МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗАВЕДОС®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Заведос®

Международное непатентованное название: идарубицин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Каждая капсула 5 мг содержит:

активное вещество: идарубицина гидрохлорид – 5 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 93,0 мг, глицерил пальмитостеарат 2,0 мг.

Каждая капсула 10 мг содержит:

активное вещество: идарубицина гидрохлорид – 10 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 88,0 мг, глицерил пальмитостеарат 2,0 мг.

Каждая капсула 25 мг содержит:

активное вещество: идарубицина гидрохлорид – 25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 122,0 мг, глицерил пальмитостеарат 3,0 мг.

Состав капсулы:

Корпус: краситель железа оксид красный (Е172) 1,5 %/_/_, титана диоксид (Е171) 0,5 % /2,0 %/ 2,0 %, желатин до 100%

Крышечка: краситель железа оксид красный (Е172) 1,5 %/ 1,5 %/_, титана диоксид (Е171) 0,5 %/0,5 %/ 2,0 %, желатин до 100%

Чернила: шеллак 59,420 %, краситель железа оксид черный 24,650 %, бутанол 9,750 %, вода очищенная 3,250 %, пропиленгликоль 1,300 %, этанол денатурированный [спирт метилированный] 1,080 %, изопропанол 0,550 %.

Описание

Дозировка 5 мг: твердые желатиновые капсулы № 4 с непрозрачными, красно-оранжевого цвета корпусом и крышечкой, и радиально расположенной надписью черными чернилами "IDARUBICIN 5" на крышечке.

Содержимое капсулы - порошок оранжевого цвета.

Дозировка 10 мг: твердые желатиновые капсулы № 4, с непрозрачными корпусом белого цвета и крышечкой красно-оранжевого цвета и радиально расположенной надписью черными чернилами "IDARUBICIN 10" на крышечке.

Содержимое капсулы - порошок оранжевого цвета.

Дозировка 25 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, с непрозрачными, белого цвета корпусом и крышечкой и радиально расположенной надписью черными чернилами "IDARUBICIN 25" на крышечке.

Содержимое капсулы - порошок оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик.

Код АТХ: L01DB06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство из группы антрациклиновых антибиотиков. Встраиваясь в молекулу ДНК, идарубицин взаимодействует с топоизомеразой II и ингибирует синтез нуклеиновых кислот; обладает высокой липофильностью и характеризуется более высокой скоростью проникновения в клетки и, согласно результатам исследований *in vitro*, меньшей перекрестной резистентностью по сравнению с доксорубицином и даунорубицином.

Основной метаболит идарубицина - идарубицинол - проявляет противоопухолевую активность и обладает менее выраженной кардиотоксичностью, чем идарубицин.

Фармакокинетика

При приеме внутрь абсорбция - высокая; время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) - 2-4 ч; биодоступность – 18-39 %. Период полувыведения после приема внутрь – 10-35 часов. Идарубицин быстро метаболизируется до активного метаболита идарубицинола, который характеризуется более длительным периодом полувыведения (33-60 ч). Выводится в основном через кишечник в виде идарубицинола и почками (1-2 % в неизмененном виде и 4,6 % в виде идарубицинола).

Захват идарубицина ядросодержащими клетками крови и костного мозга у больных лейкозами осуществляется очень быстро и практически совпадает с его появлением в плазме крови. Концентрации идарубицина и идарубицинола в ядросодержащих клетках крови и костного мозга более чем в 200 раз превышают соответствующие концентрации в плазме крови.

Скорость выведения идарубицина и идарубицинола из плазмы крови и клеток практически совпадает.

Недостаточность функции печени или почек

Фармакокинетика идарубицина у пациентов с печеночной недостаточностью не была полностью изучена. Ожидается, что у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести может наблюдаться изменение параметров метаболизма идарубицина, а также может отмечаться более высокая концентрация в плазме крови. Также может отмечаться изменение метаболизма на фоне почечной недостаточности (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Фармакокинетика у детей

У детей, получавших идарубицин внутрь в дозах от 30 до 50 мг/м^2 в течение трех дней, средний терминальный период полувыведения составлял 9,2 ч (диапазон 6,4-25,5 ч). Отмечается значительная аккумуляция идарубицинола через 3 дня терапии.

