

54

ДОКСУТЕК 50 / ДОКСУТЕК 100

Розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18409/02/02
UA/18409/02/02

від 20.11.2020

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ТОВ «О2 ФАРМА»



Для використання кваліфікованим онкологом чи в лабораторії чи в стаціонарі
Логотип виробника**ДОКСОРУБІЦИНУ ГІДРОХЛОРИД**
для ін'єкцій USPдля внутрішньовенного введення
після розведенняМЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECN

Невідкладна допомога за новим стандартом

ДОКСУТЕК (DOXUTEC)

10 мг/5 мл, 50мг/25 мл та 100мг/50 мл

ПОПЕРЕДЖЕННЯ:

Сильний місцевий некроз тканин відбудеться, якщо під час введення буде екстравазація. Токсичні ураження міокарда, що проявляються у найважчій формі, потенційно смертельною застійною серцевою недостатністю, можуть виникати або під час терапії, або через місяці чи роки після припинення терапії. Ризик розвитку ХСН швидко зростає із збільшенням загальних кумулятивних доз Доксорубіцину, що перевищують 450 мг/м². Ця токсичність може проявлятися при менших кумулятивних дозах у пацієнтів із попереднім опроміненням середостіння або одночасною терапією циклофосфамідом або з наявними захворюваннями серця. Діти мають підвищений ризик розвитку відстроченої кардіотоксичності. Дозування слід зменшити пацієнтам із порушеннями функції печінки. Може виникнути сильна мієлосупресія. Доксорубіцин слід вводити лише під наглядом лікаря, який має досвід використання хіміотерапевтичних засобів для лікування раку.

СКЛАД:

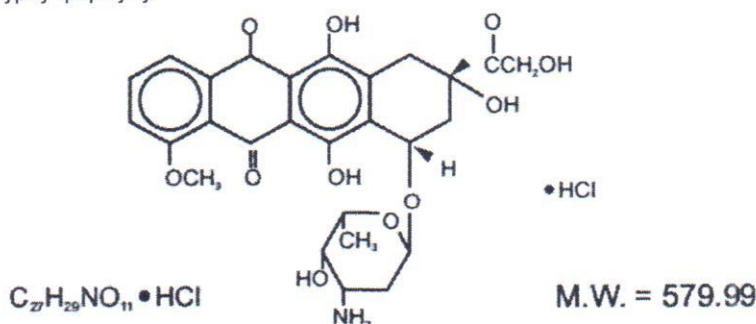
Кожен мл містить:

Доксорубіцину гідрохлорид USP	2 мг
Натрію хлориду USP	9 мг
Натрію ацетон бисульфит	2мг
Лимонна кислота USP	для регулювання pH
Вода для ін'єкцій USP	в достатній кількості

ОПИС:

ДОКСУТЕК (Доксорубіцину гідрохлорид ля ін'єкцій USP) - цитотоксичний антрацикліновий антибіотик, виділений із культури *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, це неспецифічний протипухлинний засіб у фазі клітинного циклу, що використовується для лікування різноманітних твердих та гематогенних пухлин. **ДОКСУТЕК** - це прозорий розчин червоного кольору. Хімічна назва Доксорубіцину гідрохлорид - (8S, 10S)-10-((3-Аміно -2, 3, 6-тридезоксис-*L*-ліксо-гексопіранозил) -окси) -8-гліколоіл- 7,8,9,10, тетрагідро-6, 8, 11-тригідрокси-1-метокси-5, 12 нафтацендіону гідрохлорид. Він має молекулярну формулу C₂₇H₂₉NOH₁₁ HCl та молекулярну масу 579,99.

Доксорубіцин має таку структурну формулу:

