szklanych przez okres do 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez okres do 7 dni w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań i glukozy do wstrzykiwań.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie jest zużyty od razu za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu odpowiada użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce cylindrycznej o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 10 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce cylindrycznej o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 25 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce o pojemności 30 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 50 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym korkiem i uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 100 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu znajduje się w fiolce o pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej chlorobutyłowym, gumowym i uszczelnieniem typu flip-off.

Wielkości opakowań:

1 × fiolka o pojemności 5 ml

1 × fiolka o pojemności 10 ml

1 × fiolka o pojemności 25 ml

1 × fiolka o pojemności 50 ml

1 × fiolka o pojemności 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Doksorubicyna jest silnym lekiem cytotoksycznym i powinna być przepisywana, przygotowywana i podawana wyłącznie przez osoby wykwalifikowane w bezpiecznym stosowaniu leku. Należy zastosować następujące procedury dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania doksorubicyny.

Przygotowanie:

1. Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu i stosowaniu leku.
2. Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy w przygotowywaniu leku.
3. Personel pracujący z doksorubicyną powinien nałożyć odpowiednie ubranie ochronne, w tym okulary ochronne, fartuchy, rękawice jednorazowego użytku i maski.
4. Wszelkie materiały użyte do podawania lub czyszczenia, w tym rękawice, powinny być umieszczone w torbach na śmieci wysokiego ryzyka znieczyszczenia, do spalania w wysokich temperaturach (700°C).
5. Wszelkie materiały użyte do czyszczenia powinny być usunięte w sposób uprzednio przedstawiony.
6. Po zdjęciu rękawic zawsze należy umyć ręce.

Zanieczyszczenie

1. W razie kontaktu leku ze skórą lub błonami śluzowymi zanieczyszczone miejsce należy przemyć obfitą ilością wody z mydłem lub roztworem wodorowęglanu sodu. Nie należy pocierać skóry przez użycie szczotki do szorowania. W celu leczenia przejściowego pieczenia skóry można zastosować łagodny krem.
2. W razie kontaktu leku z oczami, należy unieść powiekę (powieki), a zanieczyszczone miejsce płukać obfitą ilością wody przez 15 minut lub zwykłym roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Następnie należy zasięgnąć porady medycznej u lekarza lub okulisty.
3. W razie wycieku lub rozlania leku należy zastosować 1% roztwór podchlorynu sodu lub po prostu bufor fosforanowy (pH > 8) do całkowitego zebrania roztworu. Należy użyć tkaniny lub gąbki przechowywanej w specjalnie wyznaczonym do tego miejscu. Przepłukać dwukrotnie wodą. Wszystkie ścierki należy umieścić w plastikowym worku, po czym zapieczętować go do spalania.

Sposób podawania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas dożylnego podawania doksorubicyny. Zaleca się podawanie produktu leczniczego przez cewnik we wlewie dożylnym kroplowym 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5% roztworem glukozy (50 mg/ml) w ciągu 2-15 minut. Ta metoda zmniejsza ryzyko rozwoju zakrzepicy i wynaczynienia pozażylnego, które może prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, powstawania pęcherzy i martwicy tkanek, a także zapewnia przepłukanie żyły po podaniu leku.

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem obecnych przepisów dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

Usuwanie pozostałości leku

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy przestrzegać instrukcji dotyczących przygotowywania i stosowania leków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17953


9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

11.03.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

RECEPCJA
Ciepłota i...
✓

UA/19763/01/01 21
 big 25.11.2022

 advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-	Colours Used	■ Pantone Black
	Customer	Accord		
	Description	Doxorubicine		
	Market	Poland		
	Language	Polish		
	Size	350 x 350 mm PIL		
	Min. Font Size	8		
	Version No.	12 (Page 1 of 2) (IB/015)		
	Date	22_07_16 (Doxorubicine (ACC-Poland)NEW-PIL)		
	Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance	
Digitally signed by Akash Gajjar DN: cn=Akash Gajjar, o=ou, email=akg_artwork@intaspharma.com, cn Date: 2019.04.08 14:37:47 +05'30'	Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou, email=bhavesh@accord-healthcare.com, cn=GB Date: 2019.04.08 18:20:03 +05'30'	Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord- healthcare.com, cn=GB Date: 2019.04.08 17:48:13 +05'30'		



accord
 Ulotka dołączona do opakowania; Informacja dla pacjenta
Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
 Doxorubicinum hydrochloridum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
 - Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
 - W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
 - Lek ten, przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
 - Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
 - Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

