

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavedos, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 1 mg idarubicyny chlorowodorku (*Idarubicini hydrochloridum*).
Jedna fiolka zawiera 5 mg lub 10 mg idarubicyny chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, pomarańczowoczerwony roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Idarubicyny chlorowodorek jest produktem antymitotycznym i cytotoksycznym, powszechnie stosowanym w chemioterapii w połączeniu z innymi substancjami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.2). Idarubicyna chlorowodorku jest wskazana w leczeniu niżej wymienionych nowotworów.

Dorośli:

- Ostra białaczka nieлимfoblastyczna [ANLL, określana również jako ostra białaczka szpikowa (AML)] — w celu indukcji remisji, zarówno jako produkt leczniczy pierwszego rzutu, jak i u pacjentów z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię.
- Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) — jako produkt leczniczy drugiego rzutu.

Dzieci:

- Ostra białaczka szpikowa (AML) — w połączeniu z cytarabiną jako produkt leczniczy pierwszego rzutu w celu indukcji remisji.
- Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) — jako produkt leczniczy drugiego rzutu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL) / ostra białaczka szpikowa (AML)

Dorośli: zalecana dawka wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego z cytarabiną. Inny schemat dawkowania stosowany w monoterapii i w leczeniu skojarzonym, to 8 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 5 dni.

Dzieci: zalecana dawka wynosi 10–12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego z cytarabiną.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Dorośli: zalecana dawka wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni w monoterapii.

Dzieci: zalecana dawka wynosi 10 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni w monoterapii.

UWAGA: Powyższe zalecenia mają charakter ogólny. W celu określenia dokładnych dawek należy zapoznać się z poszczególnymi protokołami. Na ogół dawkę oblicza się na podstawie całkowitej powierzchni ciała pacjenta.

Konieczne jest jednak dostosowanie zalecanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, a w przypadku leczenia skojarzonego – do dawek pozostałych produktów leczniczych cytotoksycznych.

Dostosowanie dawki

Niewydolność wątroby oraz nerek

Ze względu na niewystarczającą ilość danych, dotyczących stosowania idarubicyny chlorowodoru u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek, nie ustalono odpowiedniej dawki idarubicyny chlorowodoru w tych grupach pacjentów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów, u których stężenie bilirubiny i (lub) kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl (patrz punkt 4.4).

Nie należy stosować idarubicyny chlorowodoru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Idarubicyny chlorowodorek należy podawać wyłącznie dożylnie (patrz punkt 6.6). Wlew należy wykonywać w ciągu 5 do 10 minut przez wprowadzone wcześniej cewniki dożylnie, przez które przepływa 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy. Bezpośrednie szybkie wstrzyknięcie idarubicyny chlorowodoru nie jest zalecane ze względu na ryzyko wynaczynienia, które może nastąpić nawet pomimo prawidłowego umieszczenia igły w żyłę, potwierdzonego obecnością krwi podczas aspiracji (patrz punkt 4.4). Technika ta ogranicza ryzyko zakrzepicy i wynaczynienia idarubicyny chlorowodoru wokół żyły, co mogłoby prowadzić do ciężkich powikłań w postaci zapalenia tkanki podskórnej lub martwicy.

Po podaniu idarubicyny chlorowodoru do małych naczyń krwionośnych lub po powtarzanych wlewach do tej samej żyły, może dojść do stwardnienia żył.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne antracykliny lub antracenodiony,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek,
- ciężka kardiomiopatia,
- ciężka niewydolność mięśnia sercowego,
- niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca,
- utrzymująca się supresja szpiku kostnego,
- wcześniejsza terapia maksymalną, skumulowaną dawką idarubicyny chlorowodoru i (lub) innymi antracyklinami lub antracenodionami (patrz punkt 4.4),
- w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Idarubicynę należy stosować pod nadzorem lekarza, doświadczonego w podawaniu cytostatyków (chemioterapii). Zapewni to podjęcie natychmiastowego i skutecznego leczenia ciężkich powikłań choroby i (lub) jej leczenia (tj. krwotoki, ciężkie zakażenia).

