Заведос

Код АТХ:

- L01DB06

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Идарубицин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения.

Капсулы.

Состав:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения содержит

Активное вещество: идарубицина гидрохлорид 5 мг

Вспомогательное вещество: лактоза.

Одна капсула содержит

Активное вещество: идарубицина гидрохлорид 5 мг/10 мг/25 мг

Вспомогательные вещества: МКЦ, глицерила пальмитостеарат.

Описание:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения во флаконах по 5 мг; в пачке картонной 1 флакон.

Капсулы во флаконах темного стекла по 1 шт.; в пачке картонной 1 флакон.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат из группы антрациклиновых антибиотиков. Идарубицин, встраиваясь в молекулу ДНК, взаимодействует с топоизомеразой II и ингибирует синтез нуклеиновых кислот. Оказывает антимитотическое и цитотоксическое действие.

Идарубицин обладает высокой липофильностью и характеризуется более высокой скоростью проникновения в клетки по сравнению с доксорубицином и даунорубицином.

Основной метаболит идарубицина - идарубицинол обладает противоопухолевой активностью и имеет менее выраженную кардиотоксичность, чем идарубицин.

Фармакокинетика

Всасывание. У пациентов с нормальной функцией печени и почек идарубицин быстро всасывается после приема внутрь, достигая C_{max} через 2-4 ч. Биодоступность идарубицина при приеме внутрь составляет 18-39% (индивидуальные показатели 3-77%).

Распределение. Захват идарубицина ядросодержащими клетками крови и костного мозга у больных лейкозами идет очень быстро и практически совпадает с его появлением в плазме крови (C_{max} идарубицина в ядросодержащих клетках достигается через несколько минут после в/в введения препарата). Концентрации идарубицина и идарубицинола в ядросодержащих клетках крови и костного мозга более чем в 100-200 раз превышают соответствующие концентрации в плазме крови.

Метаболизм и выведение. Идарубицин быстро метаболизируется до активного метаболита идарубицинола.

Выводится, в основном, в виде идарубицинола с желчью, а также с мочой в неизменном виде (1-2%) и в виде идарубицинола (4.6%).

$T_{1/2}$ идарубицина после приема внутрь составляет 10-35 ч, после в/в введения - 11-25 ч. Идарубицинол характеризуется более длительным $T_{1/2}$ - 33-60 ч при приеме внутрь и 41-69 ч - при в/в введении. Скорость выведения идарубицина и идарубицинола из плазмы крови и клеток практически совпадает (терминальный $T_{1/2}$ идарубицина из клеток составляет около 15 ч, а идарубицинола - около 72 ч).

Показания к применению:

Лиофилизат для в/в введения

— в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии у взрослых с острым нелимфобластным лейкозом или острым миелобластным лейкозом у нелеченных больных, а также при рецидивах или резистентных случаях;

— в качестве терапии второй линии при острых лимфобластных лейкозах у взрослых и детей.

Капсулы

— для индукции ремиссии у больных с нелеченым острым нелимфобластным лейкозом, а также при рецидивах или резистентных случаях, когда по какой-либо причине (медицинской, физиологической, социальной) невозможно в/в применение препарата;

— для лечения поздних стадий рака молочной железы при неэффективности химиотерапии препаратами первой линии в том случае, если антрациклины не были включены в схему лечения.

Относится к болезням:

- Лейкоз
- Рак молочной железы

Противопоказания:

Препарат нерекомендован к применению при следующих заболеваниях:

— выраженные нарушения функции печени;

— выраженные нарушения функции почек;

— выраженная сердечная недостаточность;

— недавно перенесенный инфаркт миокарда;

— клинически значимые аритмии;

— миелосупрессия;

— предшествующая терапия с применением максимальных кумулятивных доз идарубицина и/или других антрациклинов или антрацендионов;

— беременность;

— лактация;

— повышенная чувствительность к идарубицину и/или другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам.

Способ применения и дозы:

Лиофилизат для в/в введения.

Острый нелимфобластный лейкоз. Дозу для взрослых устанавливают из расчета 12 мг/м^2, вводят в/в ежедневно в течение 3 дней в сочетании с цитарабином.