- Sposób treści ulotki:
- Co to jest lek Doxorubicinum Accord i w jakim celu się go stosuje
 - Informacje ważne przed zastosowaniem leku Doxorubicinum Accord
 - Jak stosować lek Doxorubicinum Accord
 - Możliwe działania niepożądane
 - Jak przechowywać lek Doxorubicinum Accord
 - Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Doxorubicinum Accord i w jakim celu się go stosuje

Właśną nazwą leku Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji używana w dalszej części ulotki to "Doxorubicinum Accord".

Doxorubicyna należy do grupy leków nazywanych antycyklinami. Leki te są również znane jako leki przeciwnowotworowe lub chemioterapeutyczne, lub "chemia". Lek ten stosuje się w leczeniu różnych rodzajów raka, w celu opóźnienia lub zatrzymania rozwoju komórek rakowych. Aby osiągnąć lepsze wyniki i zmniejszyć działania niepożądane często stosuje się połączenie różnych leków przeciwnowotworowych.

- Lek Doxorubicinum Accord stosuje się w leczeniu następujących typów raków:
- rak piersi
 - rak tkanki łącznej, węzłoidal, kolki i mięśni (mięsień)
 - rak żołądka lub jelit
 - rak płuca
 - chłoniaki - nowotwory układu immunologicznego
 - białaczka, nowotwór, który powoduje zaburzenia produkcji komórek krwi
 - rak gruczoła tarczycy
 - zawansowany rak jajnika i trzonu macicy (rak wyłokółki macicy lub samej macicy)
 - rak pęcherza moczowego
 - zawansowany nowotwór niedojrzały (neuroblastoma) (rak komórek nerwowych, zwykle występujący u dzieci)
 - złotyż nowotwór nerki u dzieci (guz Wilmsa)
 - szpiczak (rak szpiku kostnego)

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Doxorubicinum Accord

- Kiedy nie stosować leku Doxorubicinum Accord
- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorowodorek doxorubicyny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) albo na inną antycyklinę
 - jeśli pacjent został poinformowany, że wskaźniki krwi są u niego nieprawidłowe (zaburzenia szpiku kostnego)
 - jeśli pacjent był uprzednio leczony doxorubicyną lub innymi lekami przeciwnowotworowymi o podobnym działaniu, takimi jak: daunorubicyna, epirubicyna lub idarubicyna, ze względu na to, że zwiększają one ryzyko podobnych działań niepożądanych
 - jeśli pacjent ma skłonność do krwawień
 - jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie
 - jeśli u pacjenta występuje owadżerzenie ust
 - jeśli występuje zrost w moczku
 - jeśli u pacjenta stwierdzono zakażenie pęcherza moczowego (w przypadku, gdy lek podaje się do pęcherza)
 - pacjent miał zawał serca
 - zaburzenia czynności serca

- ciężkie zaburzenie częstości akcji serca (arytmia)
 Lek nie należy podawać przez zewnik do pęcherza moczowego (cienka elastyczna rurka).
 w przypadku występowania:
 - guza włośniowego w ścianie pęcherza moczowego
 - zakażenia dróg moczowych
 - zapalenia pęcherza moczowego
 - problemów z wprowadzeniem oewnika

Ostrzeżenia i środki ostrożności
 Jeśli u pacjenta występuje lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek z poniżej wymienionych dolegliwości lub chorób należy poinformować o tym lekarza:
 - zmniejszenie wytwarzania komórek krwi w szpiku kostnym
 - choroby serca
 - zaburzenia wątroby
 - zaburzenia nerek

Należy również powiadomić lekarza, jeśli:
 - pacjent był uprzednio leczony doxorubicyną lub jakimkolwiek innym, podobnym lekiem przeciwnowotworowym (antycykliną) stosowaną w leczeniu raka
 - pacjent był wcześniej poddany leczeniu napromienniem górną częścią ciała

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Doxorubicinum Accord i w jego trakcie, lekarz wykona następujące badania:
 - badanie morfologii krwi
 - badanie czynności serca, wątroby i nerek.