**КЛІНІЧНІ І ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:**

Фармакологічна дія Доксорубіцину подібна до сполук, що належать до антрациклінів та антрацендіонів. Комплекси Доксорубіцину з ДНК здійснюють інтеркаляцію між парами основ ДНК, змушуючи спіраль змінювати свою форму. Ця зміна конформації перешкоджає його взаємодії з топоізомеразою II, ферментом, відповідальним за відновлення дефектних ділянок ДНК, в результаті чого Доксорубіцин призводить до розвитку розривів ланцюгів. Інтеркалізація також заважає подовженню ланцюгу. Доксорубіцин також спричинює утворення вільних радикалів, які пошкоджують клітинні мембрани та різні елементи клітини, що в кінцевому підсумку призводить до загибелі клітин. Сумарний ефект цих механізмів - порушення функцій нуклеїнових кислот та загибель клітин. Індуковане Доксорубіцином утворення вільних радикалів також сприяє його кардіотоксичності. Після внутрішньовенного введення Доксорубіцин широко розподіляється в плазмі та тканинах і має об'єм розподілу 25 л/кг. Зв'язування Доксорубіцину з білками плазми становить 79-85%. Вже через 30 сек. після внутрішньовенного введення Доксорубіцин присутній у печінці, легенях, серці та нирках. Доксорубіцин присутній у грудному молоці, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не досягає вимірюваної концентрації в лікворі. Концентрація Доксорубіцину та його метаболітів (доксорубіцинол) у плазмі крові трифазно знижується. На першій фазі він швидко метаболізується імовірно завдяки ефекту першого проходження через печінку. Початковий період напіввиведення Доксорубіцину 10 хв. супроводжується вторинним періодом напіввиведення 1-3 години. Кінцевий період напіввиведення 30-40 годин становить понад 70% від загальної AUC препарату для Доксорубіцину. Близько 40-50% Доксорубіцину та його активних метаболітів виводиться головним чином із жовчю та 5-10% із сечею. Більшість препарату, що виділяється протягом перших 24-48 годин після ін'єкції, - це Доксорубіцин або доксорубіцинол, тоді як через 48 годин основними є сульфати та глюконіди.



ПОКАЗАННЯ:

Доксорубіцин застосовується для регресії при дисемінованих неопластичних станах, таких як гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, пухлина Вільмса, нейробластома, саркома м'яких тканин і кісток, карцинома молочної залози, карцинома яєчників, перехідно-клітинна карцинома сечового міхура, карцинома щитовидної залози, карцинома шлунка, хвороба Ходжкіна, злоякісна лімфома та бронхогенна карцинома, при яких дрібноклітинний гістологічний тип є найбільш чутливим у порівнянні з іншими клітинними типами.

РЕКОМЕНДОВАНЕ ДОЗУВАННЯ:

Загальна схема дозування становить 60-75 мг/м² у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції, що вводиться кожні 3 тижні. Альтернативний режим дозування, який, як повідомляється, призводить до зниження частоти застійної серцевої недостатності - це тижнева доза 20 мг/м². Інша доза 20-30 мг/м² дається щодня протягом 3 дні і повторюється кожні 3-4 тижні. Менші дози слід призначати пацієнтам з неадекватними запасами кісткового мозку у старшому віці, або при попередній терапії чи при неопластичній інфільтрації кісткового мозку. У поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами найбільш часто застосовувана доза Доксорубіцину становить від 40 до 60 мг/м² у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції кожні 21-28 днів. Дозу **ДОКСУТЕК** слід зменшити у разі гіпербілірубінемії, як показано нижче:

БІЛІРУБІН	ЗНИЖЕННЯ ДОЗИ
Концентрація (ml/dL)	(%)
1,2 - 3,0	50
3,1 - 5,0	75

Кумулятивна доза **ДОКСУТЕК** при внутрішньовенному введенні не має перевищувати 550 мг/м². Пацієнтам, які проходили променеву терапію грудної клітини або отримували інші кардіотоксичні препарати, рекомендовано обмежити дозу препарату приблизно до 450 мг/м².

СПОСІБ ВВЕДЕННЯ:

ДОКСУТЕК доступний, як готовий до використання розчин. При внутрішньовенному введенні екстравазація доксорубіцину може відбуватися з супроводжуючим печучим або щиплячим відчуттям або без нього, навіть якщо кров добре повертається при аспірації інфузійної голки. Якщо помічені будь-які ознаки або симптоми екстравазації, ін'єкцію або інфузію слід негайно припинити та розпочати на іншій вені.

Доксорубіцин для ін'єкцій після того, як дістати холодильник слід залишити при температурі навколишнього середовища та дати нагрітися до кімнатної температури перед тим, як почати розведення. Рекоменується, щоб **ДОКСУТЕК** повільно вводився в трубки після запуску внутрішньовенної інфузії 0,9% хлориду натрію для ін'єкцій або 5% декстрази для ін'єкцій. Трубку слід прикріпити до голки-метелика, введеній бажано у велику вену. Швидкість введення залежить від розміру вени та дозування. Дозу не слід вводити менше 3-5 хвилин. Місцеві еритематозні плями вздовж вени, а також гіперемія обличчя можуть свідчити про занадто швидке введення. Відчуття печіння або пощипування може свідчити про перивенну інфільтрацію, отже, інфузію слід негайно припинити та розпочати в іншій вені. При використанні в комбінації з іншими хіміотерапевтичними протипухлинними засобами препарат не можна змішувати, використовуючи один і той же шприц.