Возможна другая схема применения Заведоса — в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами из расчета 8 мг/м^2 в/в ежедневно в течение 5 дней.

Острый лимфобластный лейкоз. Препарат применяют в виде монотерапии. Дозу для взрослых устанавливают из расчета 12 мг/м^2 в/в ежедневно в течение 3 дней; для детей — 10 мг/м^2 в/в ежедневно в течение 3 дней.

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

Приготовление раствора: в качестве растворителя для препарата Заведос используется только вода для инъекций в количестве 5 мл на каждые 5 мг идарубицина. Для уменьшения риска экстравазации рекомендуется вводить Заведос через трубку системы для в/в введения (во время инфузии 0,9% раствора натрия хлорида) медленно в течение 5–10 мин.

Капсулы для перорального приема.

Внутрь, глотая целиком, запивая небольшим количеством воды; капсулы нельзя раскусывать, сосать или разжевывать, можно принимать вместе с пищей.

Капсулы Заведос можно принимать вместе с пищей.

Острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ). Дозу для взрослых устанавливают из расчета 30 мг/м^2 в день; препарат применяется в виде монотерапии в течение 3 дней. Альтернативой является назначение дозы в пределах 15–30 мг/м^2 ежедневно в течение 3 дней в комбинации с другими антилейкемическими препаратами.

Поздние стадии рака молочной железы. Препарат назначают в виде монотерапии из расчета 45 мг/м^2 в течение одного дня либо по 15 мг/м^2 в день в течение 3 дней; данную схему повторяют каждые 3–4 нед в зависимости от гематологического статуса пациента.

Препарат можно назначать из расчета 35 мг/м^2 в течение одного дня в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами.

Нарушение функции печени или почек: из-за ограниченных данных о применении Заведоса у больных с нарушением функций печени и почек, у пациентов с повышенным уровнем билирубина и/или креатинина в сыворотке крови (более 2 мг%) дозу Заведоса необходимо уменьшить или отменить терапию препаратом.

Побочное действие:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: флебиты, тромбофлебиты и тромбоэмболия, в т.ч. и эмболия легочной артерии. Проявлением ранней (острой) кардиотоксичности является синусовая тахикардия и/или изменения на ЭКГ (неспецифические изменения сегмента ST или зубца Т). Также могут отмечаться тахиаритмии, включая желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию, брадикардия, AV-блокада и блокада ножек пучка Гиса. Возникновение этих явлений не всегда является прогностическим фактором развития впоследствии отсроченной кардиотоксичности, они редко бывают клинически значимыми и не требуют отмены терапии Заведосом. Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность обычно отмечается 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 хронической сердечной недостаточности (одышка, отек легких, гипостатический отек, кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, экссудативный плеврит, ритм галопа). Также может отмечаться подострый перикардит/миокардит. Наиболее тяжелой формой вызванной антрациклинами кардиомиопатии является опасная для жизни застойная сердечная недостаточность, которая представляет собой токсичность, ограничивающую кумулятивную дозу препарата.

Со стороны системы кроветворения: миелосупрессия отмечается у всех больных, получающих терапевтические дозы препарата; дозозависимая обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения) является дозолимитирующей токсичностью препарата. Лейкопения и нейтропения обычно бывают тяжелыми, также могут наблюдаться тромбоцитопения и анемия. Число нейтрофилов и тромбоцитов обычно достигает наиболее низких значений к 10-14 дню после введения препарата, восстановление картины крови наблюдается в течение третьей недели. Клиническим проявлением тяжелой миелосупрессии могут быть озноб, инфекции, сепсис/септицемия, септический шок, геморрагия, гипоксия тканей и даже смерть. Вторичная лейкемия с или без прелейкемической фазы может наблюдаться у пациентов, которым антрациклины назначаются в комбинации с нарушающими структуру ДНК противоопухолевыми средствами, в случае, когда пациенты до начала лечения Заведосом получали усиленную терапию цитотоксическими препаратами или высокие дозы антрациклинов. Такая лейкемия может иметь латентный период от 1 до 3 лет.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, отсутствие аппетита, дегидратация, эзофагит, боль в животе, изжога, эрозии/язвы слизистой оболочки ЖКТ, диарея, колиты (в т.ч. тяжелые энтероколиты, включая нейтропенический энтероколит с перфорацией), повышение активности печеночных ферментов и увеличение уровня билирубина; мукозиты (в основном стоматиты, реже эзофагиты) появляются вскоре после начала приема препарата и могут прогрессировать в течение нескольких дней вплоть до изъязвления слизистой оболочки. Большинство побочных эффектов исчезает к третьей неделе терапии. Редко на фоне приема препарата внутрь наблюдалось развитие тяжелых осложнений со стороны ЖКТ (перфорация, кровотечение) у больных с острым лейкозом, либо у больных, имевших в анамнезе другое заболевание или получавших лекарственную терапию, приводящую к развитию желудочно-кишечных осложнений.