Doxorubicyna w znacznym stopniu zmniejsza wytwarzanie komórek krwi w szpiku kostnym. Pacjenci mogą wykazywać zwiększoną skłonność do zwichnięć i krwawień. Należy upewnić się, że w razie powstania się objawów zakażeń i (lub) krwawienia, pacjenci otrzymają szybkie i skuteczne leczenie.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli:
 - u pacjenta występuje kłucie lub pieczenie w miejscu podania, co wskazuje na wyzwalenie.

Lekarz będzie dokładnie monitorował czynność serca w czasie leczenia, ze względu na to, że:
 - doxorubicyna może uszkadzać mięsień serca
 - leczenie doxorubicyną może prowadzić do niewydolności serca po podaniu określonej dawki kumulacyjnej (stopniowo podawanie dawek pojedynczych)
 - u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali lek mogące uszkadzać mięsień sercowy lub był poddany radioterapii górnej części ciała ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego jest wyższe.

Poziom kwasu moczowego we krwi (wskazujący na zniszczenie komórek rakowych) może być wysoki w czasie leczenia. Lekarz poinformuje pacjenta, jeśli powinien on wykonywać jakiegokolwiek lek w celu kontrowalowania poziomu kwasu moczowego we krwi.

- Wszelkie zakażenia należy wyliczyć przed rozpoczęciem terapii lekiem Doxorubicinum Accord.
- Nie jest zalecane stosowanie tego produktu leczniczego łącznie z żywnymi, alergenowymi szczepionkami. Należy unikać kontaktu z osobami niedawno zaszczepionymi przedwojnie.
- W związku z tym, że lek Doxorubicinum Accord jest głównie wydalany przez wątrobę i układ żółciowy, eliminacja produktu leczniczego może ulec osłabieniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zwiększeniem przewodności żółciowej, co mogłoby prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Lek Doxorubicinum Accord może powodować ciężkie zaburzenia mózgu, co nie jest objawem szkodliwego wpływu na zdrowie.

Doxorubicinum Accord a inne leki
 Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Doxorubicyna 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu może powodować interakcje z następującymi lekami:
 - inne leki cytotoksyczne (przeciwnowotworowe), np. irytinuzumab, antracykliny (daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna), ogaplatyna, cyklofosfamid, cyklofosfany, cytarabina, dakarbazyna, daktinomycyna, fluorouracyl, mitynomycyna C, taksany (np. paklitaksel, mepaktopuzyna, metoksaksel i streptozocyna
 - leki kardiopcyjne (leki stosowane w leczeniu chorób serca), np. leki blokujące kanał wapniowy, werapamil i digoksyna
 - leki stosowane w celu obniżenia poziomu kwasu moczowego we krwi
 - inhibitory cytochromu P-450 (leki hamujące działanie cytochromu P-450, który pełni ważną rolę w odtrąnianiu organizmu, np. cymetydyna, leki indukujące cytochrom P-450 (np. ryfamycyna, barbiturany, w tym fenobarbital)
 - leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, walproinian)

- leki przeciwpsychotyczne: klozapina (stosowana w leczeniu schizofrenii)
 - heparyna (zapobiegająca krzepnięciu krwi)
 - leki przeciwnowotworowe (leki stosowane wobec szkodliwych postaci wirusów)
 - chloramfenikol i sulfonamidy (leki przeciwbakteryjne)
 - progesteron (np. stosowany w leczeniu poronienia)
 - amfoterycyna B (leki stosowane w leczeniu chorób grzybiczych)
 - żywe szczepionki (np. przeciwko polio (zapalenie rdzenia kręgowego)).
- Należy pamiętać, że może się to odnosić również do niedawno stosowanych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża
 Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wiadomo, że doxorubicyna przenika przez łożysko i uszkadza płód. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przyjmowanie doxorubicyny jest możliwe tylko po uzgodnieniu, uważnej ocenie zagrożeń działania leku na nienarodzone dziecko przez lekarza. Kobiety muszą natychmiast poinformować lekarza, jeżeli są w ciąży lub sądzą, że mogą być w ciąży.