ПОВЕДЖЕННЯ ТА УТИЛІЗАЦІЯ:

Доксорубіцин є потужним хіміотерапевтичним протипухлинним агентом. Під час приготування та введення препарату рекомендується використовувати окуляри, рукавички та захисні халати. Особам, які здійснюють догляд за дітьми, які отримують Доксорубіцин, рекомендовано вживати запобіжних заходів (наприклад, носити латексні рукавички), щоб запобігти контакту з сечею пацієнта та іншими рідинами організму щонайменше 5 днів після кожного лікування. Слід враховувати всі стандартні операційні процедури, які застосовуються для належного поводження з протипухлинними засобами. Доксорубіцином повинні займатися лише особи, які знають стандартну практику поводження та утилізації протипухлинних засобів.

У випадку, якщо Доксорубіцин потрапляє на шкіру, ретельно промити шкіру водою з милом. Якщо Доксорубіцин потрапляє на слизові оболонки, промийте їх великою кількістю води. Рекоменується використовувати 5% розчин гіпохлориту натрію або 10% розчин гідроксиду натрію, як нейтралізуючий засіб у разі, якщо препарат розлився або протікає.

ПРОТИПОКАЗАННЯ:

Терапія Доксорубіцином протипоказана пацієнтам, які:

- проходили попереднє лікування повними кумулятивними дозами Доксорубіцину, Даунорубіцину, Ідарубіцину та/або інших антрациклінів та антраценів.
- мають помітну мієосупресію, спричинену попереднім лікуванням іншою хіміотерапією або радіотерапією.
- мають важкі серцево-судинні захворювання, нестабільні стани, включаючи гіпертонію, стенокардію та аритмію; а також пацієнти з гіпербілірубінемією.
- мають гіперчутливість до доксорубіцину.
- вагітні або годують груддю.

Застосування під час вагітності

Категорія вагітності D. Безпечне використання Доксорубіцину під час вагітності не встановлено. Доксорубіцин є ембріотоксичним та тератогенним для щурів та ембріотоксичним та абортивним для кроликів. Слід застосовувати під час вагітності лише в тому випадку, якщо потенційна користь перевищує потенційну токсичність для плода.

Застосування під час годування груддю

Дані вказують на те, що Доксорубіцин проникає в молоко, досягаючи концентрацій, які часто перевищують концентрації в плазмі. Тому рекомендується припинити годування, поки пацієнт перебуває на терапії Доксорубіцином.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАМИ:

Доксорубіцин та його активний метаболіт доксорубіцинол можуть бути збільшені при одночасному застосуванні з Паклітакселом. Дослідження показали, що первинне введення Паклітакселу, влитого протягом 24 годин, з подальшим 48-

годинним вливанням Доксорубіцину призвело до значного зниження кліренсу Доксорубіцину та більш посиленої нейтропенії та стоматиту, ніж зворотна послідовність введення. Посилення нейтропенії та тромбоцитопенії, спричинених доксорубіцином, спостерігалось при одночасному внутрішньовенному введенні прогестерону (до 10 г протягом 24 годин) одночасно з внутрішньовенним введенням Доксорубіцину (болюс 60 мг/м²) пацієнтам із злоякісними новоутвореннями. Застосування Доксорубіцину та цисплатину одночасно з внутрішньовенним введенням фенітоїну, показало, що рівні фенітоїну знижуються через збільшення обміну фосфенітоїну.

Повідомлялося про лікарську взаємодію Доксорубіцину з Фенобарбіталом, Карбамазепіном, Ставудином та іншими аналогами нуклеозидів. Доксорубіцин не слід змішувати з Гепарином. Одночасний прийом Стрептозоцину та Доксорубіцину спричиняє значну лейкопенію та тромбоцитопенію. Одночасне введення Антрациклінів та Трастузумабу збільшує частоту та тяжкість серцевої дисфункції.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ/НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ:

Мієлосупресія

Його інгібуючий вплив на кровотворну функцію кісткового мозку проявляється, як зниження тромбоцитів і лейкоцитів. Лейкопенія максимально через 10-15 днів прийому, відновлення показників крові відбувається до 21 дня після введення дози.

Кардіотоксичність:

Кардіотоксичність, що проявляється Доксорубіцином та іншими антрациклінами, унікальна з точки зору своєї патології та механізму. У окремих пацієнтів кардіотоксичність може розвинути, поки пухлина пацієнта все ще реагує на препарат, крім того, існують окремі протоколи, в яких кардіотоксичність, як повідомляється, є загальною проблемою. Діти більш схильні до кардіотоксичності цього препарату.

Кардіотоксичність Доксорубіцину може бути представлена трьома способами:

Гострий ефект: Доксорубіцин може спричинити передсердні та шлуночкові порушення ритму, які, як правило, мають незначне клінічне значення за відсутності основного захворювання серця. Це відбувається переважно під час та незабаром (протягом декількох годин) після введення.

