

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavedos, 5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zavedos, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 5 mg idarubicyny chlorowodorku (*Idarubicini hydrochloridum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza (50 mg).

Każda fiolka zawiera 10 mg idarubicyny chlorowodorku (*Idarubicini hydrochloridum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza (100 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Czerwonopomarańczowy proszek.

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 (patrz punkt 4.2). Zavedos jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów:

Dorośli:

- Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL), określana również jako ostra białaczka szpikowa (AML). Idarubicyny chlorowodorek wywołuje remisje zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u pacjentów z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię.
- Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) — jako lek drugiego rzutu.

Dzieci:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zavedos w postaci rozcieńczonego roztworu z proszku, można podawać wyłącznie dożylnie (patrz punkt 6.6.). Wlew należy wykonywać w ciągu 5 do 10 minut przez wprowadzone wcześniej cewniki do dożylnego wlewu, przez które przepływa roztwór 0,9% chlorku sodu lub 5% dekstrozy. Bezpośrednie szybkie wstrzyknięcie produktu 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 produktu leczniczego wokół żyły, co mogłoby prowadzić do poważnych powikłań w postaci zapalenia tkanki podskórnej lub martwicy.

Po wykonaniu wstrzyknięcia do małych naczyń krwionośnych lub po wykonaniu powtarzanych wstrzyknięć do tej samej żyły, może dojść do stwardnienia żył.

Ostra białaczka nielimfoblastyczna (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.

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

Na ogół dawkę oblicza się na podstawie całkowitej powierzchni ciała pacjenta.

Dostosowanie dawki

Niewydolność wątroby oraz nerek

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek, nie ustalono odpowiedniej dawki produktu w tych grupach pacjentów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów, u których poziom bilirubiny i (lub) kreatyniny przekracza 2 mg% (patrz punkt 4.4).

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

4.3 Przeciwwskazania

Zavedos jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne antracykliny lub antracenodiony,
- z ciężką niewydolnością wątroby,
- z ciężką niewydolnością nerek,
- z ciężką kardiomiopatią,
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego,
- z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego,
- z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,
- z utrzymującą się supresją szpiku kostnego,
- wcześniej leczonych maksymalną kumulacyjną 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 można 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 przerywania 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 jednak również po kilku 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 i wątroby, oliguria, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Obserwowano również podostre objawy w postaci zapalenia osierdzia i (lub) mięśnia sercowego. Najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej stosowaniem antracyklin jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, będąca efektem toksyczności zależnej od wielkości dawki kumulacyjnej.

Nie określono granicznej dawki kumulacyjnej idarubicyny chlorowodoru podawanej dożylnie. Kardiomiopatię spowodowaną leczeniem idarubicyną obserwowano jednak u 5% pacjentów, w przypadku których dawki kumulacyjne dożylnej idarubicyny wynosiły 150–290 mg/m² pc. Dostępne dane dotyczące pacjentów, którym idarubicyny chlorowodorek podawano doustnie całkowite dawki kumulacyjne 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 przerywanie 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 kumulacyjna 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 kardiotoksycznymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana (patrz punkt 4.5). U pacjentów otrzymujących antracykliny po zakończeniu leczenia innymi substancjami kardiotoksycznymi, szczególnie tymi z długim okresem półtrwania, takimi jak trastuzumab, może również wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kardiotoksyczności. 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 u pacjenta powinna być ściśle monitorowana.

Monitorowanie czynności serca musi być szczególnie dokładne u pacjentów, u których osiągnięto wysokie kumulacyjne dawki produktu oraz u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka. Jednak idarubicyna może działać kardiotoksycznie już przy mniejszych dawkach kumulacyjnych, niezależnie od występowania czynników ryzyka.

U niemowląt oraz dzieci podatność na kardiotoksyczność 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 wraca do normy w trzecim tygodniu od zakończenia leczenia. 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 oraz przy zwiększaniu dawek antracyklin. Okres utajenia w przypadku tych białaczek może wynosić 1–3 lat.

Przewód pokarmowy

Idarubicyna może powodować wymioty. Po podaniu produktu zwykle szybko dochodzi do zapalenia błon śluzowych (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 ostrą chorobą układu pokarmowego ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i (lub) perforacji, należy oszacować stosunek korzyści do ryzyka doustnego stosowania idarubicyny.

Czynność wątroby i (lub) nerek

Zaburzenie czynności wątroby i (lub) nerek może 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 leku nie podawano, jeśli stężenie bilirubiny i (lub) kreatyniny w surowicy przekraczało 2 mg%. Jeżeli stężenie bilirubiny mieści się w zakresie 1,2–2 mg%, dawki innych antracyklin zwykle redukuje się o 50% (patrz punkt 4.2).

Objawy w miejscu wstrzyknięcia

W wyniku wstrzyknięcia 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 wstrzyknięcia produktu (patrz punkt 4.2).

Wynaczynienie

Wynaczynienie idarubicyny w czasie wstrzyknięcia dożylnego może spowodować miejscowy ból, poważne 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. 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 za pomocą żywych szczepionek u pacjentów przyjmujących idarubicynę. Można podawać szczepionki inaktywowane (tzw. martwe), ale reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

Układ rozrodczy

Idarubicyna może działać genotoksycznie. Pacjentom i pacjentkom leczonym idarubicyną chlorowodorkiem należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie terapii oraz przez pewien okres po jej zakończeniu.

Mężczyznom leczonym idarubicyną 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.