Со стороны мочевыделительной системы: нефропатия, обусловленная повышенным образованием мочевой кислоты, красное окрашивание мочи в течение 1-2 дней после приема препарата.

Дерматологические реакции: алопеция, местные токсические реакции и изменения кожи (образование волдырей, тяжелый целлюлит, некроз), сыпь, зуд, гиперпигментация кожи и ногтей, гиперчувствительность облученной кожи ("ответная реакция на облучение"), периферическая эритема.

Аллергические реакции: крапивница, приливы жара к лицу, анафилаксия.

Местные реакции: некроз тканей в месте в/в введения.

Прочие: иммунодепрессия, гиперурикемия вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток ("синдром лизиса опухоли").

Передозировка:

Симптомы: применение идарубицина в очень высоких дозах приводит к развитию острой кардиотоксичности в первые 24 ч и тяжелой миелодепрессии в течение 1-2 недель. Развитие поздней (отсроченной) кардиотоксичности может наблюдаться через нескольких месяцев после передозировки антрациклинами. При приеме препарата внутрь возможно развитие желудочно-кишечных кровотечений и тяжелого повреждения слизистой оболочки.

Лечение: необходим тщательный контроль состояния пациента, симптоматическая терапия; при необходимости - переливание крови, тромбоцитарной массы, назначение антибиотиков. Диализ малоэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Заведос противопоказан при беременности и в период лактации.

Пациенты детородного возраста, получающие терапию препаратом Заведос, должны использовать надежные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Заведос является сильным миелосупрессантом, поэтому можно предположить, что применение схем комбинированной химиотерапии, включающих другие препараты с аналогичным действием, могут привести к развитию аддитивных токсических эффектов, особенно в отношении костного мозга, гематологическим и желудочно-кишечным проявлениям.

Применение Заведоса в комбинированной химиотерапии с другими лекарственными средствами, обладающими кардиотоксическим действием и сопутствующее применение других препаратов, оказывающих влияние на сердце(например блокаторов кальциевых каналов), требует мониторинга функции сердца на протяжении курса лечения.

Миелосупрессивный эффект препарата может усиливаться при применении лучевой терапии одновременно или за 1–2 нед до начала применения Заведоса.

Идарубицин не следует смешивать с другими р-рами. Следует избегать контакта препарата с любым р-ром, имеющим щелочную pH, поскольку это может привести к разрушению препарата. Заведос нельзя смешивать с гепарином из-за возможного образования осадка.

Особые указания и меры предосторожности:

Заведос следует применять под непосредственным наблюдением специалистов, которые имеют опыт применения химиотерапии при лейкозах.

При необходимости перед началом лечения Заведосом следует устранить острую интоксикацию или провести лечение последствий предыдущего применения цитотоксических препаратов (стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и генерализованная инфекция).