Підгострі ефекти: вони спостерігаються протягом декількох днів або тижнів після введення, вони рідкісні і складаються з токсичного міокардиту або синдрому перикардиту-міокардиту (тахікардія, серцева недостатність та перикардит).

Хронічні ефекти: вони виникають протягом декількох тижнів або місяців після введення і складаються з пошкодження клітин міокарда кумулятивного характеру, що в кінцевому підсумку може завершитися застійною серцевою недостатністю. Хронічна токсичність набуває форми кардіоміопатії, яка може призвести до незворотної та, в кінцевому рахунку, летальної серцевої недостатності. Розвиток кардіоміопатії пов'язаний із кумулятивною дозою препарату, а при загальній дозі Доксорубіцину понад 550 мг/м² частота явної серцевої недостатності сягає 10%.

Дерматологічні реакції:

У більшості випадків спостерігається зворотня повна алопеція та почервоніння обличчя при швидкому введенні. Повідомлялося про гіперпігментацію нігтьових пластин та шкірних складок, переважно у дітей.

Порушення з боку системи травлення

Гостра нудота та блювота трапляються часто і можуть бути важкими. Це може полегшити протиблювотна терапія. Мукозит (стоматит та езофагіт) може виникнути через 5-10 днів після прийому. Ефект може бути серйозним, що призводить до виразки, і є місцем виникнення важких інфекцій. Схема прийому дози, що включає введення доксорубіцину протягом трьох послідовних днів, призводить до більшої частоти та тяжкості мукозиту. Іноді повідомляється про випадки анорексії та діареї.

Порушення з боку нирок та метаболічні побічні ефекти:

Доксорубіцинтерапія викликає червоне забарвлення сечі протягом 1-2 днів та гіперурикемію в періоди активного лізису клітин.

Порушення з боку судинної системи:

Повідомлялося про фебосклероз, особливо коли використовуються малі вени або одна вена використовується для повторного введення. Може почервоніти обличчя, якщо ін'єкцію вводили занадто швидко.

Місцева запальна реакція в раніше опромінених областях:

У деяких клінічних дослідженнях Доксорубіцину відзначалася така реакція, оскільки багато досліджуваних пацієнтів мали попереднє опромінення при новоутворенні. Зазвичай така реакція спостерігається через 4-7 днів після ін'єкції Доксорубіцину. Місцева терапія кортикостероїдами та охолодження найкраще полегшили її протікання.

Місцеві реакції:

Важкий целюліт, везикація та некроз тканин може виникнути, доксорубіцин екстравазується під час введення. Потенціал екстравазації збільшується із збільшенням кількості щотижневої терапії з розділеними дозами, що проводиться через периферичні вени, та безперервних інфузій, що вводяться через підшкірні порти та зовнішні насоси. Тунельні катетери слід застосовувати, коли це можливо, для довготривалих інфузій або у разі графіку частих введень.

Гіперчутливість:

Зрідка повідомляється про лихоманку, озноб та кропив'янку. Також може спостерігатися анафілаксія.

Інше:

Кон'юнктивіт і слезотеча трапляються рідко.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ:

Оскільки, ДОКСУТЕК є цитотоксичним протипухлинним препаратом, слід дотримуватися процедур належного поводження та утилізації таких препаратів.

Необхідно вжити спеціальних запобіжних заходів, щоб запобігти серцевій токсичності, що проявляється препаратом. Загальна кумулятивна доза Доксорубіцину повинна бути обмежена до 550 мг/м² з періодичними графіками. Гіпертонія та будь-яке серйозне раніше існує серцеве захворювання також збільшують ризик розвитку з опромінення серця також підвищує чутливість серця до антрациклінів, оскільки ризик розвитку серцевої токсичності від Доксорубіцину є функцією переходу пікового рівня препарату від болюсного введення препарату до щотижневого введення або тривалої інфузії призводить до значного зменшення частоти серцевої токсичності. Загальна доза Доксорубіцину, введена окремому пацієнту, повинна враховувати попередню або супутню терапію спорідненими компонентами.

Застійна серцева недостатність/кардіоміопатія може спостерігатися через кілька тижнів, місяців, навіть років після припинення терапії Доксорубіцином. Ранній клінічний діагноз індукованої ліками серцевої недостатності являється важливим для успішного лікування за допомогою наперстянки, діуретиків, дієти з низьким вмістом солі та постільного режиму.

Потрібен постійний гематологічний моніторинг, оскільки існує висока частота депресії кісткового мозку; при рекомендованому режимі дозування лейкопенія, як правило, є тимчасовою і проходить до 21-го дня. Кількість лейкоцитів може знизитися до 1000 клітин/мм³ із рекомендованими дозами Доксорубіцину. Також слід контролювати кількість еритроцитів і тромбоцитів. Ступінь мієлосупресії визначає зменшення дози, призупинення або відтермінування терапії.

