

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РУБОМИЦИН

Регистрационный номер: ЛП-003248

Торговое наименование лекарственного средства: РУБОМИЦИН

Международное непатентованное наименование: Даунорубицин (Daunorubicin)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество:

даунорубицина гидрохлорид – 21,4 мг

[в пересчете на даунорубицин] – 20,0 мг.

Описание

Пористая масса красного цвета. Гигроскопична.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик.

Код АТХ: L01DB02

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, продуцируемый *Streptomyces coeruleorubidus* subsp. *rubomycin*, с цитостатическим действием. Действует на S-фазу митоза. Блокирует матричную функцию ДНК, нарушая синтез нуклеиновых кислот.

Фармакокинетика

Обладает выраженными кумулятивными свойствами. После внутривенного введения быстро распределяется в организме, особенно в почках, селезенке, печени и сердце, в виде даунорубицина и метаболитов. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита даунорубинола. Период полувыведения в начальной фазе составляет 45 минут; в конечной фазе - для даунорубина 18,5 ч, для даунорубинола 26,7 ч. Выводится главным образом кишечником, 25 % выводится почками.

Показания к применению

Острый лимфобластный и миелоидный лейкоз; Бластный криз хронического миелолейкоза; Острый лимфобластный, миелоидный лейкоз у детей в составе комбинированной терапии; неходжкинские лимфомы; нейробластома; хориокарцинома матки.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к даунорубину или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам или антрацендионам; выраженное угнетение костного мозга; печеночная или почечная недостаточность тяжелой степени тяжести; декомпенсированные заболевания сердца; предшествующая химиотерапия другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах; беременность и период грудного вскармливания; недавно перенесенный инфаркт миокарда; тяжелые аритмии; тяжелые инфекции, в том числе недавно перенесенная ветряная оспа, опоясывающий лишай.

С осторожностью

При угнетении костномозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии, инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками); при острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса); при заболеваниях, при которых существует повышенный риск развития гиперурикемии (подагра или уратный нефролитиаз); при применении пациентами пожилого и детского возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат вводится строго внутривенно.

При выборе дозы и режима введения препарата в каждом индивидуальном случае следует пользоваться данными специальной литературы.

Обычно препарат вводится в дозе 30-60 мг/м² ежедневно в течение 3 дней или 20-40 мг/м² ежедневно в течение 5 дней каждые 3-4 недели до суммарной дозы 300 мг/м².

Максимальная суммарная доза составляет 600 мг/м².

Для пациентов, которым ранее проводилась лучевая терапия на область грудной клетки, максимальная суммарная доза составляет 450 мг/м^2 .

Для пациентов, ранее получавших доксорубицин, общая суммарная доза доксорубицина и даунорубицина не должна превышать 550 мг/м^2 .

Дети

Для детей старше 2 лет доза рассчитывается исходя из площади поверхности тела, подбирается индивидуально и зависит от клинического ответа на лечение и гематологического статуса. Для составления схем лечения необходимо использовать актуальные специализированные протоколы лечения и клинические рекомендации. Интервал между курсами 3-6 недель. Максимальная кумулятивная доза – 300 мг/м^2 .

Для детей младше 2 лет (или с площадью поверхности тела менее $0,5 \text{ м}^2$) максимальная кумулятивная доза – 10 мг/кг .

Пожилые пациенты

Даунорубицин должен применяться с осторожностью у пациентов со сниженными вследствие пожилого возраста резервами функции костного мозга. Рекомендуется уменьшение дозы до 50 %.

Количество инъекций определяется индивидуально и зависит от клинического ответа или переносимости терапии.

Пациентам с нарушением функции почек дозу уменьшают – при концентрации креатинина в сыворотке крови выше $0,3 \text{ ммоль/л}$ рекомендуется использовать половину обычной дозы.

