

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рубида, 5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: идарубицин

Каждый флакон содержит 5 мг идарубина гидрохлорида.

Каждый мл раствора после восстановления 5 мл воды для инъекций содержит 1 мг идарубина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Пористая аморфная масса красно-оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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)

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ)*

Взрослым – 12 мг/м² внутривенно ежедневно в течение 3 дней (в сочетании с цитарабином) или по 8 мг/м² ежедневно в течение 5 дней в виде монотерапии или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

Взрослым по 12 мг/м², детям по 10 мг/м² внутривенно ежедневно в течение 3 дней в виде монотерапии.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени или почек

Имеются ограниченные данные по применению препарата Рубида при нарушениях 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 %, при концентрации билирубина выше 2 мг % – препарат отменяют.

Способ применения

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

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к идарубицину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, 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 идарубицина и/или других антрациклинов или антрацендионов
- Беременность и период грудного вскармливания

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Применяют с осторожностью при миокардите, ветряной оспе, опоясывающем лишае, подагре или уратном нефролитиазе (в анамнезе), инфекциях, лейкопении, тромбоцитопении, пожилом возрасте (старше 60 лет).

Особые указания

Препарат Рубида должен применяться только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения цитотоксической химиотерапии.

Перед началом лечения идарубицином у пациентов должны быть полностью купированы признаки острой токсичности (такие как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и

генерализованные инфекции), возникшие в результате предшествующей терапии цитотоксическими препаратами.

Идарубицин является сильным супрессором костного мозга. Тяжелую миелосупрессию следует ожидать у всех пациентов, принимающих идарубицин 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 Рубида 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 Рубида 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 кардиотоксичных препаратов (например, трастузумаба). 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 variabelен. 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 Рубида может развиваться 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 Рубида 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/м².

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 развиваться 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 Рубида, 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.

Идарубицин может вызывать генотоксичность. Во время лечения и в течение определенного периода после лечения идарубицином пациентам мужского и женского пола необходимо использовать эффективный метод контрацепции. Пациентам, желающим иметь детей после завершения терапии, следует получить генетическую консультацию, если это целесообразно и доступно (см. раздел 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Комбинированная химиотерапия с применением препарата Рубида 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 Рубида 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом, контрацепция

Идарубицин может вызывать хромосомные повреждения сперматозоидов человека. По этой причине мужчинам, проходящим курс лечения идарубицином, следует использовать эффективные методы контрацепции. Перед лечением как мужчинам, так и женщинам следует проконсультироваться с врачом по поводу сохранения фертильности.

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности во время терапии.

В связи с этим, женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения идарубицином и в течение, по меньшей мере, 6,5 месяцев после применения последней дозы.

Мужчинам, имеющим партнерш репродуктивного возраста, следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения идарубицином и в течение, по меньшей мере, 3,5 месяцев после применения последней дозы.

Беременность

Нет адекватных, хорошо контролируемых исследований применения идарубицина у беременных женщин. Применение идарубицина противопоказано в период беременности. Женщина должна быть предупреждена о потенциальном вреде, который может быть нанесен плоду во время терапии.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли идарубицин в грудное молоко. Поскольку многие препараты, включая другие антрациклины, выделяются в грудное молоко, и в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам не следует кормить грудью во время лечения идарубицином и по крайней мере в течение 14 дней после получения последней дозы препарата.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нарушения со стороны сердца: 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 Рубида 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.

Нарушения со стороны сосудов: шок, флебиты, тромбофлебиты и тромбоэмболия, в том числе и тромбоэмболия легочной артерии.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: 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.

Желудочно-кишечные нарушения: 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 препарата Рубида наблюдалось развитие тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: окрашивание мочи в красный цвет в течение 1–2 дней после приема препарата.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, сыпь, зуд, гиперпигментация кожи и ногтей, гиперчувствительность облученной кожи («ответная реакция на облучение»), крапивница и периферическая эритема.

Нарушения со стороны иммунной системы: приливы жара к лицу, анафилаксия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: при попадании препарата под кожу – образование волдырей, тяжелый целлюлит, некроз окружающих мягких тканей; повышение температуры тела, гиперурикемия вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток («синдром лизиса опухоли»).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): вторичный лейкоз (острый миелоидный лейкоз или миелопластический 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; антрациклины и родственные соединения.

Код АТХ: L01DB06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 исследования *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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация достигается в течение нескольких минут.

Биотрансформация

Идарубицин быстро метаболизируется до активного метаболита идарубицинола, который характеризуется более длительным периодом полувыведения (41–69 ч).

Элиминация

Период полувыведения после внутривенного введения – 11–25 часов.

Выводится в основном через кишечник в виде идарубицинола и почками (1–2 % в неизменном виде и 4,6 % в виде идарубицинола).

Захват идарубицина ядродержащими клетками крови и костного мозга у пациентов с лейкозами идет очень быстро и практически совпадает с его появлением в плазме крови. Концентрации идарубицина и идарубицинола в ядродержащих 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).

Особые группы пациентов

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 печеночной недостаточности (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Дети

У детей, получавших идарубицин в дозах от 15 до 40 мг/м² в течение трех дней, средний период полувыведения составлял 8,5 часов (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).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза (лактозы моногидрат)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Фармацевтически несовместим с любыми растворами со щелочным pH – разрушение идарубицина.

Не смешивать с гепарином – образуется осадок.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления раствор следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мг действующего вещества во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой алюмо-пластиковыми колпачками.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 25 или 35 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности при обращении с препаратом

При работе с препаратом Рубида 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.

Приготовление раствора

В качестве растворителя для препарата Рубида используется только вода для инъекций в количестве 5 мл на каждый 5 мг идарубицина.

Описание раствора после восстановления: красно-оранжевый прозрачный раствор.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Электронная почта: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Электронная почта: info@veropharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рубида доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>