

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗАВЕДОС
(ZAVEDOS®)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: idarubicin; 4-деметоксидаунорубіцин;

основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, що самоблокуються (розмір №4), з непрозорою кришкою червоно-оранжевого кольору і непрозорим корпусом білого кольору, з радіально розташованим надписом "IDARUBICIN 10" на кришці, виконаним чорним чорнилом, містять порошок оранжевого кольору - для капсул 10 мг.

склад: 1 капсула містить 10 мг ідарубіцину гідрохлорид;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гліцерилу пальмітостеарат; *кришка капсули:* заліза оксид червоний (E172), титану діоксид (E171), желатин; *основа капсули:* діоксид титану (E171), желатин.

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні антибіотики і споріднені препарати. Код АТС L01D B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ідарубіцину гідрохлорид - антрацикліновий антибіотик, що має антибластну (антимітотичну і цитотоксичну) дію і застосовується в комбінації з іншими цитотоксичними препаратами.

Ідарубіцин, вбудовуючись у молекулу ДНК, взаємодіє з топоізомеразою II і виявляє інгібуючий ефект на синтез нуклеїнових кислот. Препарат має виражені ліпофільні властивості, що призводить до збільшення швидкості проникнення препарату в клітину. Було показано, що ідарубіцин є ефективним засобом при лейкозі та лімфомі у мишей як при внутрішньовенному, так і при пероральному введенні. Дослідження *in vitro* та *in vivo* на експериментальних моделях показали, що його основний метаболіт ідарубіцинол виявляє протипухлинну активність. Ідарубіцинол, який вводився щурам у тій же дозі, що й вихідний препарат, мав менш виражену кардіотоксичність, ніж ідарубіцин.

Фармакокінетика. Після перорального введення хворим з нормальною функцією нирок і печінки ідарубіцин швидко абсорбується з піком концентрації в плазмі через 2 – 4 години, препарат виводиться із системи циркуляції з величиною періоду напіввиведення (T 1/2) у плазмі в межах 10 - 35 годин і екстенсивно метаболізується в активний метаболіт ідарубіцинол, який виводиться із системи циркуляції повільніше, з T 1/2 у межах 33 - 60 годин. Препарат виводиться з жовчю і через нирки, головним чином у формі ідарубіцинолу. Концентрації ідарубіцину та ідарубіцинолу в ядровмісних клітинах крові і кісткового мозку у сотні разів вищі за концентрації в плазмі. Швидкість зниження рівня ідарубіцину в плазмі і клітинах майже однакова з кінцевим періодом напіврозпаду, який дорівнює приблизно 15 годинам. Кінцевий період напіврозпаду ідарубіцинолу в клітинах становив близько 72 годин.

Показання для застосування.

- Для досягнення ремісії у дорослих з гострим нелімфоцитарним лейкозом (ГНЛЛ) при базисній терапії, рецидивах чи тяжких формах перебігу захворювання, коли внутрішньовенне введення не може бути застосованим (через медичні, психологічні або соціальні причини);
- Прогресуючий рак молочної залози після неефективної базисної терапії без застосування в ній антрациклінів.

Спосіб застосування та дози. При пероральному застосуванні Заведос може використовуватись у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Дорослим при гострому нелімфоцитарному лейкозі препарат призначають із розрахунку 30 мг/м² 1 раз на добу протягом 3 днів як монотерапія або 15 – 30 мг/м² 1 раз на добу протягом 3 днів у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Для лікування прогресуючого раку молочної залози у випадку монотерапії Заведос призначають у дозі 45 мг/м² одноразово або протягом трьох днів по 15 мг/м² 1 раз на добу; курс лікування повторюють кожні 3 – 4 тижні з урахуванням гематологічного статусу. Якщо Заведос призначають у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами, то його призначають у дозі 35 мг/м² одноразово.

Застосування для лікування хворих з порушенням функції печінки і нирок. Дозу препарату рекомендується зменшити, якщо рівень білірубіну та/або креатиніну в сироватці хворих більше 2 мг%. Рекомендується не перевищувати максимальну кумулятивну дозу 400 мг/м².