При нарушении функции печени и концентрации билирубина в сыворотке крови $20,5\text{--}51,3 \text{ мкмоль/л}$ следует использовать $3/4$ обычной дозы, а при концентрации билирубина выше $51,3 \text{ мкмоль/л}$ – половину обычной дозы препарата.

Правила приготовления раствора для внутривенного введения

20 мг лиофилизата растворяют путем добавления к нему $10,0 \text{ мл}$ воды для инъекций соответственно. Полученные при этом растворы имеют концентрацию даунорубицина 2 мг/мл . Необходимое количество полученного раствора вводят в течение 2-3 мин в трубку системы, через которую осуществляется быстрое внутривенное вливание 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Введение путем внутривенной инфузии не рекомендуется из-за раздражающего действия на вены и риска развития тромбофлебита.

Побочное действие

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, угнетение функции костного мозга, гранулоцитопения (нейтропения), фебрильная нейтропения, в том числе с летальным исходом. Лейкопения наблюдается практически у всех пациентов. Самый низкий уровень лейкоцитов отмечается через 10-14 дней после введения препарата. Восстановление обычно происходит в течение 21 дня после введения.

Нарушения со стороны сердца: кардиомиопатия (проявляется как диспное, цианоз, отеки (периферические, сердечные), гепатомегалия, асцит, плевральный выпот и выраженная застойная сердечная недостаточность), эндомикардиальный фиброз, ишемия миокарда (стенокардия) и инфаркт миокарда, перикардит/миокардит, наджелудочковые аритмии (такие как синусовая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, антриовентрикулярная блокада).

Желудочно-кишечные нарушения: мукозит/стоматит (боль, жжение, эритема, изъязвление, кровотечения, инфицирование), эзофагит, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, колит, включая нейтропенический энтероколит (тифлит), энтероколит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: дегидратация, синдром лизиса опухоли, головная боль, боль в нижней части спины и боку, лихорадка, озноб, фульминантная гиперпирексия, при экстравазации — боль в месте введения, воспаление подкожной жировой клетчатки, некроз окружающих тканей, флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз.

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилактический шок, анафилактоидные реакции.

Инфекции и инвазии: тяжелые инфекционные заболевания, включая сепсис, септический шок и пневмонию.

Лабораторные, инструментальные данные: острая гиперурикемия, тканевая гипоксия, аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения зубцов ST-T, низковольтные QRS-комплекс, T-волна), преходящие повышания концентрации билирубина, АСТ, щелочной фосфотазы в плазме крови, аплазия.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: вторичные злокачественные новообразования, включая лейкоз.

Нарушения со стороны нервной системы: синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), в том числе с летальным исходом.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротический синдром, мочекишечная нефропатия, болезненное или затрудненное мочеиспускание, цистит, красноватая окраска мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: аменорея, азооспермия.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: алопеция (обратимая), контактный дерматит, гиперпигментация кожи и ногтей, покраснение и гиперчувствительность ранее облученных участков кожи, зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны сосудов: шок, кровотечения, «приливы».

Передозировка

Симптомы: передозировка даунорубицином может вызвать острое повреждение миокарда в течение 24 ч и тяжелую миелосупрессию в течение 10-14 дней. Развитие кардиотоксичности может отмечаться спустя несколько месяцев после передозировки антрациклинами.

Лечение: специфический антидот неизвестен. В случае ослабления функции сердца следует проконсультироваться с кардиологом и отменить препарат. В случае миелосупрессии следует начать соответствующую поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместим с винкристином, циклофосфаном, 6-меркаптопурином, преднизолоном, L-аспарагиназой, метотрексатом.

При одновременном применении с другими препаратами, влияющими на функции костного мозга, (цитостатики, сульфаниламиды, хлорамфеникол, дифенилгидантоин, производные амидопирина, антиретровирусные препараты), лучевой терапией возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.

При применении с другими цитостатическими препаратами (например, цитарабином, циклофосфамидом) возможно усиление токсичности, в особенности – миелосупрессии и токсичных проявлений в отношении ЖКТ.

Гепатотоксические препараты (в т.ч. метотрексат) увеличивают риск нарушения функции печени.

Так как даунорубин метаболизируется в печени, совместное применение с препаратами, влияющими на функцию печени, способно привести к изменению эффективности и/или токсичности даунорубина.

При одновременном применении с другими кардиотоксичными препаратами (например, циклофосфамидом) или облучении области средостения возможно усиление кардиотоксического действия. При одновременном назначении с влияющими на функцию сердца

препаратами (например, блокаторами кальциевых каналов) следует вести тщательный мониторинг функции сердца.

Применение даунорубицина у пациентов, ранее получавших кардиотоксичные антрациклины и трастузумаб, повышает риск кардиотоксического действия.

Урикозурические противоподагрические препараты увеличивают риск развития мочекаменной нефропатии. Препараты, замедляющие экскрецию мочевой кислоты (сульфаниламиды, некоторые диуретики) могут при совместном применении с даунорубицином привести к усилению гиперурикемии.

Часто развивающиеся на фоне применения даунорубицина мукозиты могут влиять на прием и абсорбцию пероральных препаратов.

Прием алкоголя и ингибирующих агрегацию тромбоцитов препаратов повышает риск кровотечений у пациентов с тромбоцитопенией.

Фармацевтически несовместим с гепарином и дексаметазоном (выпадение осадка); сильнощелочными растворами (рН более 8) (образование непрочной гликозидной связи); препаратами, содержащими бензиловый спирт (преждевременное высвобождение активного вещества).

При введении живых вирусных вакцин возможна репликация вакцинного вируса и усиление побочных эффектов, инаktivированных вакцин – снижение выработки противовирусных антител.

Особые указания

Обращаться с осторожностью. При применении препарата должны соблюдаться все меры предосторожности, принятые для цитотоксических препаратов.

Лечение должно проводиться под наблюдением специалиста, имеющего опыт противоопухолевой химиотерапии.

Перед началом и в ходе лечения необходим контроль картины периферической крови, функционального состояния почек, печени, сердечно-сосудистой системы (ЭхоКГ, ЭКГ).

Нарушение сократимости миокарда, симптомы хронической сердечной недостаточности и др. кардиотоксические эффекты могут проявиться через несколько месяцев или лет после окончания лечения (особенно у детей), поэтому контроль состояния сердечно-сосудистой системы следует осуществлять длительно.

При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции) введение препарата необходимо немедленно прекратить. Оставшийся препарат следует ввести в другую вену.

Прилив крови к лицу или появление эритематозных полос на коже вдоль вены указывает на слишком быстрое введение даунорубицина. Особые меры предосторожности следует предпринять в случае планируемой, сопутствующей или уже проведенной лучевой терапии, так как существует повышенный риск местных нежелательных реакций в месте облучения при применении даунорубицина.

Предшествующая лучевая терапия средостения повышает кардиотоксичность даунорубицина.

Кардиотоксичность

Повреждение миокарда – один из основных рисков применения даунорубицина.

Токсическое действие может быть двух типов. Независящий от дозы «острый тип» заключается в развитии наджелудочковой аритмии (синусовая тахикардия, желудочковая экстрасистола, атриовентрикулярная блокада) и/или неспецифическими нарушениями, проявляющимися на электрокардиограмме (изменения волны ST-T, низковольтные QRS-комплекс, T-волна). Отмечались случаи стенокардии, инфаркта миокарда, эндомиокардиального фиброза, перикардита, миокардита.

В случае кардиотоксичности «замедленного типа» может развиваться застойная кардиомиопатия, особенно после приема высоких кумулятивных доз даунорубицина. В некоторых случаях кардиомиопатия развивается во время лечения, но часто – спустя месяцы или годы после завершения терапии, и манифестирует сердечной недостаточностью, которая может перейти в острую фазу и стать причиной смерти.

Частота и тяжесть таких побочных эффектов зависит от кумулятивной дозы даунорубицина. Рекомендуется тщательный мониторинг функции сердца до и в течение терапии и после ее завершения для как можно более раннего определения риска сердечных осложнений. Для рутинного мониторинга наиболее подходящими методами являются ЭКГ и определение фракции выброса левого желудочка (ЭхоКГ, радионуклидная ангиография сердца). Пороговая доза для взрослых составляет приблизительно 550 мг/м^2 , для детей старше двух лет – приблизительно 300 мг/м^2 и для детей младше двух лет – приблизительно 10 мг/кг . Факторами риска являются имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия средостения/области сердца, терапия антрациклинами и антрацендионами в анамнезе, сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов и препаратов, подавляющих сократимость миокарда (например, трастузумаба). Не следует применять препарат в комбинации с другими кардиотоксичными препаратами, если не проводится тщательный мониторинг функции сердца.

Пациенты, получающие антрациклины после завершения терапии другими кардиотоксичными препаратами, особенно с длительным периодом полувыведения, такими как трастузумаб, также подвержены повышенному риску кардиотоксичности. В подобных случаях, кумулятивную дозу в 400 мг/м^2 для взрослых можно превышать только предпринимая особые меры предосторожности.

Повышенному риску подвержены пожилые пациенты, пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе, или с артериальной гипертензией, или прошедшие лучевую терапию области груди, а также дети. В таких случаях кумулятивную дозу в 400 мг/м^2 для взрослых превышать не следует.

Нарушение функции печени

Даунорубин метаболизируется преимущественно в печени и выводится с желчью. Во избежание осложнений рекомендуется контролировать функцию печени перед началом лечения. В случае нарушения функции печени (повышение концентрации билирубина в сыворотке крови) рекомендуется снижение дозы.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек также может привести к повышению степени токсичности препарата, поэтому перед началом лечения необходим контроль функции почек. Даунорубин следует применять с осторожностью у пациентов с риском гиперурикемии (например, при наличии подагры, мочекаменной болезни), синдроме лизиса опухоли.

Синдром лизиса опухоли связан с гиперурикемией и мочеислой нефропатией с нарушением функции почек. Возможно развитие нефротического синдрома. Необходим контроль концентрации мочевой кислоты в крови, калия, фосфата кальция и креатинина. Гидратация, подщелачивание мочи и профилактический прием аллопуринола предотвращают гиперурикемию и могут минимизировать возможные осложнения синдрома лизиса опухоли.

Кумулятивная доза даунорубина не должна превышать 400 мг/м^2 в случае предшествующей лучевой терапии средостения. Не рекомендуется повторное введение даунорубина при угнетении костномозгового кроветворения, язвах ротовой полости.

Иммунодепрессивные эффекты/ Повышенная восприимчивость к инфекциям

Введение живых или ослабленных живых вакцин пациентам с иммунодефицитом от после применения цитотоксических агентов, включая даунорубин, может привести к серьезным или смертельно опасным инфекциям. Следует избегать применения живых вакцин у пациентов, получающих даунорубин. Допустимо применение убитых или инактивированных вакцин.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Диффузная алопеция, включающая поверхность головы, бороду, подмышечные, лобковую области происходит почти всегда при применении высоких доз даунорубицина. Рост волос возобновляется обычно в течение двух-трех месяцев после прекращения терапии.

Риск инфекций

Каждый пациент должен пройти клиническое и бактериологическое обследование на предмет наличия инфекции; любая инфекция должна быть надлежащим образом устранена перед лечением даунорубицином. При появлении лихорадки во время лечения даунорубицином (независимо от количества нейтрофилов), следует начинать лечение антибиотиками широкого спектра действия. По возможности лечение следует проводить с соблюдением асептических условий.

Антибактериальная терапия должна применяться при наличии подозреваемой или подтвержденной инфекции во время фазы аплазии. Курс антибактериальной терапии следует продолжать в течение некоторого времени после подтвержденной регенерации костного мозга.

Гематологические расстройства

Терапия даунорубицином приводит к угнетению костномозгового кроветворения. Даунорубицин следует применять с осторожностью при количестве нейтрофилов $< 1500/\text{мм}^3$. Фебрильная нейтропения отмечается при применении даунорубицина в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

Рекомендуется проводить мониторинг показателей крови до и во время лечения даунорубицином, а гематологические нарушения следует своевременно устранять.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES, или синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, RPLS)

Сообщалось о случаях PRES при применении даунорубицина в составе комбинированной химиотерапии. PRES – это неврологическое расстройство, которое может сопровождаться головной болью, судорогами, летаргией, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими нарушениями, а также гипертонией любой степени тяжести. Для подтверждения диагноза PRES необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. У пациентов с PRES следует рассмотреть возможность прекращения лечения даунорубицином.

Малигнизация (вторичные злокачественные новообразования)

Сообщалось о малигнизации (возникновении вторичных злокачественных новообразований) при применении даунорубицина в сочетании с другими

противоопухолевыми препаратами, имеющими в побочных эффектах вторичные злокачественные новообразования. Вторичные злокачественные новообразования (включая лейкоз) могут возникать во время даунорубицинсодержащей терапии или через несколько месяцев или лет после окончания терапии. Пациенты должны проверяться на наличие вторичных злокачественных новообразований.

Расстройства ЖКТ

Даунорубицин может вызывать тошноту и рвоту, которые могут вызвать дегидратацию.

Мукозиты/стоматиты обычно проявляются вскоре после начала применения препарата и в случае тяжелого течения могут привести к изъязвлению слизистых оболочек в течение нескольких дней. У большинства пациентов данное побочное действие разрешается до третьей недели лечения.

Отмечали случаи колита, энтероколита и нейтропенического энтероколита (тифлита). В таком случае рекомендуется отмена препарата и соответствующее лечение.

Побочные действия в месте введения

При экстравазации препарата отмечается болезненность и, в зависимости от количества препарата, тяжелое воспаление подкожной клетчатки, язвы и некроз тканей. Поражение тканей может быть необратимым и потребовать хирургического вмешательства. Местный флебит, тромбоз и флебосклероз может развиваться при введении препарата в вены малого диаметра или многократном введении в одну и ту же вену.

Репродуктивная система

Даунорубицин подавляет фертильность. Могут развиваться аменорея и азооспермия. Тяжесть зависит от дозы. Возможно развитие необратимых расстройств фертильности. Даунорубицин может вызывать повреждение хромосом сперматозоидов. Мужчинам следует получить консультацию о консервации спермы до начала терапии из-за вероятности развития необратимого бесплодия. Мужчинам следует использовать эффективные меры контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после ее завершения.

Женщинам с детородным потенциалом следует применять эффективную контрацепцию в течение лечения даунорубицином. Женщинам, желающим забеременеть после завершения курса даунорубицина, рекомендуется генетическая консультация.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат может вызывать тошноту, рвоту и другие побочные эффекты, в связи с чем, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими

механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения по 20 мг активного вещества во флаконы вместимостью 10 мл из нейтрального стекла марки НС-1 или НС-3 по ISO 8362-1 укупоренные резиновыми пробками по ISO 8362-5, обжатые алюминиевыми колпачками по ГОСТ Р 51314-99. Один флакон вместе с инструкцией по применению упаковывают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Акционерное общество «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»), Россия, 612711, Кировская область, Омутнинский район, территория Восточное городское поселение, территория дорога Восточный-Филипповка, стр. 3, корп. 1.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей: Акционерное общество «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»)/Акционерное общество «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»), Россия, 612711, Кировская область, Омутнинский район, территория Восточное городское поселение, территория дорога Восточный-Филипповка, стр. 3, корп. 1.

Тел./факс: (83352) 33-4-67

E-mail: onorb@mail.ru

Генеральный директор
АО «Омутнинская научная
опытно-промышленная база»



С.О.

Д.О. Сиротюк