Leczenie idarubicyny chlorowodorkiem należy rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów toksyczności wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych (takich jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość oraz uogólnione zakażenia).

Czynność serca

Leczenie antracyklinami niesie ze sobą ryzyko kardiotoxyczności, która może objawiać się powikłaniami wczesnymi (tj. ostrymi) lub późnymi (tj. opóźnionymi).

Wczesne (tj. ostre) powikłania: wczesne objawy toksycznego wpływu idarubicyny na serce to głównie: tachykardia zatokowa i (lub) nieprawidłowości w zapisie EKG, takie jak niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Opisywano również przypadki tachyarytmii, w tym przedwczesnych skurczów komorowych i tachykardii komorowej, bradykardii oraz bloku przedsionkowo-komorowego i bloku odnogi pęczka Hisa. Objawy te z reguły nie zwiększają ryzyka kardiotoxyczności późnej, rzadko są istotne klinicznie i zazwyczaj nie stanowią wskazania do przerwania leczenia idarubicyną.

Późne (tj. opóźnione) powikłania: kardiotoxyczność późna zwykle rozwija się w późniejszym okresie leczenia lub w ciągu 2 - 3 miesięcy po jego zakończeniu. Jej objawy obserwowano również po wielu miesiącach, a nawet latach po zakończeniu terapii. Późna kardiomiopatia manifestuje się obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i (lub) objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki ortostatyczne, powiększenie serca, powiększenie wątroby, oliguria, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Obserwowano również podostre objawy w postaci zapalenia osierdzia i (lub) mięśnia sercowego. Najcięższą postacią kardiomiopatii, wywołaną stosowaniem antracyklin, jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, będąca efektem toksyczności zależnej od wielkości dawki skumulowanej.

Nie określono granicznej skumulowanej dawki idarubicyny chlorowodorku podawanej dożylnie. Kardiomiopatię spowodowaną leczeniem idarubicyną obserwowano jednak u 5% pacjentów, w przypadku których dawki skumulowane podawanej dożylnie idarubicyny wynosiły 150-290 mg/m² pc. Dostępne dane dotyczące pacjentów, którym podawano doustnie całkowite dawki idarubicyny chlorowodorku skumulowane do 400 mg/m² pc., sugerują małe prawdopodobieństwo wystąpienia kardiotoxyczności.

Aby zminimalizować ryzyko ciężkiego uszkodzenia serca, przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną należy ocenić czynność serca, a następnie monitorować ją w trakcie terapii. Można to uzyskać poprzez regularne określanie frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie leczenia oraz natychmiastowe przerwanie podawania produktu w momencie stwierdzenia pierwszych objawów uszkodzenia serca. Odpowiednimi metodami ilościowej oceny czynności serca (oceny frakcji wyrzutowej lewej komory) są wentrykulografia izotopowa (MUGA) oraz echokardiografia (ECHO). Zaleca się, by wyjściowej oceny funkcji serca dokonywać przy użyciu EKG oraz wentrykulografii lub echokardiografii, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kardiotoxyczności. Należy powtarzać ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory (badania MUGA lub ECHO), zwłaszcza gdy skumulowana dawka antracyklin przyjęta przez pacjenta jest zwiększona. Przez cały czas obserwacji pacjenta, ocenę należy dokonywać tą samą metodą.