Побічна дія. Під час застосування Заведосу можуть спостерігатися: *кров* – лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, геморагії; *серцево-судинна система* – синусова тахікардія, зміни ЕКГ, тахіаритмія, блокади атріовентрикулярна і ніжок пучка Гіса, безсимптомне зменшення фракції викиду лівого шлуночка, застійна серцева недостатність, перикардит, міокардит, флебіт, тромбофлебіт, тромбоемболія; *травний тракт* – анорексія, нудота, блювання, дегідратація, мукозит, стоматит, езофагіт, біль у животі, печія, ерозії, виразки, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, коліт (у тому числі тяжкий ентероколіт і нейтропенічний коліт з перфорацією); *печінка* – підвищення активності печінкових ферментів і рівня білірубіну; *ендокринна система* – припливи; *шкіра* – алопеція, висипання, свербіж, гіперпігментація шкіри і нігтів, гіперчутливість опромінених ділянок шкіри, кропив'янка, еритема; *сечовидільна система* – червоний колір сечі через 1 – 2 дні від початку застосування; *інші* – анафілаксія, інфекції, сепсис, септицемія, вторинний лейкоз, підвищення температури тіла, шок, гіперурикемія.

Протипоказання. Заведос не слід призначати хворим з гіперчутливістю до ідарубіцину або інших компонентів препарату, до інших антрациклінів та антрацинедіонів; з тяжкими ураженнями функції нирок або печінки; з тяжкою серцевою недостатністю; з недавно перенесеним (протягом останніх 6 місяців) інфарктом міокарда; з вираженою аритмією; з персистоючою мієлосупресією; з попереднім лікуванням максимальними кумулятивними дозами ідарубіцину та/або іншими антрациклінами і антрацинедіонами.

Передозування. Можна припустити, що дуже високі дози ідарубіцину призведуть до розвитку гострої кардіотоксичності у перші 24 години і тяжкої мієлосупресії протягом 1-2 тижнів. У цей період слід призначити підтримуючу терапію як основний метод лікування, використовуючи при цьому такі засоби, як переливання крові і догляд за хворим, що допоможе уникнути розвитку рецидиву. Розвиток пізньої серцевої недостатності спостерігався при застосуванні антрациклінів протягом декількох місяців після передозування. Необхідно встановити пильне спостереження за хворими при появі ознак серцевої недостатності і призначити симптоматичну терапію.

Особливості застосування. Капсулу Заведосу слід ковтати цілою, запиваючи невеликою кількістю води; капсулу не слід смоктати, розкушувати чи розжовувати.

Заведос слід застосовувати під безпосереднім спостереженням спеціалістів, які мають досвід застосування хіміотерапії при лейкемічних захворюваннях.

Перед початком лікування Заведосом пацієнти повинні бути проліковані від гострих інтоксикацій чи наслідків (таких як стоматит, нейтропенія, тромбоцитопенія і генералізована інфекція) попереднього застосування цитотоксичних препаратів.

Вплив на серцеву функцію. Кардіотоксичний вплив при застосуванні антрациклінів може виявлятися ранніми (гострими) або пізніми (відстроченими) проявами.

Ранні (гострі) прояви. Ранні ознаки кардіотоксичності ідарубіцину виявляються в основному синусовою тахікардією та/або змінами в ЕКГ, такими як неспецифічні зміни зубців і інтервалу ST-T. Можуть також спостерігатися тахіаритмія, включаючи передчасні скорочення шлуночків і

вентрикулярну тахікардію, брадикардія, а також блокада атріовентрикулярна чи ніжок пучка Гіса. Ці прояви не є ознаками розвитку пізніх проявів кардіотоксичності, мають незначне клінічне значення і, звичайно не вимагають припинення лікування ідарубіцином.