Доксорубіцин може посилити токсичність інших протипухлинних методів лікування. Повідомляється, що токсичність, спричинена радіацією, на міокард, слизові оболонки, шкіру та печінку збільшується при застосуванні Доксорубіцину.

Токсичність до рекомендованих доз Доксорубіцину посилюється порушенням функції печінки, тому перед індивідуальним введенням рекомендується оцінити печінкову функцію.

При внутрішньовенному введенні Доксорубіцину, якщо відбувається екстравазація (з супроводжуючим відчуттям печіння або пощипування), ін'єкцію або інфузію слід негайно припинити та розпочати в іншій вені.

Доксорубіцин надає сечі червоного кольору протягом 1-2 днів після прийому, і пацієнтам слід повідомляти, очікувати цього під час активної терапії.

Доксорубіцин не слід змішувати з Гепарином або Флуороурацилом, оскільки повідомляється, що ці препарати є несумісними настільки, що може утворитися осад.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ:

Гостре передозування Доксорубіцином посилює токсичну дію мукозиту, лейкопенії та тромбоцитопенії. Лікування гострого передозування включає лікування пацієнта з тяжкою мієлосупресією госпіталізацією, антибіотиками, переливанням гранулоцитів та симптоматичним лікуванням мукозиту.

ЗБЕРІГАННЯ:

Зберігати в холодильнику (від 2° до 8°). Не заморожувати. Зберігати в захищеному від світла місці.

ФОРМА ВИПУСКУ:

ДОКСУТЕК 10: 10 мг/5 мл Доксорубіцину гідрохлориду USP у флаконі з інструкцією.

ДОКСУТЕК 50: 50 мг/25 мл Доксорубіцину гідрохлориду USP у флаконі з інструкцією.

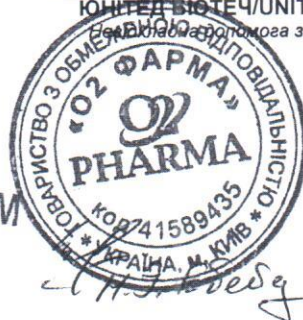
ДОКСУТЕК 100: 100 мг/50 мл Доксорубіцину гідрохлориду USP у флаконі з інструкцією.

Вироблено в Індії:

ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД
Багбанія, Бадді-Налагарх роад,
округ Солан (ХП) -174 101

Логотип виробника
МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Будь-яка лабораторія допомога за новим стандартом

ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ



ЕВА-01-02

ДОКСУТЕК 50 / ДОКСУТЕК 100

Розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18409/02/01UA/18409/02/02від до.п. до.до

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.

Заявник: ТОВ «О2 ФАРМА»



/ Н. С. Федос

Conjunctivitis and lacrimation occur rarely.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

Since DOXUTEC is a cytotoxic anticancer drug, procedures for proper handling and disposal of such drugs should be followed. Special precautions must be taken to prevent cardiac toxicity exhibited by the drug. The total cumulative dosage of doxorubicin should be limited to 550 mg/m² with intermittent schedules. Hypertension and any significant preexisting cardiac disease also increase the risk that a patient will develop clinically apparent cardiac disease at a lower accumulative dose. Cardiac radiation exposure also increases the sensitivity of the heart to anthracyclines since the risk of developing cardiac toxicity from doxorubicin is a function of peak drug level shifting from bolus drug administration level to weekly dosing or prolonged infusion results in significant reduction in the incidence of cardiac toxicity. The total dose of doxorubicin administered to the individual patient should take into account previous or concomitant therapy with related compounds.

Congestive heart failure/cardiomyopathy may be encountered several weeks, months even years after discontinuation of doxorubicin therapy. An early clinical diagnosis of drug induced heart failure appears to be essential for successful treatment with digoxin, diuretics, low salt diet and bed rest.

Continuous hematologic monitoring is required, as there is high incidence of bone marrow depression. With the recommended dosage schedule leukopenia is usually transient and recovers by 21st day. WBC counts may fall as low as 1000 cells/mm³ with the recommended doses of Doxorubicin. RBC and platelets counts should also be monitored. The extent of myelosuppression determines the dose reduction, suspension or delay of therapy.

Doxorubicin may potentiate the toxicity of other anticancer therapies. Radiation induced toxicity to the myocardium, mucosae, skin and liver has been reported to be increased by the administration of doxorubicin.

Toxicity to recommended doses of doxorubicin is enhanced by hepatic impairment therefore prior to individual dosing, evaluation of hepatic function is recommended.

On intravenous administration of doxorubicin, if extravasation occurs (with or without an accompanying stinging or burning sensation), injection or infusion should be immediately terminated and restarted in another vein.