Показания к применению

- Острый нелимфобластный или миелобластный лейкоз у взрослых (для индукции ремиссии у ранее не леченых больных, а также при рецидивах или резистентных случаях), в случаях, когда парентеральное введение препарата невозможно (по медицинским, психологическим или социальным причинам).
- Распространенный рак молочной железы (при неэффективности химиотерапии первой линии, не включающей в себя антрациклины).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к идарубицину и/или к другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам.
- Выраженная печеночная или почечная недостаточность.
- Выраженная сердечная недостаточность.

- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Клинически значимые аритмии.
- Стойкая миелосупрессия.
- Предшествующая терапия с применением максимальных кумулятивных доз идарубицина и/или других антрациклинов или антрацендионов.
- Беременность и лактация.

С осторожностью

Миокардит, ветряная оспа, опоясывающий лишай, подагра или уратный нефролитиаз (в анамнезе), инфекции, лейкопения, тромбоцитопения, пожилой возраст (старше 60 лет).

Беременность и период грудного вскармливания

Нет адекватных, хорошо контролируемых исследований применения идарубицина у беременных женщин. Применение идарубицина противопоказано в период беременности. В связи с этим, женщинам репродуктивного возраста и мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения идарубицином.

Женщина должна быть предупреждена о потенциальном вреде, который может быть нанесен плоду во время терапии.

Неизвестно выделяется ли идарубицин в грудное молоко. Во время терапии рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Капсулы принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды. Капсулу следует глотать целиком (не раскусывать, не рассасывать, не разжевывать). Можно принимать во время еды.

- *Острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ)*

Идарубицин назначают внутрь по 30 мг/м^2 в сутки в течение 3 дней в виде монотерапии или по 15 - 30 мг/м^2 ежедневно в течение 3 дней в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

- *Распространенный рак молочной железы*

Препарат назначают внутрь в виде монотерапии из расчета 45 мг/м^2 в сутки, либо по 15 мг/м^2 в день в течение 3-х дней каждые 3-4 недели в зависимости от гематологического статуса пациента. При комбинированной химиотерапии препарат применяется в дозе 35 мг/м^2 в сутки.

Все приведенные схемы должны использоваться с учетом гематологического статуса больного, а также доз других цитотоксических препаратов, применяемых при комбинированной терапии.

Нарушение функции печени или почек

Имеются ограниченные данные по применению препарата Заведос® при нарушении функции печени или почек. При повышенной концентрации билирубина и/или креатинина в сыворотке крови рекомендуется применять препарат в сниженных дозах.

При концентрации билирубина в сыворотке крови в пределах 1,2-2 мг% дозу антрациклинов обычно снижают на 50 %, выше 2 мг% - препарат отменяют.

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: шок, флебиты, тромбофлебиты и тромбоэмболия, в том числе и тромбоэмболия легочной артерии. Проявлением *ранней (острой)* кардиотоксичности идарубицина является в основном синусовая тахикардия и/или аномалии на ЭКГ (неспецифические изменения зубцов ST-T). Также могут наблюдаться тахиаритмии (включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию), брадикардия, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса. Данные явления редко бывают клинически значимыми, не требуют отмены терапии препаратом и не всегда являются прогностическим фактором развития отсроченной кардиотоксичности. *Поздняя (отсроченная)* кардиотоксичность обычно развивается во время последних курсов терапии или через несколько месяцев или лет после завершения терапии. Поздняя кардиомиопатия проявляется снижением фракции выброса левого желудочка и/или симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (одышка, отек легких, гипостатический отек, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа). Также могут отмечаться подострые явления (перикардит/миокардит). Наиболее тяжелой формой кардиомиопатии, вызванной антрациклинами, является опасная для жизни ЗСН, которая ограничивает суммарную дозу препарата.

***Со стороны системы кроветворения*:** лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Число нейтрофилов и тромбоцитов обычно достигает наиболее низких значений к 10–14 дню после применения препарата, восстановление картины крови наблюдается в течение третьей недели.