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Idarubicyna jest produktem silnie hamującym czynność szpiku kostnego; należy więc zakładać, że stosowanie skojarzonych schematów chemioterapii zawierających inne produkty o podobnych właściwościach może prowadzić do pogłębienia tego działania (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 równocześnie 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 ogólnoustrojowego odczynu, 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 przeciwnowotworowej chemioterapii 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.

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 (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>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	zawał mięśnia sercowego, nieprawidłowości w zapisie EKG ¹		zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		lewej komory serca, kardiomiopatia ²				
Zaburzenia naczyniowe		krwotoki, miejscowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył	wstrząs		powikłania zakrzepowo-zatorowe, uderzenia gorąca	
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 stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyseń	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					

¹Niespecyficzne zmiany odcinka ST-T.

²Towarzyszące objawy podmiotowe i przedmiotowe, patrz punkt 4.4.

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

⁴„Nawrót objawów niepożądanych radioterapii”.

⁵Zdarzenie może mieć ciężki przebieg.

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 kumulacyjnej (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 opisane w punkcie 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 wywołują ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w ciągu od jednego do dwóch tygodni. W takich przypadkach należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, w tym przetoczenie krwi i izolację pacjenta. 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 antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.

Zmiana 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 chłoniaków u myszy i białaczki zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. W badaniach *in vitro* na mysich i ludzkich komórkach opornych na antracykliny wykazano obniżoną częstość występowania oporności krzyżowej na idarubicynę w porównaniu do doksorubicyny lub daunorubicyny. Badania kardiotoxyczności na zwierzętach sugerują, że idarubicyna cechuje się lepszym wskaźnikiem terapeutycznym niż doksorubicyna lub daunorubicyna. Jej główny metabolit, idarubicynol, także wywierał działanie przeciwnowotworowe w badaniach na modelach eksperymentalnych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Idarubicynol okazał się mniej kardiotoxyczny niż idarubicyna w doświadczeniach na szczurach, które otrzymywały go w takiej samej dawce, jak lek macierzysty.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

U dorosłych idarubicyny chlorowodorek po podaniu doustnym w dawce 10–60 mg/m² pc. był szybko wchłaniany; 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 wydalenie 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 z osocza i z komórek jest prawie identyczna, przy czym krańcowy okres półtrwania 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 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 wywiera działanie toksyczne na narządy rozrodcze i działa embriotoksycznie oraz teratogennie u szczurów. Nie stwierdzono istotnego wpływu idarubicyny chlorowodoru podawanego dożylnie w dawce 0,2 mg/kg/dobę w okresie około- i poporodowym na matki lub ich potomstwo u szczurów.

Nie wiadomo, czy produkt jest wydzielany z mlekiem matki.

Tak jak antracykliny i leki cytotoksyczne, idarubicyna okazała się kancerogenna u szczurów.

Badanie tolerancji miejscowej przeprowadzone na psach wykazało, że podanie pozanaczyniowe produktu powoduje martwicę tkanek.

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

Po wielokrotnym podawaniu idarubicyny drogą dożylną szczurom i psom stwierdzono, że głównymi narządami docelowymi są: układ hemolimfopoetyczny, przewód pokarmowy, nerki, wątroba i męskie lub żeńskie narządy rozrodcze.

Badania toksyczności ostrej i podostrej ujawniły, że idarubicyna podawana dożylnie wykazuje umiarkowane działanie kardiotoksyczne jedynie w dawkach śmiertelnych, podczas gdy dożylne podanie dokсорubicyny i daunorubicyny prowadzi do wyraźnego uszkodzenia mięśnia sercowego nawet w dawkach niezagrażających życiu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Idarubicyny chlorowodoru nie należy mieszać z heparyną ze względu na możliwość wytrącenia się osadu.

Nie zaleca się również mieszania idarubicyny chlorowodoru z innymi produktami leczniczymi.

Należy unikać przedłużonego kontaktu z roztworem o zasadowym pH, gdyż może to doprowadzić do rozkładu produktu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór może być przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C przez 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Po rozpuszczeniu przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 24 godziny.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 5 ml lub 10 ml z korkiem z gumy chlorobutyłowej zabezpieczonym kapslem aluminiowym w tekturowym pudełku.

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

Zavedos w postaci proszku w fiolce znajduje się pod ujemnym ciśnieniem, co ma zapobiec tworzeniu się aerozolu podczas przygotowywania roztworu. Należy zachować szczególną ostrożność przy wprowadzaniu igły do fiolki. Unikać wdychania ewentualnego aerozolu, który może powstać w trakcie rozpuszczania produktu.

Przygotowanie roztworu

Zawartość fiolki produktu 5 mg idarubicyny chlorowodoru lub 10 mg idarubicyny chlorowodoru, proszek do sporządzania roztworu, należy rozpuścić odpowiednio w 5 ml lub 10 ml wody do wstrzykiwań. Przygotowany roztwór jest hipotoniczny i dlatego podczas podawania produktu należy stosować poniższe środki ostrożności.

Należy zachować następujące środki ostrożności obowiązujące w przypadku wszystkich produktów przeciwnowotworowych:

- należy przeszkolić personel w prawidłowej technice przygotowywania i podawania produktu;
- kobiety w ciąży powinny być wykluczone z czynności związanych z podawaniem tych produktów;
- 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 usuwać przy pomocy 1% roztworu podchlorynu sodowego, a następnie wody;
- gdyby produkt przypadkowo wszedł w kontakt ze skórą lub oczami, należy natychmiast spłukać go dużą ilością 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;
- wszelkie materiały wykorzystane do usuwania zanieczyszczeń produktem należy usunąć w sposób opisany powyżej;
- 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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zavedos, 5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: R/2361

Zavedos, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: R/2362

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.1993

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.10.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.11.2021