Кардиотоксический эффект антрациклинов может проявляться ранними (острыми) или поздними (отсроченными) явлениями. Ранние (острые)проявления кардиотоксичности идарубицина проявляются в основном синусовой тахикардией и/или изменениями на ЭКГ, такими как неспецифические изменения сегмента *ST* и зубца *T*. Также могут наблюдаться преждевременные сокращения желудочков и желудочковая тахикардия, брадикардия, а такжеAV-блокада или блокада ножек пучка Гиса. Эти проявления не являются признаками развития поздних проявлений кардиотоксичности, не имеют существенного клинического значения и, как правило, не требуют прекращения лечения идарубицином. Поздние (отсроченные) проявления кардиотоксичности возникают при окончании лечения Заведосом или через 2–3 мес после завершения лечения, однако описано развитие проявлений кардиотоксичности в период до 1 года после завершения лечения. Поздняя кардиомиопатия проявляется уменьшением фракции выброса левого желудочка и/или признаками и симптомами застойной сердечной недостаточности, такими как диспноэ, отек легких, ортостатический отек,кардиомегалия и гепатомегалия, олигурия, асцит, гидроторакс и ритм галопа.Могут также отмечаться подострые проявления, такие как перикардит и/или миокардит. Угрожающие жизни проявления застойной сердечной недостаточности являются наиболее тяжелыми признаками кумулятивной дозозависимой антрациклин-индуцированной кардиомиопатии.

Уровни кумулятивной дозы при пероральном или в/в введении идарубицина не установлены, однако идарубицин-индуцированная кардиомиопатия отмечалась у 5% пациентов, которые получали кумулятивные в/в дозы от 150 до 290мг/м^2. У пациентов, для лечения которых препарат применяли перорально в общей кумулятивной дозе свыше 400 мг/м^2, проявления кардиомиопатии были редкими.

Для снижения риска тяжелого поражения сердца следует определить функциональное состояние сердца перед началом применения Заведоса и контролировать его на протяжении лечения. Этот риск может быть снижен путем регулярного мониторинга фракции выброса левого желудочка во время лечения и немедленным прекращением применения идарубицина при первых признаках ухудшения этого показателя. Оптимальным количественным методом повторных исследований сердечной функции (оценка фракции выброса левого желудочка) является многоканальная радионуклидная ангиография или эхоКГ. Проведение оценки основных функциональных показателей сердца с помощью ЭКГ, многоканальной радионуклидной ангиографии и эхоКГ особенно рекомендуется проводить у пациентов, которые имеют факторы риска развития кардиотоксичности. Повторные определения показателя фракции выброса левого желудочка должны применяться у пациентов, которые получают высокие кумулятивные дозы антрациклинов. Факторы риска относительно развития проявлений кардиотоксичности включают активные или латентные заболевания сердечно-сосудистой системы, предшествующую или сопутствующую лучевую терапию с облучением медиастенальной/перикардиальной области, предшествующую терапию другими антрациклинами или антрацинедионами, предшествующая терапия средствами,оказывающими отрицательное инотропное действие. Мониторинг функциональных показателей сердца должен с особой тщательностью проводиться у больных, которые получают высокие кумулятивные дозы препарата и имеют указанные факторы риска.Однако идарубицин может оказывать кардиотоксическое влияние и при применении в низких кумулятивных

дозах у пациентов с или без наличия факторов риска.Токсическое влияние идарубицина и других антрациклинов или антрацинедионов может суммироваться.

Заведос вызывает выраженное угнетение костного мозга.Миелосупресия отмечается у всех больных, получающих терапевтическую дозу данного препарата, в связи с чем необходим регулярный контроль гематологического статуса до начала и в процессе лечения, включая определение лейкоцитарной формулы. Наиболее частым проявлением гематологической токсичности и наиболее частым проявлением острой дозозависимой токсичности идарубицина является обратимая лейкопения и/или гранулоцитопения (нейтропения). Проявления лейкопении и нейтропении обычно тяжелые; также может наблюдаться тромбоцитопения и анемия. Нейтропения и тромбоцитопения достигают наибольшей выраженности на 10–14-й день применения препарата. Нормализация количества нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов происходит на протяжении третьей недели. Клиническими проявлениями тяжелой миелосупресии могут быть лихорадка,инфекции, сепсис/септицемия, септический шок, кровотечения, гипоксия тканей —вплоть до летального исхода.