Дозозависимая обратимая лейкопения и нейтропения являются проявлением токсичности, которая ограничивает дозу препарата. Клиническим проявлением тяжелой

миелосупрессии могут быть озноб, инфекции, сепсис/септицемия, септический шок, геморрагии, гипоксия тканей или летальный исход.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, дегидратация, мукозит, стоматит, боль в животе, изжога, эрозии/язвы, диарея, колиты (включая нейтропенический энтероколит с перфорацией), повышение активности «печеночных» ферментов и увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови. Мукозиты (в основном стоматит, реже эзофагит) обычно развиваются довольно рано после начала терапии и, в случае тяжелого поражения, через несколько дней могут прогрессировать до изъязвления слизистой оболочки. У большинства пациентов эти симптомы исчезают через три недели терапии.

Редко наблюдалось развитие тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (перфорация, кровотечение) у пациентов с острым лейкозом или другими заболеваниями в анамнезе, которые могут привести к развитию желудочно-кишечных осложнений, а также у пациентов, принимающих препараты, которые могут также привести к развитию осложнений в системе ЖКТ.

Со стороны мочевыделительной системы: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1 – 2 дней после приема препарата.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, сыпь, зуд, гиперпигментация кожи и ногтей, гиперчувствительность облученной кожи («ответная реакция на облучение»), крапивница и периферическая эритема.

Аллергические реакции: приливы жара к лицу, анафилаксия.

Прочие: повышение температуры тела, гиперурикемия вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток (синдром «лизиса опухоли»), вторичный лейкоз (острый миелоидный лейкоз или миелодиспластический синдром) с или без прелейкемической фазы с латентным периодом от 1 до 3-х лет. Чаще всего вторичная лейкемия наблюдается при применении антрациклинов в комбинации с нарушающими структуру ДНК противоопухолевыми средствами, в случаях, когда пациенты заранее получали серьезную цитотоксическую терапию или после увеличения дозы антрациклинов.

Передозировка

Симптомы: проявления острой кардиотоксичности в первые 24 часа (поздняя кардиотоксичность может наблюдаться через несколько месяцев после передозировки антрациклинами) и тяжелая миелосупрессия (в течение 1-2 недель).

Лечение: симптоматическое. Необходимо медицинское наблюдение на предмет возможного развития желудочно-кишечного кровотечения и выраженного поражения слизистой оболочки ЖКТ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействий

Комбинированная химиотерапия с применением препарата Заведос® и других препаратов аналогичного действия может привести к аддитивному токсическому эффекту, особенно в отношении системы кроветворения / костного мозга и ЖКТ.

Аддитивный миелосупрессивный эффект также может наблюдаться, если на фоне или за 2-3 недели до терапии препаратом Заведос® проводилась лучевая терапия.

Совместное применение с другими кардиотоксическими или сердечно-сосудистыми лекарственными средствами (например, блокаторами кальциевых каналов) требует проведения тщательного мониторинга функции сердца в течение всего периода лечения.

Изменение функции печени или почек в результате сопутствующей терапии может нарушить метаболизм идарубицина, а также его фармакокинетику, терапевтическую эффективность и/или увеличить его токсичность.

При совместном применении с урикозурическими препаратами повышается риск развития нефропатии.

Особые указания

Заведос® должен применяться только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения цитотоксической химиотерапии.

Перед началом лечения препаратом Заведос® у пациентов должны быть полностью купированы признаки острой токсичности (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и генерализованные инфекции), развившиеся в результате предшествующей терапии цитотоксическими препаратами.

Идарубицин является сильным супрессором костного мозга. Тяжелую миелосупрессию следует ожидать у всех пациентов, принимающих идарубицин в терапевтических дозах.

68625

До начала и во время каждого цикла терапии необходимо проводить анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Для снижения риска возникновения тяжелого токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии препаратом Заведос® проводить регулярный мониторинг его функции (с применением одной и той же методики оценки на протяжении всего периода наблюдения), включая оценку фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии или многоканальной радиоизотопной ангиографии, а также ЭКГ-мониторинг. Мониторинг функции сердца должен быть особенно строгим у пациентов с факторами риска, а также у пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы антрациклинов. При обнаружении признаков кардиотоксичности лечение препаратом Заведос® следует немедленно прекратить. К факторам риска развития кардиотоксичности относятся сердечно-сосудистые заболевания в активной или скрытой фазе, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия области средостения или перикардиальной области, предшествующая терапия другими антрациклинами или антрацендионами, одновременное применение других препаратов, подавляющих сократительную способность сердца или кардиотоксичными препаратами (например, трастузумаб). Антрациклины, включая идарубицин, не должны назначаться в комбинации с другими кардиотоксическими препаратами до тех пор, пока не будет установлено тщательное наблюдение за сердечной деятельностью пациента. Пациенты, получающие антрациклины после прекращения лечения другими кардиотоксичными препаратами (в особенности препаратами, обладающими длительным периодом полувыведения, такими как трастузумаб), также подвержены большему кардиотоксическому влиянию данных препаратов. Период полувыведения трастузумаба составляет приблизительно 28,5 дней, препарат может находиться в кровотоке до 24 недель. В связи с этим врачам следует избегать назначения терапии антрациклинами в течение не менее 24 недель после прекращения лечения трастузумабом (насколько это возможно). В случае если антрациклины назначаются до окончания этого периода, рекомендуется тщательное наблюдение сердечной функции пациента.

Кардиотоксичность вследствие применения препарата Заведос® может развиться и при более низких кумулятивных дозах и вне зависимости от наличия или отсутствия факторов риска развития кардиотоксичности. Предполагается, что токсичность идарубицина и других антрациклинов и антрацендионов носит аддитивный характер.

Предельные кумулятивные дозы при пероральном применении препарата Заведос® пока не установлены. Имеющиеся данные о пероральном применении препарата Заведос® в

общей кумулятивной дозе до 400 мг/м^2 предполагают низкую вероятность развития кардиотоксичности.

Поскольку нарушение функций печени и/или почек может повлиять на распределение идарубицина, до и во время лечения необходимо проводить контроль функции печени и почек (с определением концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови).

Перед назначением препарата Заведос® пациентам с заболеванием ЖКТ с повышенным риском развития кровотечения и/или перфорации, врач должен оценить соотношение предполагаемой пользы от применения препарата и риска развития осложнений.

Пациенты, принимающие препарат Заведос®, должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку возможно развитие желудочно-кишечных кровотечений и тяжелого повреждения слизистой оболочки.

В связи с возможным развитием гиперурикемии, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты, содержание калия, кальция, фосфатов и креатинина в сыворотке крови. Гидратация, ощелачивание мочи и профилактика с помощью аллопуринола позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом «лизиса опухоли».

Мужчины и женщины, получающие терапию препаратом Заведос®, должны использовать надежные методы контрацепции.

Введение живых или ослабленных вакцин у пациентов с подавленным иммунитетом, получающих химиотерапию, в том числе идарубицином, может привести к развитию серьезных, а иногда фатальных инфекций. Следует избегать вакцинации живыми вакцинами у пациентов, получающих идарубицин. Можно вводить убитые или ослабленные вакцины, однако эффект от вакцинации может быть уменьшен.

При работе с препаратом Заведос® необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами. Загрязненную препаратом поверхность рекомендуется обработать разбавленным раствором натрия гипохлорита (содержащим 1 % хлора). При попадании препарата на кожу - немедленно произвести обильное промывание кожи водой с мылом или раствором натрия бикарбоната; при попадании в глаза - оттянуть веки и произвести промывание глаза (глаз) большим количеством воды в течение не менее 15 минут.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими сложными механизмами

Влияние препарата Заведос® на способность управлять автомобилем и другими сложными механизмами систематически не оценивалось.

Форма выпуска

Капсулы по 5 мг, 10 мг и 25 мг.

По 1 капсуле во флаконе из темного стекла (III типа), укупоренный алюминиевой навинчивающейся крышкой с защитой от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия с полиэтиленовой прокладкой и полиэтиленовой покровной крышкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту

Производитель:

«НерФарМа С.р.л.», Италия

Адрес: Виале Пастер 10, 20014 Нервиано (Милан), Италия

Выпускающий контроль качества: Актавис Италия С.п.А., Италия

Адрес: Виале Пастер 10, 20014 Нервиано (Милан), Италия

Держатель регистрационного удостоверения: Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-я Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017, США

Претензии потребителей направлять по адресу представительства корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» в Российской Федерации:

123317, Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ "Башня на набережной" (Блок С)

Тел.: (+7 495) 287-55-00

Факс: (+7 495) 287-53-00

Руководитель отдела регистрации А.В. Сергеев