Karmienie piersią
 Podczas terapii lekiem Doxorubicinum Accord, nie wolno karmić piersią, gdyż lek może zostać przekazywany z mlekiem matki. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Wpływ na płodność
 Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w okresie leczenia doxorubicyną i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni leczeni doxorubicyną powinni podjąć odpowiednie środki ostrożności, aby nie doszło do zajścia w ciążę ich partnerki podczas trwania leczenia i przez szesć miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni też zasięgnąć porady w sprawie przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, ze względu na możliwość trwałej niepłodności po leczeniu doxorubicyną. Jeśli pacjent zamierza starać się o dziecko po zakończeniu leczenia powinien przedyskutować to z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwania maszyn
 Ponieważ po podaniu leku często występują nudności i wymioty, odradza się prowadzenie pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Doxorubicinum Accord zawiera sód
 Produkt leczniczy zawiera 0,15 mmol (3,5 mg) sodu w 1 ml. Pacjenci stosujący dietę ubogosodową powinni to uwzględnić.

3. Jak stosować lek Doxorubicinum Accord

Sposób i drogi podania
 Lek Doxorubicinum Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza dotychczasowego w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.
Dotknięcie: Dawka leku zostanie ustalona przez lekarza.

Leku nie należy przyjmować bez omówienia tego z lekarzem. Lek będzie podawany w postaci wlewu dożylnego do naczyń krwionośnych pod nadzorem lekarzy specjalistów. Pacjent będzie poddany regularnej kontroli w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu. U pacjentów z powierzchniowym nowotworem pęcherza moczowego może być konieczne podanie leku do pęcherza moczowego.

Dawkowanie
 Dawka leku jest zazwyczaj obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Dawka 60-75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała może być powtarzana co 3 tygodnie, jeśli lek stosuje się w monoterapii. W przypadku stosowania doxorubicyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi konieczne może okazać się zmniejszenie dawki do 30-60 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała. Zwiększenie odstępu między leczeniem. Lekarz zaleci jaką dawkę leku należy przyjmować. W przypadku stosowania leku raz na tydzień zaleca się stosowanie dawki wynoszącej od 15-20 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała. Lekarz zaleci jaką dawkę leku należy przyjmować.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek
 U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy zmniejszyć dawkę leku. Lekarz zaleci jaką dawkę leku należy przyjmować.

Dzieci, pacjenci w podeszłym wieku i (lub) po radioterapii
 Zmniejszenie dawki może być również konieczne u dzieci, pacjentów w wieku podeszłym lub pacjentów, uprzednio leczonych radioterapią. Lekarz zaleci jaką dawkę leku należy przyjmować.

Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku kostnego
 Może być konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Lekarz zaleci jaką dawkę leku należy przyjmować.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia

Dawkowanie i sposób podawania
 Doxorubicyna w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego, mającego duże doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Pacjenci muszą być także regularnie i dokładnie monitorowani w trakcie leczenia.

Z powodu ryzyka często powodującego zgon kardiomiopatii, ryzyko i korzyści dla danego pacjenta powinny być ocenione przed każdym podaniem.

Doxorubicyna podaje się dożylnie i do pęcherza moczowego. Nie wolno jej podawać doustnie, podskórnie, domięśniowo lub dożylowo. Doxorubicynę można podawać w bolusie trwającym kilka minut, w krótkim wlewie trwającym do godziny lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 godzin.
 Roztwór podaje się przez cewnik swobodnie trwającego wlewu dożylnego 0,9% roztworu chloridu sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwnika lub 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) do wstrzykiwnika w ciągu 2 do 15 minut. Technika ta minimalizuje ryzyko zaprzęgowego zapalenia żył lub wynaczynienia poza żyłę, które mogą prowadzić do miejscowego, ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, powstawania pęcherzy i martwicy tkanek. Nie zaleca się wykonywania bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego, ze względu na możliwość wynaczynienia, które może wystąpić nawet w przypadku prawidłowego wkucia do światła naczyń żylnych potwierdzonego aspiracją krwi przez igłę.