Czynnikami ryzyka kardiotoxyczności są: aktywna lub utajona choroba sercowo-naczyniowa, uprzednie lub jednoczesne napromienianie śródpiersia i (lub) okolicy osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami, oraz jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą upośledzać kurczliwość mięśnia sercowego lub działać kardiotoxycznie (np. trastuzumab). Nie należy podawać antracyklin, w tym idarubicyny w skojarzeniu z innymi substancjami kardiotoxycznymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana (patrz punkt 4.5). U pacjentów otrzymujących antracykliny po zakończeniu leczenia innymi substancjami kardiotoxycznymi, szczególnie tymi z długim okresem półtrwania, takimi jak trastuzumab, może również wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kardiotoxyczności. Raportowany okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może utrzymywać się w krwiobiegu do 7 miesięcy. W związku z tym należy unikać terapii opartej na antracyklinie przez okres do 7 miesięcy od

zakończenia podawania trastuzumabu, jeżeli jest to możliwe. Natomiast jeżeli nie jest to możliwe, czynność serca pacjenta powinna być ściśle monitorowana.

Monitorowanie czynności serca musi być szczególnie dokładne u pacjentów, u których osiągnięto duże skumulowane dawki produktu oraz u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka. Jednak idarubicyna może działać kardi toksycznie już przy mniejszych dawkach skumulowanych, niezależnie od występowania czynników ryzyka.

U niemowląt oraz dzieci podatność na kardi toksyczność antracyklin wydaje się być większa, dlatego też konieczne jest prowadzenie długoterminowych, okresowych badań czynności serca u tych pacjentów.

Toksyczność idarubicyny i innych antracyklin lub antracenodionów prawdopodobnie sumuje się.

Toksyczność hematologiczna

Idarubicyna wykazuje nasilone działanie mielosupresyjne. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali terapeutyczną dawkę produktu, dochodzi do ciężkiej mielosupresji. Przed każdym cyklem leczenia idarubicyną oraz w czasie jego trwania, należy oceniać parametry hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek wraz z rozmazem. Głównym objawem toksyczności hematologicznej idarubicyny oraz najczęstszym ostrym powikłaniem zmuszającym do zmniejszenia dawki produktu jest zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia). Leukopenia i neutropenia zwykle mają ciężki przebieg. Może również wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Liczba neutrofilów i płytek krwi jest najmniejsza zwykle 10–14 dni po podaniu produktu i zazwyczaj wraca do normy w trzecim tygodniu. W trakcie fazy ciężkiej mielosupresji zgłaszano przypadki zgonów z powodu zakażeń i (lub) krwotoków. Powikłaniami klinicznymi ciężkiej mielosupresji mogą być: gorączka, zakażenia, posocznica, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej zaleca się dożylne leczenie antybiotykami.

Wtórne białaczki

Donoszono o przypadkach wtórnych białaczek u pacjentów leczonych antracyklinami, w tym idarubicyną (z poprzedzającym stanem przedbiałaczkowym lub bez). Wtórne białaczki występują częściej w przypadku jednoczesnego stosowania produktów z tej grupy z produktami leczniczymi przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA u pacjentów intensywnie leczonych w przeszłości produktami cytotoksycznymi lub przy zwiększaniu dawek antracyklin. Okres utajenia w przypadku tych białaczek może wynosić od 1 do 3 lat.

Przewód pokarmowy

Idarubicyna może powodować wymioty. Po podaniu produktu zwykle szybko dochodzi do zapalenia śluzówek (głównie błony śluzowej jamy ustnej, rzadziej przełyku), które w ciężkich postaciach mogą w ciągu kilku dni spowodować powstanie owrzodzeń błony śluzowej. U większości pacjentów ustępuje ono w trzecim tygodniu leczenia.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki ciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych (takich jak perforacja lub krwawienie) u pacjentów otrzymujących doustnie idarubicynę, z ostrą białaczką lub innymi zaburzeniami w wywiadzie albo przyjmujących produkty prowadzące do powikłań żołądkowo-jelitowych. U pacjentów z czynną chorobą układu pokarmowego ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i (lub) perforacji, należy oszacować stosunek korzyści do ryzyka doustnego stosowania idarubicyny.