Вторичный лейкоз с или без проявлений прелейкемической фазы может развиваться у пациентов, для лечения которых применяют антрациклины.Вторичный лейкоз развивается чаще, когда Заведос применяют в комбинации с антинеопластическими средствами, влияющими на ДНК, когда пациенты предварительно получали большие дозы цитотоксических средств или когда назначают повышенные дозы антрациклинов. Такой лейкоз может развиться после1–3-летнего латентного периода.

Идарубицин проявлял генотоксическое действие в большинстве проб *in vitro* и *in vivo*.

В эксперименте при в/в введении идарубицин оказывал токсическое влияние на репродуктивную систему, а также канцерогенное, эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Идарубицин оказывает эметогенное действие.

Мукозиты (чаще всего — стоматит, реже — эзофагит) чаще всего развиваются в начале применения препарата и в тяжелых случаях за несколько дней прогрессируют с образованием язв слизистой оболочки. В большинстве случаев такие осложнения развиваются на 3-й неделе лечения. У больных острым лейкозом, у пациентов с другими заболеваниями в анамнезе, а также у тех больных, которые принимали препараты с повреждающим влиянием на органы пищеварительного тракта при пероральном приеме идарубицина изредка наблюдались случаи серьезных побочных эффектов со стороны ЖКТ (перфорация или кровотечение). У больных с проявлениями активных заболеваний пищеварительного тракта и с высоким риском развития кровотечения и/или перфорации следует взвесить соотношение риска и пользы при пероральном применении идарубицина.

Поскольку нарушения функций печени и/или почек может повлиять на распределение идарубицина,необходимо контролировать их традиционными клинико-лабораторными методами (с использованием показателей сывороточного билирубина и сывороточного креатинина)до и во время лечения. Если сывороточный уровень билирубина и/или креатинина превышает2 мг%, препарат не назначают. При применении других антрациклинов дозу обычно снижают на 50%, если уровни билирубина и креатинина колеблются в пределах 1,2–2мг%.

При выполнении инъекции в вены малого калибра или при повторных инъекциях в одно и то же место может развиться флебосклероз.Соблюдение рекомендаций относительно введения препарата минимизирует риск развития флебита и тромбофлебита в месте инъекции. При применении идарубицина,как и при применении других цитотоксических препаратов могут возникать тромбофлебиты и тромбоэмболии, в том числе — эмболия легочной артерии.

Применение идарубицина может привести к развитию гиперуремии вследствие интенсификации катаболизма пурина, который сопровождает быстрый лизис неопластических клеток под действием препарата (синдром лизиса опухоли). Уровень мочевой кислоты, ионов калия, кальция, фосфатов и креатинина в крови может повышаться в начале лечения. Гидратация, обеспечения щелочной реакции мочи и профилактика гиперуремии аллопуринолом могут минимизировать возможные проявления синдрома лизиса опухоли.

При лечении Заведосом необходимо наблюдение за больными и систематический контроль лабораторных показателей. Необходимо проводить усиленную поддерживающую терапию у больных старше 55 лет во время апластической фазы. При вторичной гиперурикемии вследствие быстрого лизиса лейкозных клеток необходимо контролировать уровень мочевой кислоты в крови и назначить соответствующую терапию при развитии гиперурикемии.

Соответствующие меры по борьбе с любыми системными инфекциями следует принимать до начала лечения.

Экстравазация в месте в/в инъекции Заведоса может вызвать тяжелый локальный некроз ткани. Ощущение острой боли или жжения в месте введения препарата свидетельствует о экстравазации. При этом следует немедленно прекратить вливание и продолжить его в другую вену.

Исследования результатов применения Заведоса у беременных не проводились. Препарат может быть назначен в период беременности только в том случае, когда потенциальный эффект от его применения значительно превышает риск повреждения плода. Пациентки должны быть предупреждены о потенциальной опасности для плода при применении препарата. Женщинам, которые проходят курс химиотерапии препаратом, следует рекомендовать отказаться на время лечения от кормления грудью.

Заведос может вызвать повреждения хромосом сперматозоидов, поэтому мужчины, которые принимают Заведос, должны использовать контрацептивы.

Условия хранения:

В сухом месте, при температуре не выше 25 °C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zavedos