МИНЗДРАВ РОССИИ
№ ЛП-001970/02-270619
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗАВЕДОС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Заведос®

Международное непатентованное наименование (МНН): идарубицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Каждый флакон с лиофилизатом содержит:

Активное вещество: идарубицина гидрохлорид – 5 мг

Вспомогательное вещество: лактозы моногидрат в пересчете на безводное вещество – 50 мг

Описание

Лиофилизат: пористая масса (порошок) или таблетка красно-оранжевого цвета

Восстановленный раствор: прозрачный раствор красно-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

Максимальная концентрация достигается в течение нескольких минут. Период полувыведения после внутривенного введения - 11-25 ч. Идарубицин быстро метаболизируется до активного метаболита идарубицинола, который характеризуется более длительным периодом полувыведения (41-69 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 100 раз превышают соответствующие концентрации в плазме крови.

Скорость выведения идарубицина и идарубицинола из плазмы крови и клеток практически совпадает (терминальный период полувыведения идарубицина из клеток составляет около 15 часов, а идарубицинола - около 72 часов).

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 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, получающих препарат Заведос® в дозах от 15 до 40 мг/м^2 в течение трех дней, средний период полувыведения составляет 8,5 ч (диапазон от 3,6 до 26,4 ч). Активный метаболит идарубицинол аккумулирует в течение трех дней терапии со средним периодом полувыведения 43,7 ч (диапазон от 27,8 до 131 ч).

Показания к применению

- Острый нелимфобластный или миелобластный лейкоз у взрослых (терапия первой линии для индукции ремиссии, а также при рецидивах или резистентных случаях).
- Острый лимфобластный лейкоз у взрослых и детей (терапия второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к идарубицину и/или к другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам.
- Печеночная или почечная недостаточность тяжелой степени тяжести.
- Выраженная сердечная недостаточность.
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Клинически значимые аритмии.
- Стойкая миелосупрессия.
- Предшествующая терапия с применением максимальных кумулятивных доз препарата Заведос® и/или других антрациклинов или антрацендионов.
- Беременность и период грудного вскармливания.

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

Препарат вводится внутривенно струйно (очень медленно) в течение 5-10 минут. Для уменьшения риска экстравазации рекомендуется вводить Заведос® через трубку системы для внутривенного введения (во время инфузии 0,9 % раствора натрия хлорида).

- *Острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ)*

Взрослым - 12 мг/м^2 внутривенно ежедневно в течение 3 дней (в сочетании с цитарабином) или по 8 мг/м^2 ежедневно в течение 5 дней в виде монотерапии или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

- *Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)*

Взрослым по 12 мг/м^2, детям - по 10 мг/м^2 внутривенно ежедневно в течение 3 дней в виде монотерапии.

Все приведенные схемы должны применяться 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.

Приготовление раствора: в качестве растворителя для препарата Заведос® используется только вода для инъекций в количестве 5 мл на каждые 5 мг идарубицина гидрохлорида.

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 на фоне перорального приема Заведоса® 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.

Местные реакции: при попадании препарата под кожу - образование волдырей, тяжелый целлюлит, некроз окружающих мягких тканей.

Прочие: повышение температуры тела, гиперурикемия вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток (синдром «лизиса опухоли»), вторичный лейкоз (острый миелоидный лейкоз или миелодиспластический синдром) с прелейкемической фазой или без нее 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

Комбинированная химиотерапия с применением препарата идарубицина 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 идарубицином 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.

Идарубицин нельзя смешивать с другими препаратами.

Фармацевтически несовместим с любыми растворами с щелочным pH - разрушение идарубицина.

Не смешивать с гепарином – образуется осадок.

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 (таких как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и генерализованные инфекции), возникшие в результате предшествующей терапии цитотоксическими препаратами. Препарат Заведос® является

сильным супрессором костного мозга. Тяжелую миелосупрессию следует ожидать у всех пациентов, принимающих препарат Заведос® в терапевтических дозах. 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 вариабелен. Трастузумаб может находиться в кровотоке до 7 месяцев. В связи с этим врачам следует избегать назначения терапии антрациклинами в течение не менее 7 месяцев 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 внутривенном применении препарата Заведос® пока не установлены. Сообщалось о случаях развития кардиомиопатии в результате лечения препаратом примерно у 5 % пациентов при внутривенном введении кумулятивной дозы, равной 150-290 мг/м^2.

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

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.

После введения в вены малого диаметра или после повторной инъекции в одну и ту же вену может развиться флебосклероз. Риск возникновения флебита/тромбофлебита в месте инъекции может быть снижен при строгом следовании рекомендациям по введению препарата.

При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции) инфузию следует немедленно прекратить, а затем возобновить инфузию в другую вену до введения полной дозы.

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 летальных 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 лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 5 мг.

По 5 мг действующего вещества в бесцветный стеклянный флакон типа I (Евр. Ф.), укупоренный резиновой пробкой и запечатанный алюминиевым колпачком с вкладышем в виде полипропиленового диска. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту

Производитель:

Актавис Италия С.п.А., Италия

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

Владелец регистрационного удостоверения: Пфайзер Инк., США

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

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ "Башня на набережной" (Блок С)

Тел.: (+7 495) 287-50-00

Факс: (+7 495) 287-53-00

Руководитель отдела регистрации **Осипова С.А.**