Czynność wątroby i (lub) nerek

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek mogą mieć wpływ na wydalanie idarubicyny, dlatego czynność tych narządów należy oceniać przed rozpoczęciem oraz w trakcie terapii, przy użyciu standardowych testów laboratoryjnych (stosując jako parametry stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy). W czasie licznych badań klinicznych III fazy, produktu leczniczego nie podawano, jeśli stężenie bilirubiny i (lub) kreatyniny w surowicy było większe niż 2 mg/dl. Jeżeli stężenie bilirubiny mieści się w zakresie 1,2–2 mg/dl, dawki innych antracyklin zwykle redukuje się o 50% (patrz punkt 4.2).

Objawy w miejscu podania

W wyniku podania produktu do małego naczynia lub wielokrotnego jego podawania do tej samej żyły może dojść do stwardnienia ścian naczynia żylnego. Podawanie produktu w sposób zgodny z zaleceniami może zminimalizować ryzyko zapalenia żyły/zakrzepowego zapalenia żyły w miejscu wlewu (patrz punkt 4.2).

Wynaczynienie

Wynaczynienie idarubicyny w czasie infuzji dożylniej może spowodować miejscowy ból, ciężkie uszkodzenia tkanek (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki łącznej) oraz martwicę. Jeśli podczas dożylnego podania produktu wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wynaczynienia, należy natychmiast przerwać wlew produktu.

W przypadku wystąpienia wynaczynienia można podać deksrazoksan, aby zapobiec lub zmniejszyć uszkodzenie tkanki.

Zespół rozpadu guza

Idarubicyna może powodować hiperurykemię, która jest wynikiem nasilonego katabolizmu puryn, towarzyszącego gwałtownemu rozpadowi komórek nowotworowych pod wpływem produktu („zespół lizy guza”). Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Nawodnienie, alkalizacja moczu oraz profilaktyczne podawanie allopurynolu w celu zapobieżenia hiperurykemii może zminimalizować potencjalne powikłania zespołu lizy guza.

Działanie immunosupresyjne i (lub) zwiększona podatność na zakażenia

Podawanie szczepionek z żywych lub żywych atenuowanych drobnoustrojów (np. szczepionka przeciw żółtej febrze) pacjentom z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, w tym idarubicyny, może prowadzić do ciężkich infekcji lub zgonu. Należy unikać szczepienia pacjentów przyjmujących idarubicynę za pomocą żywych szczepionek. Można podawać szczepionki oparte o drobnoustroje inaktywowane lub zabite, ale reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

Układ rozrodczy

Idarubicyna może działać genotoksycznie. Pacjentom i pacjentkom leczonym idarubicyny chlorowodorkiem należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie terapii oraz przez pewien okres po jej zakończeniu. Mężczyznom leczonym idarubicyny chlorowodorkiem zaleca się, o ile jest to możliwe i stosowne, zasięgnięcie porady na temat możliwości przechowania nasienia zebranego przed rozpoczęciem terapii, ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem (patrz punkt 4.6). Pacjentom i pacjentkom, którzy po zakończeniu leczenia planują potomstwo, należy zalecić, aby wcześniej skonsultowali się z odpowiednim specjalistą.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych produktów cytostatycznych, podczas stosowania idarubicyny obserwowano epizody zakrzepowego zapalenia żył oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucną.

Należy poinformować pacjentów o tym, że produkt może spowodować czerwone zabarwienie moczu przez 1–2 dni po podaniu produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Idarubicyna jest produktem silnie hamującym czynność szpiku kostnego i stosowanie skojarzonych schematów chemioterapii zawierających inne produkty o podobnych właściwościach może prowadzić do pogłębienia tego działania, szczególnie w odniesieniu do szpiku kostnego i (lub) krwi oraz przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Stosowanie idarubicyny w połączeniu z innymi potencjalnie kardiotoksycznymi chemioterapeutykami, jak również jednoczesne podawanie z produktami wpływającymi na układ sercowo-naczyniowy (np. inhibitory kanału wapniowego), wymaga monitorowania czynności serca przez cały okres leczenia.

Zmiany w czynności wątroby lub nerek, spowodowane produktami stosowanymi jednocześnie z idarubicyną, mogą mieć wpływ na metabolizm, farmakokinetykę, skuteczność i (lub) toksyczność tego produktu (patrz punkt 4.4).