Пізні (відстрочені) прояви. Пізні прояви кардіотоксичності виникають після закінчення курсу лікування Заведосом або через 2 - 3 місяці після застосування препарату, однак описано розвиток проявів кардіотоксичності і протягом року після завершення лікування. Пізня кардіоміопатія виявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка та/або ознаками і симптомами застійної серцевої недостатності, такими як диспноє, набряк легенів, ортостатичний набряк, кардіомегалія і гепатомегалія, олігурія, асцит, гідроторакс і ритм галопу. Також можуть зустрічатися підгострі прояви, такі як перикардит/міокардит. Загрозливі для життя прояви застійної серцевої недостатності є найважчими симптомами антрациклініндукованої кардіоміопатії і є ознаками кумулятивної дозозалежної токсичності препарату.

Рівні кумулятивної дози для пероральної чи внутрішньовенної форми ідарубіцину не встановлені. Однак ідарубіциніндукована кардіоміопатія зустрічалась у 5% пацієнтів, які отримували кумулятивні внутрішньовенні дози від 150 до 290 мг/м². У пацієнтів, в лікуванні яких застосовували пероральну загальну кумулятивну дозу понад 400 мг/м², прояви кардіоміопатії були нечастими.

Для зменшення ризику тяжкого ураження серця слід визначити функціональний стан серця перед початком застосування Заведосу та контролювати його протягом лікування. Цей ризик може бути зменшений шляхом регулярного моніторингу показників фракції викиду лівого шлуночка під час лікування та негайним припиненням застосування ідарубіцину при перших ознаках погіршення цих показників. Оптимальним кількісним методом повторних досліджень серцевої функції (оцінки фракції викиду лівого шлуночка) є багатоканальна радіонуклідна ангіографія (MUGA) або ехокардіографія (ЕхоКГ). Проведення оцінки основних функціональних показників серця за допомогою ЕКГ, MUGA та ЕхоКГ особливо рекомендується у пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку кардіотоксичності. Повторні MUGA та ЕхоКГ визначення показників фракції викиду лівого шлуночка повинні бути застосовані у пацієнтів, які отримують високі кумулятивні дози антрациклінів.

Фактори ризику щодо розвитку проявів кардіотоксичності включають активні або приховані захворювання кардіоваскулярної системи, попередню або супутню радіотерапію медіастенальної/перикардальної зони, попередню терапію іншими антрациклінами або антрацинедіонами і супутню терапію засобами, що можуть пригнічувати здатність міокарда скорочуватися. Моніторинг функціональних показників серця повинен бути особливо ретельним у хворих, які отримують високі кумулятивні дози і мають зазначені фактори ризику. Однак ідарубіцин може справляти кардіотоксичний вплив і при застосуванні низьких кумулятивних доз для лікування пацієнтів з/без наявності факторів ризику. Токсичний вплив ідарубіцину та інших антрациклінів чи антрацинедіонів може додаватися.

Гематологічна токсичність. Заведос є потужним супресором кісткового мозку. Тяжка мієлосупресія відмічається у всіх хворих, які отримують терапевтичну дозу даного препарату, у зв'язку з чим необхідний пильний контроль гематологічного статусу до початку і в процесі лікування, включаючи визначення лейкоцитарної формули. Найбільш частим проявом гематологічної токсичності і найбільш частим проявом гострої дозозалежної токсичності ідарубіцину є оборотна лейкопенія та/або гранулоцитопенія (нейтропенія). Прояви лейкопенії і нейтропенії звичайно тяжкі; також можуть спостерігатися тромбоцитопенія і анемія. Нейтропенія та тромбоцитопенія досягає найбільшої вираженості на 10 – 14-й день застосування препарату. Відновлення нормальної кількості нейтрофілів і тромбоцитів відбувається протягом 3-го тижня. Клінічними проявами тяжкої мієлосупресії можуть бути підвищення температури, інфекції, сепсис/септицемія, септичний шок, кровотечі, гіпоксія тканин або настання смерті.

Вторинний лейкоз. Вторинний лейкоз з або без прелейкемічної фази може спостерігатись у хворих, які отримують антрацикліни. Ризик виникнення вторинного лейкозу збільшується, якщо Заведос застосовується одночасно з антинеопластичними засобами, які впливають на синтез ДНК, якщо хворий вже пройшов курс лікування цитотоксичними засобами або коли застосовуються високі дози антрациклінів. Вторинний лейкоз може мати 1–3-річний латентний період.

Заведос виявляв генотоксичну дію в більшості досліджень як *in vitro*, так *in vivo*.

Вплив на травний тракт. Заведос має еметогенну дію. Мукозити (частіше – стоматит, рідше – езофагіт) виникають незабаром після початку застосування препарату і в тяжких випадках можуть швидко (протягом кількох днів) прогресувати до утворення виразок на слизових оболонках.

Найчастіше такі прояви виникають протягом 3-го тижня лікування.

Інколи у хворих на гострий лейкоз, інші захворювання або після прийому інших препаратів, що мають ушкоджуючий вплив на травний тракт, можуть спостерігатись і більш серйозні ураження травного тракту, такі як перфорація або кровотеча. Відносно пацієнтів із захворюваннями травного тракту в активній фазі, з високим ризиком виникнення кровотечі або перфорації слід зважити користь і ризик застосування Заведосу.

Оцінка функції печінки і нирок. Оскільки порушення функцій печінки і/або нирок може вплинути на розподіл ідарубіцину, необхідно контролювати їх традиційними клініко-лабораторними методами (з використанням показників сироваткового білірубину і сироваткового креатиніну) до і під час лікування.

У ряді клінічних досліджень фази III лікування не проводили, якщо сироваткові рівні білірубину і/або креатиніну перевищували 2 мг%. При застосуванні інших антрациклінів звичайно дозу знижують на 50%, якщо рівні білірубину і креатиніну коливаються в межах 1,2-2 мг%.

Внаслідок швидкого медикаментозного лізису пухлинних клітин (синдром лізису пухлини) і екстенсивного катаболізму пуринів Заведос може спричинити розвиток гіперурикемії. Тому після початку застосування препарату слід визначити рівні сечової кислоти, калію, кальцію, фосфату і креатиніну. Для профілактики гіперурикемії і зменшення негативних наслідків синдрому лізису пухлини рекомендується проведення гіпергідратації, заходів, що викликають лужний рН сечі, та застосування аллопуринолу.

При застосуванні Заведосу можуть виникати тромбоемболії і тромбоемболії, в тому числі тромбоемболії легеневих артерій.

Вагітність і лактація. Ембріотоксичний вплив Заведосу виявлявся в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*.

За необхідності застосування Заведосу в період вагітності хвору слід попередити про можливу небезпеку для плода. Заведос слід застосовувати для лікування вагітних лише тоді, коли користь від застосування препарату переважає ризик. Слід також рекомендувати матерям, які проходять курс хіміотерапії цим препаратом, відмовитися на цей час від грудного вигодовування.

Заведос може ушкоджувати хромосоми людських сперматозоїдів, тому чоловіки, які отримують Заведос, повинні вживати контрацептивних заходів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Заведос є сильним мієлосупресантом, і можна припустити, що схеми комбінованої хіміотерапії, які включають інші препарати аналогічної дії, призведуть до адитивних токсичних ефектів, особливо стосовно кісткового мозку, гематологічних і гастроінтестинальних проявів. Застосовувати Заведос у комбінованій хіміотерапії разом з іншими потенційно кардіотоксичними засобами (наприклад з блокаторами кальцієвих каналів) слід під контролем функції серця протягом усього курсу лікування.

Посилення мієлосупресивного ефекту може спостерігатись тоді, коли препарат застосовують разом з променевою терапією або променева терапія проводилася за 1 – 2 тижні до застосування Заведосу.

Умови та термін зберігання. Зберігати у сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 1 капсулу поміщають у флакон із скла, який поміщають у коробку з картону пакувального.

Виробник. “Фармація і Апджон С.п.А.”, Італія.

„Фармація Італія С.п.А”, Італія, компанія групи Пфайзер, США.

ЗАТВЕРДЖЕНО
„Фармація Італія С.п.А", Італія.
“Пфайзер Італія С.р.л.”, Італія.

Сторінка 5 з 5. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Адреса. Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano, Milan, Italy.