Doxorubicin imparts a red coloration to the urine for 1-2 days after administration and patients should be advised to expect this during active therapy.

Doxorubicin should not be mixed with heparin or fluorouracil since it has been reported that these drugs are incompatible to the extent that a precipitate may form.

OVERDOSE AND TREATMENT:

Acute overdose with doxorubicin enhances the toxic effects of mucositis, leukopenia and thrombocytopenia. Treatment of acute overdose consists of treatment of severely myelosuppressed patient with hospitalization, antibiotics, and granulocyte transfusion and symptomatic treatment of mucositis.

STORAGE:

Store in refrigerator (2° to 8°). Do not freeze. Store protected from light.

PRESENTATION:

DOXUTEC 10: Containing 10mg/5ml Doxorubicin Hydrochloride USP in a vial with package insert.

DOXUTEC 50: Containing 50mg/25ml Doxorubicin Hydrochloride USP in a vial with package insert.

DOXUTEC 100: Containing 100mg/50ml Doxorubicin Hydrochloride USP in a vial with package insert.

Mfd. in India by :

UNITED BIOTECH (P) LIMITED

Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,

Dist. Solan (HP) - 174 101



EBa01-02

Handwritten signature: V. E. E. E. E.

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory only

Rx Doxorubicin Hydrochloride Injection USP
FOR I.V. INFUSION AFTER DILUTION.
DOXUTEC 10mg/5ml, 50mg/25ml & 100mg/50ml

WARNING:

Severe local tissue necrosis will occur if there is extravasation during administration. Myocardial toxicity manifested in its most severe form by potentially fatal congestive heart failure may occur either during therapy or months to years after termination of therapy. The risk of developing CHF increases rapidly with increasing total cumulative doses of doxorubicin in excess of 450 mg/m². This toxicity may occur at lower cumulative doses in patients with prior mediastinal irradiation or on concurrent cyclophosphamide therapy or with pre-existing heart disease. Pediatric patients are at increased risk for developing delayed cardiotoxicity. Dosage should be reduced in patients with impaired hepatic function. Severe myelosuppression may occur. Doxorubicin should be administered only under the supervision of a physician who is experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents.

COMPOSITION

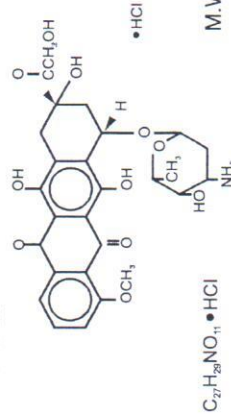
Each ml contains:

Doxorubicin Hydrochloride USP	2 mg
Sodium Chloride USP	9 mg
Sodium Acetone Bisulfite	2mg
Citric Acid USP	to adjust pH
Water for Injections USP	q.s.

DESCRIPTION:

DOXUTEC (Doxorubicin Hydrochloride Injection USP) is a cytotoxic anthracycline antibiotic isolated from the culture of *Streptomyces peucetius* var. caesius, it is a cell cycle-phase nonspecific antineoplastic agent used to treat a variety of solid and hematogenous tumors. **DOXUTEC** is a clear, red solution. The chemical name of Doxorubicin Hydrochloride is (8S, 10S)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoxy-L-lyxo-hexopyranosyl)-oxy]-8-glycolyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthoquinone hydrochloride. It has a molecular formula of C₂₇H₃₉NO₁₁·HCl and molecular weight 579.99.

Doxorubicin has the following structural formula:



CLINICAL PHARMACOLOGY:

Doxorubicin pharmacologic actions are similar to the compounds belonging to anthracyclines and anthracenediones. Doxorubicin complexes with DNA by intercalating between DNA base pairs, causing the helix to change its shape. This change in conformation interferes with its interaction with topoisomerase II, an enzyme responsible for repairing faulty sections of DNA, as a result of which doxorubicin causes strand breaks to develop. Intercalation also interferes with strand elongation. Doxorubicin also causes free radical formation, which are damaging to cell membranes and to various elements of the cell, eventually leading to cell death. The net effect of these mechanisms is impaired nucleic acid functions and cell death. Doxorubicin induced free radical formation also contributes to its cardiotoxicity. Following I.V. administration, doxorubicin is widely distributed in plasma and tissues and has a volume of distribution of 25 L/kg. Plasma protein binding of Doxorubicin is 79-85%. As early as 30 sec. after I.V. administration, Doxorubicin is present in the liver, lungs, heart and kidneys. Doxorubicin is present in breast milk, but does not cross the blood brain barrier or achieve a measurable concentration in the CSF. Plasma concentration of Doxorubicin and its metabolites (doxorubicinol) decline in a biphasic manner. In the first phase, it is rapidly metabolized presumably by a first pass effect through the liver. An initial Doxorubicin half-life of 10 min. is followed a secondary half-life of 1-3 hrs. The terminal half-life of 30-40 hrs account for over 70% of the total drug AUC for Doxorubicin. About 40-50% of doxorubicin and its active metabolites are excreted primarily in bile, and 5-10% in urine. The majority of the drug excreted during the first 24-48 hrs after injection appears as Doxorubicin or Doxorubicinol while after 48 hrs, the principal species are sulphates and glucuronides.

INDICATIONS:

Doxorubicin is used to produce regression in disseminated neoplastic conditions such as acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, Wilms' tumor, neuroblastoma, soft tissue and bone sarcomas, breast carcinoma, ovarian carcinoma, transitional cell bladder carcinoma, thyroid carcinoma, gastric carcinoma, Hodgkin's disease, malignant lymphoma and bronchogenic carcinoma in which the small cell histologic type is the most responsive compared to other cell types.

RECOMMENDED DOSAGE:

The common dosage schedule is 60-75 mg/m² as a single intravenous injection administered every 3 weeks. An alternative dosage schedule which has been reported to produce a lower incidence of congestive heart failure is a weekly dose of 20 mg/m². Another dose of 20-30 mg/m² given daily for 3 days, repeated every 3-4 weeks has also been used. The lower dosage should be given to patients with inadequate marrow reserves due to old age, or prior therapy, or neoplastic marrow infiltration. In combination with other chemotherapy drugs, the most commonly used dosage of doxorubicin is 40 to 60 mg/m² given as a single intravenous injection every 21 to 28 days. **DOXUTEC** dose should be reduced in case of hyperbilirubinemia as follows:

PLASMA BILIRUBIN	DOSAGE REDUCTION
Concentration (mg/dL)	(%)
1.2 - 3.0	50
3.1 - 5.0	75

The cumulative dose of **DOXUTEC** by I.V. administration should not exceed 550 mg/m². In patients who have received radiotherapy to the chest, or other cardiotoxic drugs, it may be advisable to limit the total dose to about 450 mg/m².

MODE OF ADMINISTRATION:

DOXUTEC is available as ready to use solution. On I.V. administration of doxorubicin, extravasation may occur with or without an accompanying stinging or burning sensation, even if blood returns well on aspiration of the infusion needle. If any signs or symptoms of extravasation is noticed, the injection or infusion should be immediately terminated and restarted in another vein.

Doxorubicin injection taken out from refrigerator should be kept at ambient temperature and allowed to attain the room temperature before withdrawing for dilution. It is recommended that **DOXUTEC** be slowly administered into the tubing of a freely running I.V. infusion of 0.9% Sodium Chloride injection or 5% Dextrose injection. The tubing should be attached to a butterfly needle inserted preferably in to a large vein. The rate of administration is dependent on the size of the vein and the dosage. The dose should not be administered in less than 3-5 minutes. Local erythematous streaking along the vein as well as facial flushing may be indicative of too rapid administration. A burning or stinging sensation may be indicative of perivenous infiltration and the infusion should be immediately terminated and restarted in another vein. When used in combination with other chemotherapeutic anti-neoplastic agents, it must not be mixed using the same syringe.

HANDLING AND DISPOSAL:

Doxorubicin is a potent chemotherapeutic anti-cancer agent. The use of goggles, gloves and protective gowns is recommended during preparation and administration of the drug. Caregivers of pediatric patients receiving doxorubicin should be counseled to take precautions (such as wearing latex gloves) to prevent contact with the patient's urine and other body fluids for at least 5 days after each treatment. All standard operating procedures applicable for proper handling of anticancer agents should be considered. Doxorubicin should be handled only by persons conversant with standard practices of handling and disposal of anticancer agents.

In case, doxorubicin comes in contact with skin, wash the skin thoroughly with soap and water. If, doxorubicin comes in contact with mucous membranes, flush with copious volume of water. Use of 5% sodium hypochlorite or 10% sodium hydroxide solution is recommended as neutralizing agent in cases of spills or leak of its solution.

CONTRAINDICATIONS:

Doxorubicin therapy is contraindicated in patients with:

- Previous treatment with complete cumulative doses of doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, and/or other anthracyclines and anthracenes.
- Marked myelosuppression caused by previous treatment with other chemotherapy or radiotherapy.
- Severe cardiovascular diseases, unstable conditions including hypertension, angina and arrhythmias; and in patients with hyperbilirubinemia.
- Known hypersensitivity to doxorubicin.
- Pregnancy and breast feeding.

Usage in Pregnancy

Pregnancy category D. Safe use of doxorubicin in pregnancy has not been established. Doxorubicin is embryotoxic and teratogenic in raising embryotoxic and abortifacient in rabbits. Therefore, the benefits to pregnant women should be carefully weighed against the potential to harm the foetus.

Usage in Lactation

Data indicate that Doxorubicin is distributed into milk, achieving concentrations that often exceed those in plasma. It is therefore recommended that nursing be discontinued while the patient is on Doxorubicin therapy.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES:

Doxorubicin and its active metabolite, doxorubicinol may be increased when co-administered with plicaxel. Studies have indicated that the initial administration of plicaxel infused over 24 hours, followed by a 48-hour infusion of doxorubicin resulted in a significant decrease in doxorubicin clearance and more enhanced neutropenia and stomatitis than the reverse sequence of administration. Increased doxorubicin-induced neutropenia and thrombocytopenia have been observed when intravenous progesterone (up to 10 g over 24 hours) was administered concurrently with intravenous doxorubicin (60 mg/m² bolus) to patients with advanced malignancies. Doxorubicin and cisplatin used concurrently with intravenous phenytoin showed that Phenytoin levels are decreased due to increased fosphenytoin metabolism.

Drug interaction of doxorubicin with Phenobarbital, Carbamazepine, stavudine and other nucleoside analogues has been reported. Doxorubicin should not be mixed with Heparin. Concomitant administration of streptozocin and doxorubicin causes moderate leukopenia and thrombocytopenia. The concurrent administration of anthracyclines and trastuzumab increases the incidence and severity of cardiac dysfunction.

ADVERSE EFFECTS/UNDESIRABLE EFFECTS:

Myelosuppression

Its inhibitory effect on hematopoietic function of bone marrow manifests as decrease in thrombocytes and leucocytes. Leucopenia is maximum after 10-15 days of administration, recovery of blood counts occurs by day 21 after a dose.

Cardiac Toxicity:

The cardiac toxicity exhibited by Doxorubicin and other anthracyclines is unique in terms of its pathology and mechanism. In individual patients, cardiac toxicity can develop while the patient's tumor is still responsive to the drug. In addition, there are individual protocols in which cardiac toxicity has been reported to be a common problem. Children are more sensitive to cardiac toxicity of this drug.

Doxorubicin cardiotoxicity can be presented in three ways:

Acute Effects: Doxorubicin may produce atrial and ventricular dysrhythmias, which are ordinarily of little clinical significance in the absence of underlying heart disease. This occurs primarily during and shortly (within hours) after administration.

Subacute effects: These are seen within days or weeks of administration and consist of toxic myocarditis or Pericarditis-Myocarditis syndrome (tachycardia, cardiac failure and pericarditis)

Chronic effects: These occur within weeks or months after administration and consist of cumulative dose related myocardial cell damage that may ultimately culminate in congestive heart failure. The chronic toxicity takes the form of a cardiomyopathy, which may result in irreversible and ultimately fatal cardiac failure. The development of cardiomyopathy is related to cumulative dose of the drug and with a total dose of Doxorubicin in excess of 550 mg/m², the incidence of overt cardiac failure reaches 10%.

Cutaneous Adverse effects:

Reversible complete alopecia and facial flushing with rapid injection occurs in most cases. Hyperpigmentation of nail buds and dermal creases, primarily in children, have been reported.

Gastrointestinal adverse effects:

Acute nausea and vomiting occurs frequently and may be severe. This may be alleviated by antiemetic therapy. Mucoositis (stomatitis and esophagitis) may occur 5-10 days after administration. The effect may be severe leading to ulceration and represents a site of origin for severe infections. The dose regimen consisting of administration of Doxorubicin on three successive days results in greater incidence and severity of mucositis. Anorexia and diarrhoea have been occasionally reported.

Renal and Metabolic side effects:

Doxorubicin therapy produces red colouration of urine for 1-2 days and hyperuricemia during periods of active cell lysis.

Vascular side effects:

Phlebosclerosis has been reported especially when small veins are used or a single vein is used for repeated administration. Facial flushing may occur if injection is given too rapidly.

Radiation recall:

It has been noted in certain clinical studies of Doxorubicin as many of the patients studied had prior irradiation for neoplastic disease. The observed reactions occur typically 4-7 days after Doxorubicin injection. Local therapy with topical corticosteroids and cooling has given the best relief of recall reactions.

Local effects:

Severe cellulitis, vesication and tissue necrosis may occur if doxorubicin is extravasated during administration. The potential for extravasations has increased with increasing use of weekly, divided dose therapy given by peripheral vein and continuous infusions given via subcutaneous ports and central pumps. Tunnelled catheters should be employed whenever possible for long term infusions or frequent injection schedules.

Local hypersensitivity reaction:

Pruritus, urticaria and angioedema have been reported occasionally. Anaphylaxis may also occur.