Zastosowanie radioterapii w czasie podawania produktu lub w okresie 2-3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną może powodować nasiloną supresję szpiku kostnego.

Jednoczesne stosowanie żywych atenuowanych szczepionek (np. szczepionka przeciw żółtej febrze) nie jest zalecane ze względu na ryzyko ogólnoustrojowej choroby, który może prowadzić do zgonu. Ryzyko jest większe u pacjentów z obniżoną odpornością, spowodowaną przez współistniejącą chorobę. Można podawać szczepionki inaktywowane, jeżeli są dostępne.

W przypadku skojarzonego stosowania doustnych produktów przeciwzakrzepowych i chemioterapii przeciwnowotworowej zaleca się zwiększenie częstości kontrolowania wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka interakcji.

Równoczesne podanie cyklosporyny A, jako pojedynczego czynnika uwrażliwiającego komórki nowotworowe znacząco zwiększało wartość AUC idarubicyny (1,78 razy) oraz idarubicynolu (2,46 razy) u pacjentów z ostrą białaczką. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki idarubicyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania idarubicyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Idarubicyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem dla płodu. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia idarubicyną oraz przez co najmniej 6,5 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki. Mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia idarubicyną i przez co najmniej 3,5 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy idarubicyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na to, że inne antracykliny przenikają do mleka ludzkiego oraz że u niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane idarubicyny, kobietom należy zalecić, aby nie karmiły piersią podczas leczenia idarubicyną i przez co najmniej 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Idarubicyna może uszkadzać chromosomy ludzkich plemników, dlatego mężczyźni leczeni idarubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji przez co najmniej 3,5 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki (patrz punkt 4.4). Zarówno kobiety, jak i mężczyźni przed rozpoczęciem leczenia powinni zasięgnąć porady na temat zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu idarubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych dostępnych po wprowadzeniu idarubicyny do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia		posocznica			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			wtórna białaczka (ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość					pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego					anafilaksja	
Zaburzenia endokrynologiczne	jadłowstręt		odwodnienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hiperurykemia			zespół lizy guza
Zaburzenia układu nerwowego				krwotok mózgowy		
Zaburzenia serca		zastoinowa niewydolność serca, bradykardia, tachykardia zatokowa, tachyarytmia, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, kardiomiopatia ²	zawał mięśnia sercowego, nieprawidłowości w zapisie EKG ¹		zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa	
Zaburzenia naczyniowe		krwotoki, miejscowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył	wstrząs		powikłania zakrzepowozatorowe, uderzenia gorąca	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) żołądka, biegunka, ból brzucha lub uczucie pieczenia	krwawienie z przewodu pokarmowego, ból brzucha	zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy ³		nadżerki lub owrzodzenie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie stężenia bilirubiny				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	wysypka, świąd, nadwrażliwość podrażnionej skóry ⁴	pokrzywka, hiperpigmentacja skóry i paznokci, zapalenie tkanki łącznej ⁵ , martwica tkanek		rumień dystalnych części ciała	reakcje miejscowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	czerwony kolor moczu przez 1–2 dni po podaniu produktu					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, ból głowy, dreszcze					

¹ Niespecyficzne zmiany odcinka S-T.

² Towarzyszące objawy podmiotowe i przedmiotowe, patrz punkt 4.4.

³ W tym ciężkie zapalenie jelit i (lub) neutropeniczne zapalenie jelit z perforacją.

⁴ „Nawrót objawów niepożądanych radioterapii”.

⁵ Zdarzenie może mieć ciężki przebieg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Układ krwiotwórczy

Najcięższym działaniem niepożądanym idarubicyny jest nasilona mielosupresja. Jednak jest to konieczne do zniszczenia komórek białaczki (patrz punkt 4.4).