Podanie dożylnie
 Doxorubicyna należy dobrać do schematu dawkowania, stanu ogólnego i zwiększonego zalecenia pacjenta. Dawka chlorowodoru doxorubicyny może się różnić w zależności od wskazania (guzy lite lub ostra białaczka) oraz zastosowanego określonego schematu leczenia (lek może być podawany w monoterapii, w skojarzeniu z innymi środkami cytotoksycznymi lub jako część wielodyscyplinarnej procedury, która obejmuje połączenie chemioterapii, zabiegu chirurgicznego i radioterapii oraz leczenia hormonalnego).

Monoterapii
 Dawka jest zazwyczaj obliczana na podstawie powierzchni ciała (mg/m²). Na tej podstawie:
 - w przypadku stosowania doxorubicyny w monoterapii, zalecana dawka wynosi 60-75 mg/m² powierzchni ciała (p.c.), co trzy tygodnie.

Schemat leczenia skojarzonego
 W przypadku podawania chlorowodoru doxorubicyny jednocześnie z innymi środkami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności, takimi jak duże dawki dożylnej cyklofosfamidu lub związkami pochodnymi antracyklin, takimi jak daunorubicyna, idarubicyna i (lub) epirubicyna, dawkowanie doxorubicyny należy zmniejszyć do 30-60 mg/m² p.c., co 3-4 tygodnie.

U pacjentów, którzy nie mogą otrzymać pełnej dawki (np. w przypadku immunosupresji, podeszłego wieku) alternatywne dawkowanie wynosi 15-20 mg/m² powierzchni ciała na tydzień.


Podanie do pęcherza moczowego
 Doxorubicyna może być stosowana w postaci wlewu do pęcherza moczowego w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub w profilaktyce wznowy guza po przebiegowej resekcji u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. W miejscowym leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego zaleca się podanie we wlewie do pęcherza moczowego dawki chlorowodoru doxorubicyny 30-50 mg w 25-50 ml 0,9% roztworu chloridu sodu (soli fizjologicznej) do wstrzykiwnika (9 mg/ml). Optymalne stężenie wynosi 1 mg/ml. Zwykle roztwór należy utrzymywać w pęcherzu moczowym przez 1 do 2 godzin. W tym czasie pacjenta należy obracać o 90° co 15 minut. W celu uniknięcia zbędnego rozczłuszczenia moczem, pacjent nie powinien przyjmować żadnych płynów przez 12 godzin przed leczeniem (co powinno zmniejszyć objętość wytworzonego moczku do około 50 ml). Wlewna może być powtarzana w odstępach od jednego tygodnia do jednego miesiąca w zależności od tego czy leczenie jest terapeutyczne czy profilaktyczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
 W związku z tym, że doxorubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z żółcią, eliminacja produktu leczniczego może ulec opóźnieniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zahamowaniem przepływu żółci, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich skutków ubocznych.

Ogólne zalecenia modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są oparte na stężeniu bilirubiny w surowicy.

КОПИЯ ВЕРНА
 САНЧЕНКО І.І.

del

 advertising & communications services ltd.	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone Black
	Description	Doxorubicine	
	Market	Poland	
	Language	Polish	
	Size	350 x 350 mm PIL	
	Min. Font Size	8	
	Version No.	12 (Page 2 of 2) (IB/015)	
	Date	22_07_16 (Doxorubicine (ACC-Poland)NEW-PIL)	
	Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Akash Gajjar Digitally signed by Akash Gajjar DN: cn=Akash Gajjar, o=, email=eu_artwork4@intapharma.com, c=IN Date: 2019.04.08 14:38:00 +05'30'	Bhavesh Kakadiya Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.04.08 18:20:12 +05'30'	Nilesh Patel Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.04.09 11:45:25 +05'30'	



Pacjenci otyli
 U pacjentów otyłych konieczne może być zmniejszenie dawki pozostałowej lub wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami. Lekarz zaleca jak dawkę leku należy przyjmować i jak często.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Doxorubicinum Accord
 Lekarz lub pielęgniarz będzie dokładnie monitorował pacjenta w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu. Objawy przedawkowania są najczęściej rozszerzeniem możliwych działań niepożądanych doxorubicyny. W szczególności dotyczy to zmian wskaźników krwi, tożsakość i jej objawy. Zaburzenia mięśnia sercowego mogą występować nawet do 6 miesięcy po przedawkowaniu. W przypadku przedawkowania lekarz podejmuje odpowiednie środki. Może być konieczne przeliczenie krwi (lub leczenie antybiotykami). Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakichkolwiek objawy niepożądane.

Pominięte zastosowania dawki leku Doxorubicinum Accord
 Lekarz zdecydował o czasie trwania terapii lekiem Doxorubicinum Accord. Jeśli leczenie jest przerywane przed zalecanym leżeniem zakończenia, skuteczność doxorubicyny może być mniejsza. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy poradzić się lekarza.

Przerwanie stosowania leku Doxorubicinum Accord
 W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy wymienione poniżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarzem.

- zawroty głowy, gorączka, duszność i ucisk w klatce piersiowej lub gardło albo swędząca wysypka. Ten rodzaj reakcji alergicznej może mieć ciężką postać.
- niedokrwistość (niska liczba czerwonych krwinek), która może powodować zmęczenie i ospałość.
- może dojść do zmniejszenia liczby białych krwinek (komórki krwi odpowiedzialne za walkę z infekcjami), co może zwiększyć ryzyko zakażeń z objawami gorączki.
- mogą wystąpić zaburzenia liczby płytek krwi (komórki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi), co może utrudniać powstawanie zasklepień lub krwiaków. W razie wystąpienia takiej sytuacji, ważne jest, aby zasięgnąć porady medycznej. Lekarz powinien kontrolować liczbę krwinek krwi cząsteł leczenia.
- doxorubicyna może powodować zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych (leczona lekami zaleca wykonać badania morfologii krwi).

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)
 kardiomiopatia (choroba mięśnia sercowego)
 zmiany w EKG (elektrokardiogram)
 zahamowanie czynności szpiku kostnego (niedobór komórek krwi prowadzący do zmniejszenia liczby białych krwinek (leukopenia, neutropenia) nadciśnienie (uczucie mdłości)
 wymioty
 zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego
 zapalenie błon śluzowych jamy ustnej
 jaskrawica (zaburzenia widzenia)
 biegunka – może powodować odwodnienie
 chemiczne zapalenie pęcherza moczowego, w niektórych przypadkach krwiocenne po podaniu dopochwytowym
 wysięki (utrata włośnicy), zwykle przemijające
 sepsa (zakażenie bakteryjne)
 posocznica (bakteryjne zakażenie krwi)

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)
 otwórzona i martwica (otumacenie komórek) (lub) tkanki okolicy (jelito) po jednoczesnym podaniu cytarabiny
 zapalenie żył
 krwawienie z przewodu pokarmowego
 ból brzucha
 miejscowa reakcja nadwrażliwości w miejscu naświetlanym
 odwodnienie

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)
 wtórna ostra białaczka szpikowa (rak krwi wywołany leczeniem innego nowotworu) podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwnowotworowymi, które uszkadzają DNA
 zespół rzyg gęzi (powstania na skutek chemioterapii)
 zapalenie spojówek (zapalenie zewnętrznej warstwy oka)
 potłuczka
 egzema (rodzaj wysypki)

stan rumieniowy (objawy podobne do wysypki) wzdłuż żyły w okolicy miejsca podania
 podrażnienie skóry i paznokci (osmierzające miejsca)
 oddzielenie się płytki paznokciowej (ultra paznokci)
 reakcja anafilaktyczna (ciężkie reakcje alergiczne ze wstrząsem lub bez, w tym wysypka skórna, świąd (swędzenie), obrzęk, drżenie, gorączka
 zawroty głowy

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
 ostra białaczka limfocytowa (choroba, podczas której we krwi i szpiku kostnym obserwuje się nadmiar niedojrzałych komórek białych – limfocytów)
 ostra białaczka szpikowa (choroba, podczas której we krwi i szpiku kostnym obserwuje się nadmiar niedojrzałych komórek krwiotwórczych)
 zakrzepowe zapalenie żył (zapalenie żył pod skórą)
 zakrzepica (powstawanie zakrzepów w naczyń krwionośnych)
 zmniejszenie ilości trombocytów
 wirusza
 drżenie
 zapalenie przyłyku
 zapalenie jelita grubego
 arytmia (nieregularne bicie serca)
 niewydolność serca (osłabienie czynności serca)
 hiperurykemia (wysoki poziom kwasu moczowego we krwi)
 skurcz oskrzeli (kaszel lub trudności z oddychaniem, spowodowane nagłym zwiększeniem dróg oddechowych)
 zapalenie płuc (zapalenie tkanki płuc)
 brak miesiączki
 oligospermia (niedobór plemników)
 ostra niewydolność nerek (skąpomocz, bezmocz)
 zapalenie rogówki (opryskawkowe zapalenie rogówki oka)
 zwiększone łzawienie
 namięt obrzędy (opuchlizna i dęgnięcie kończyn górnych i dolnych)
 zespół dotlenowo-podszwowy (zespół ręką-śpiącego to słonkowo części, charakterystyczny zespół, który objawia się reakcją toksyczną skóry)
 przebarwienia słuzki jamy ustnej
 odcienienie gruczołu
 azoospermia (brak plemników w nasieniu)
 niedokrwistość (zmniejszona liczba czerwonych komórek krwi)
 kłucie lub pieczenie w miejscu podania wskazujące na wynaczynienie
 Wynaczynienie może przekształcić do nieuszkodzonej obrzęk komórek tkanki, co może wymagać wykonania zabiegu chirurgicznego.
 uszkodzenie wątroby
 przemieszanie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych
 astenia (utrata lub brak energii, osłabienie, niemoc)
 nadwrażliwość na światło słoneczne

Inne działania niepożądane leku Doxorubicinum Accord może powodować czerwone zabarwienie moczu, utrzymujące się przez 1-2 dni po podaniu. Takie objawy nie powinny być powodem do niepokoju.

Zgłaszanie działań niepożądanych
 Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulocie, należy powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych i Produktów Biologicznych
 Al. Jerozolimskie 181C, 02-223 Warszawa
 tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Doxorubicinum Accord

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niedoświadczonym dla dzieci. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na folce lub tekturowym pudełku po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
 Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać folkę w tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.
 Nie stosować tego leku w przypadku zaobserwowania, że roztwór nie jest przezroczysty, zawierający woiny od cząstek stałych.
 Wyłącznie do jednorazowego użycia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapisać farmaceutę, jak usunąć lek, którego się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Należy przestrzegać

instrukcji dotyczących przygotowywania i stosowania leków cytotoksycznych.
 Folki nieotwarł: 18 miesięcy
 Folki otwarte: Produkt należy użyć bezpośrednio po otwarciu folki.
 Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przygotowanego w zabezpieczonych przed światłem pojemnikach szklanych przez okres do 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez okres do 7 dni w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań i glukozy do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli lek nie jest użyty od razu odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu spoczywa na użytkowniku. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Doxorubicinum Accord
 Substancją czynną leku jest chlorowodorek doxorubicyny.
 Każdą mi preparatu zawiera 2 mg chlorowodoru doxorubicyny.
 Każde folki o pojemności 5 ml zawiera 10 mg chlorowodoru doxorubicyny.
 Każde folki o pojemności 10 ml zawiera 20 mg chlorowodoru doxorubicyny.
 Każde folki o pojemności 25 ml zawiera 50 mg chlorowodoru doxorubicyny.
 Każde folki o pojemności 50 ml zawiera 100 mg chlorowodoru doxorubicyny.
 Ponadto lek zawiera sodu chlorek, kwas solny (do uzyskania odpowiedniego poziomu pH) i woda do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny
 Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Tolkowa 7, 02-677 Warszawa
 Wytwórca/importer
 Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice

Wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
 Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
 Podmiot odpowiedzialny
 Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Tolkowa 7, 02-677 Warszawa
 Wytwórca/importer
 Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Kraj	Nazwa własna
Wielka Brytania	Doxorubicin 2 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Austria	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Belgia	Doxorubicin Accord Healthcare 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion / concentraat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bulgaria	Доксирубицин Акорд 2 mg/ml концентрат за инфузиони разтвори
Niemcy	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dania	Doxorubicin Accord
Estonia	Doxorubicin Accord 2 mg/ml
Hiszpania	Doxorubicin Accord 2 mg/ml concentrato para solución para perfusión
Finlandia	Doxorubicin Accord 2 mg/ml infusiokeuhkontrakti, liuosvaarenkoncentraat til infusiovätskettä, lösning
Węgry	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Irlandia	Doxorubicin 2 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Włochy	Doxorubicina AHCL
Litwa	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentratas infuzijam tirpalui
Łotwa	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrats infūzijas šķīduma pagatavošanai
Holandia	Doxorubicin Accord 2 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie
Norwegia	Doxorubicin Accord 2 mg/ml konsentrat til infusjonsveie
Polonia	Doxorubicinum Accord
Portugalia	Doxorubicin Accord 2 mg/ml concentrat pentru solutie perfuzabila
Rumunia	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrat til infusivätskettä, lösning
Szwecja	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrat til infusivätskettä, lösning
Słowenia	Doxorubicin Accord 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Data ostatniej aktualizacji ulotki: marzec 2019

Stężenie bilirubiny w surowicy

20-50 mikromoli
 > 50 mikromoli
 Doxorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) należy podać jedynie 75% planowanej dawki.

W celu uniknięcia kardiomiopatii, zaleca się, aby otrzymana w ciągu życia całkowita, skumulowana dawka doxorubicyny (w tym leków pochodnych, takich jak daktinorubina) nie przekroczyła 450-550 mg/m² powierzchni ciała. U pacjentów z chorobą serca jednocześnie poddanych napromienianiu śródpiersia i (lub) mięśnia sercowego, leczonych wcześniej środkami alkilującymi i u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (nadciśnienie tętnicze od ponad 5 lat, z wcześniejszym uszkodzeniem naczyń wieńcowych, zastawek lub mięśnia sercowego, w wieku powyżej 70 lat), nie powinno się przekraczać maksymalnej dawki skumulowanej 400 mg/m². U tych pacjentów należy monitorować czynność serca (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u dzieci

Może być konieczne zmniejszenie dawki u dzieci. Należy zapoznać się z protokołami leczenia i specjalistycznym piśmiennictwem.

Pacjenci otyli

U pacjentów otyłych konieczne może być rozważenie zmniejszenia dawki pozostałowej lub wydłużenie odstępu między dawkami (patrz punkt 4.4).

Nieścisłości farmaceutyczne

Doktorscy nie należy mieszać z heparyną, ze względu na możliwość wytrącenia osadu, ani z 5-fluorouracylem, z uwagi na niebezpieczną degradację. Należy unikać długotrwałego kontaktu z jękanolowym roztworem o pH zasadowym, ponieważ skutkiem tego jest hydrolyza leku.

Przygotowanie roztworu do wlewu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przygotowanego w zabezpieczonych przed światłem pojemnikach szklanych przez okres do 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez okres do 7 dni w temperaturze 25°C po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań i glukozy do wstrzykiwań.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli lek nie jest użyty od razu za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu odpowiada użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

Usuwanie pozostałości leku

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi, z uwzględnieniem obecnych przepisów dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Okres ważności i przechowywania

Folki nieotwarł: 18 miesięcy
 Folki otwarte: Produkt należy użyć bezpośrednio po otwarciu folki.
 Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
 Przechowywać folkę w opakowaniu zewnętrzny w celu ochrony przed światłem.

KOPIJA BIRMA
 Gajnowo H.



89597
10 104 1 65506