Kardiotoksyczność

Najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej stosowaniem antracyklin jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, będąca efektem toksyczności zależnej od wielkości dawki skumulowanej (patrz punkt 4.4).

Żołądek i jelita

Zapalenie błony śluzowej żołądka oraz w ciężkich przypadkach owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, odwodnienie spowodowane ciężkimi wymiotami i biegunką; ryzyko perforacji okrężnicy itp.

Miejsce podania

Zapalenie żył i (lub) zakrzepowe zapalenie żył oraz środki prewencji, patrz punkt 4.2. Niezamierzone wycieki z żyły mogą spowodować ból, ciężkie zapalenie tkanki łącznej i martwicę tkanek.

Inne działania niepożądane: hiperurykemia

Zapobieganie objawom poprzez nawodnienie, alkalizację moczu oraz profilaktyczne podawanie allopurynolu może zminimalizować potencjalne powikłania zespołu lizy guza.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane są podobne u dorosłych i dzieci, z wyjątkiem większej podatności dzieci na kardi toksyczność antracyklin (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Bardzo duże dawki idarubicyny chlorowodoru mogą wywierać ostry wpływ toksyczny na mięsień sercowy w ciągu 24 godzin i wywołać ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w ciągu 1 do 2 tygodni. Przypadki opóźnionego pojawienia się niewydolności serca zgłaszano nawet po kilku miesiącach od przedawkowania antracyklin. Pacjentów należy poddawać ścisłej obserwacji – przy wystąpieniu objawów niewydolności serca, należy ich leczyć tradycyjnymi metodami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne i substancje o podobnej strukturze, antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB06.

Idarubicyna jest analogiem daunorubicyny, wbudowującym się w cząsteczkę DNA, ma działanie hamujące syntezę kwasów nukleinowych oraz wchodzi w interakcję z enzymem topoizomerazą II. Brak grupy metoksylowej w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny.

Stwierdzono, że idarubicyna działa silniej niż daunorubicyna i jest skuteczniejsza od niej w leczeniu białaczki i chłoniaków u myszy, zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. W badaniach *in vitro* na komórkach ludzkich i mysich, opornych na antracykliny, wykazano obniżoną częstość występowania oporności krzyżowej na idarubicynę w porównaniu do doksorubicyny lub daunorubicyny. Badania kardi toksyczności na zwierzętach sugerują, że idarubicyna cechuje się lepszym wskaźnikiem terapeutycznym niż daunorubicyna i doksorubicyna. Jej główny metabolit, idarubicynol, także wywierał działanie przeciwnowotworowe w badaniach na modelach eksperymentalnych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Idarubicynol okazał się mniej kardi toksyczny niż

idarubicyna w doświadczeniach na szczurach, które otrzymywały go w takiej samej dawce, jak lek macierzysty.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

U dorosłych idarubicyna chlorowodoru po podaniu doustnym w dawce 10–60 mg/m² pc. była szybko wchłaniana; maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 4–12,65 ng/ml osiągnięto w ciągu 1–4 godzin po podaniu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 12,7 ± 6,0 godz. (średnia ± SD). Po dożylnym podaniu idarubicyny u dorosłych, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 13,9 ± 5,9 godz., podobnie jak po podaniu doustnym.

Po podaniu dożylnym produkt ulega w większości przekształceniu do czynnego metabolitu, idarubicynolu, który jest wolno wydalany z organizmu, okres jego półtrwania w osoczu wynosi 41–69 godzin. Produkt jest eliminowany przez wydalanie z żółcią i przez nerki, przede wszystkim w postaci idarubicynolu.

Badania stężenia produktu w komórkach (jądrzastych komórkach krwi i komórkach szpiku kostnego) osób chorych na białaczkę wykazały, że idarubicyna osiąga maksymalne stężenie komórkowe w ciągu kilku minut. Stężenie idarubicyny i idarubicynolu w jądrzastych komórkach krwi i w komórkach szpiku kostnego jest ponad sto razy większe niż stężenie w osoczu. Szybkość eliminacji idarubicyny z osocza i z komórek jest prawie porównywalna z okresem półtrwania w fazie eliminacji, który wynosi około 15 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji idarubicynolu wynosi 72 godziny.

Dzieci i młodzież

Pomiary parametrów farmakokinetycznych u 7 dzieci, otrzymujących dożylnie idarubicyny chlorowodorek w dawkach wynoszących od 15 do 40 mg/m² pc. przez 3 dni wykazały, że mediana okresu półtrwania idarubicyny wynosiła 8,5 godz. (zakres: 3,6–26,4 godz.). Aktywny metabolit, idarubicynol, ulegał akumulacji w ciągu 3 dni leczenia, a mediana jego okresu półtrwania wynosiła 43,7 godz. (zakres: 27,8–131 godz.).

W odrębnym badaniu pomiary parametrów farmakokinetycznych u 15 dzieci, otrzymujących idarubicyny chlorowodorek doustnie w dawkach wynoszących od 30 do 50 mg/m² pc. w czasie 3-dniowego leczenia wykazały, że maksymalne stężenie idarubicyny w osoczu wynosiło 10,6 ng/ml (zakres: 2,7–16,7 ng/ml w przypadku dawki 40 mg/m² pc.). Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji idarubicyny wynosiła 9,2 godz. (zakres: 6,4–25,5 godz.). W ciągu 3-dniowego okresu leczenia stwierdzono istotną akumulację idarubicynolu. Okres półtrwania idarubicyny w fazie eliminacji po podaniu dożylnym był porównywalny do obserwowanego po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży.

W związku z tym, że wartość C_{max} po doustnym podaniu idarubicyny jest podobna u dzieci i dorosłych, parametry kinetyczne wchłaniania nie różnią się między tymi grupami wiekowymi.

Wartości okresu półtrwania idarubicyny chlorowodoru w fazie eliminacji są różne u dzieci i dorosłych, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Wartości całkowitego klirensu idarubicyny chlorowodoru, wynoszące 30–107,9 l/godz./m² pc., opisywane u dorosłych, są większe niż wartości opisywane w populacji dzieci i młodzieży (18–33 l/godz./m² pc.). Mimo, że idarubicyny chlorowodorek ma bardzo dużą objętość dystrybucji zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (co sugeruje, że znaczna część produktu jest związana z tkankami), nie można w pełni wyjaśnić krótszego okresu półtrwania w fazie eliminacji i mniejszego klirensu całkowitego u dzieci i młodzieży tym, że objętość dystrybucji jest u nich mniejsza, niż u dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Właściwości farmakokinetyczne idarubicyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek nie zostały dokładnie zbadane. Należy się spodziewać, że u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, metabolizm idarubicyny może być osłabiony, co może prowadzić do podwyższonego stężenia produktu w organizmie. Na wydalanie idarubicyny może również wpływać zaburzenie czynności nerek. W związku z powyższym, u pacjentów z zaburzeniami

czynności wątroby i (lub) nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4). Stosowanie idarubicyny chlorowodoru jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W większości badań przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro*, idarubicyna okazała się genotoksyczna. Stwierdzono także, że podawana dożylnie idarubicyna wywiera działanie rakotwórcze oraz działanie toksyczne na narządy rozrodcze i działa embriotoksycznie oraz teratogennie u szczurów. U szczurów nie stwierdzono istotnego wpływu idarubicyny chlorowodoru podawanej dożylnie w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę w okresie około- i poporodowym na matki lub ich potomstwo. Nie wiadomo, czy produkt jest wydzielany z mlekiem matki. Tak jak inne antracykliny i leki cytotoksyczne, idarubicyna podawana dożylnie okazała się kancerogenna u szczurów. Badanie tolerancji miejscowej, przeprowadzone na psach wykazało, że podanie pozanaczyniowe produktu powoduje martwicę tkanek.

Średnia wartość LD₅₀ w przypadku dożylnego podania idarubicyny chlorowodoru wynosi 4,4 mg/kg u myszy, 2,9 mg/kg u szczurów i około 1,0 mg/kg u psów. Stwierdzono, że głównym narządem docelowym po podaniu pojedynczej dawki jest układ hemolimfopoetyczny oraz, szczególnie u psów, przewód pokarmowy.

Toksyczne działanie po wielokrotnym podaniu idarubicyny drogą dożylną oceniono u szczurów i psów. Stwierdzono, że głównymi narządami docelowymi u tych zwierząt są: układ hemolimfopoetyczny, przewód pokarmowy, nerki, wątroba i męskie lub żeńskie narządy rozrodcze.

Badania toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym ujawniły, że idarubicyna podawana dożylnie wykazuje niewielkie lub umiarkowane działanie kardiotoksyczne jedynie w dawkach śmiertelnych, podczas gdy dożylne podanie doksorubicyny i daunorubicyny prowadzi do wyraźnego uszkodzenia mięśnia sercowego nawet w dawkach niezagrożających życiu.

Proponowana etykieta produktu nie zawiera informacji na temat wpływu idarubicyny na środowisko naturalne. Niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami i wymaganiami (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Idarubicyny chlorowodoru nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy unikać kontaktu z roztworami o zasadowym pH, gdyż może to doprowadzić do rozkładu produktu Zavedos. Idarubicyny chlorowodoru nie należy mieszać z heparyną ze względu na możliwość wytrącenia się osadu.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka: 3 lata

Fiolka po otwarciu: Każda fiolka służy wyłącznie do jednorazowego użycia, a jej zawartość powinna zostać zużyta bezpośrednio po otwarciu. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięta fiolka: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiolka po otwarciu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwarcia/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, ten produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z silikonowanej gumy halobutylowej pokrytej fluoropolimerem (FluroTec®Plus) z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką typu flip-off, z przezroczystym plastikowym rękawem (osłonką „Oncotain”), w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 1 fiolkę po 5 ml lub 1 fiolkę po 10 ml roztworu do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Zavedos przeznaczony jest do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć. Rozcieńczenie należy przeprowadzić bezpośrednio przed użyciem i bezzwłocznie rozpocząć wlew. Wlew należy zakończyć w ciągu 24 godzin od przygotowania, a pozostałości usunąć.

Należy zachować następujące środki ostrożności ze względu na toksyczność substancji:

- należy przeszkolić personel w prawidłowej technice przygotowywania i podawania produktu;
- kobiety w ciąży powinny być wykluczone z czynności związanych z podawaniem tego produktu; pracownicy posługujący się produktem muszą nosić ubrania ochronne: okulary, fartuchy, maski i jednorazowe rękawice;
- należy wydzielić określoną przestrzeń do przygotowywania roztworu produktu (najlepiej z pionowym systemem laminarnego przepływu powietrza); blat roboczy powinien być chroniony chłonną bibułą ze spodem wzmocnionym tworzywem sztucznym;
- sprzęt wykorzystany do rozpuszczania i podawania produktu oraz usuwania jego pozostałości w tym rękawiczki, należy spakować w jednorazowe torby przeznaczone na odpady wysokiego ryzyka i spalić w wysokiej temperaturze;
- przypadkowe wycieki produktu należy zneutralizować rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (1% aktywnego chloru), najlepiej poprzez namaczanie, a następnie wodą;
- wszelkie materiały wykorzystane do usuwania zanieczyszczeń produktem należy usunąć w sposób opisany powyżej;
- gdyby produkt przypadkowo wszedł w kontakt ze skórą lub oczami, należy natychmiast spłukać go dużą ilością wody albo wody z mydłem lub roztworem dwuwęglanu sodowego i zasięgnąć porady lekarza;
- w przypadku kontaktu z oczami odciągnąć powiekę(-i) i płukać oczy dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Następnie zwrócić się o pomoc lekarską;
- po zdjęciu rękawiczek należy zawsze umyć ręce;
- wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25102

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.02.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO