

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZAVEDOS 10 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 10 mg idarubicinijevega klorida, kar ustreza 9,32 mg idarubicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

oranžno-rdeč prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Antimitotično in citotoksično zdravilo.

Odrasli

Akutna mieloblastna levkemija (AML).

Idarubicinijev klorid lahko inducira remisijo kot zdravilo prve izbire ali inducira remisijo pri bolnikih z relapsi in pri tistih, ki niso odzivni.

Akutna limfoblastna levkemija (ALL) kot zdravilo druge izbire.

Otroci

Akutna mieloblastna levkemija (AML), v kombinaciji s citarabinom, kot zdravilo prve izbire za indukcijo remisije.

Akutna limfoblastna levkemija (ALL) kot zdravilo druge izbire.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Predlagano odmerjanje je treba prilagoditi hematološkemu stanju posameznega bolnika, v kombiniranih shemah pa odmerjanju drugih citotoksičnih zdravil.

Odmerek se ponavadi izračuna na podlagi celotne telesne površine.

Zdravilo Zavedos se sme uporabljati samo intravensko.

Akutna mieloblastna levkemija (AML)

Odrasli: Pri AML je priporočeni odmerek 12 mg/m² na dan intravensko 3 dni v kombiniranem režimu s citarabinom.

Druga odmerna shema, ki se uporablja pri monoterapiji in kombinirani terapiji pri AML, je 8 mg/m² na dan intravensko 5 dni.

Otroci: Pri AML je priporočeni odmerek 10-12 mg/m² na dan intravensko 3 dni v kombiniranem režimu s citarabinom.

OPOMBA: To so splošna priporočila. Za natančne odmerke prosimo glejte posamezne protokole.

Akutna limfoblastna levkemija (ALL)

Odrasli: Pri monoterapiji ALL je priporočeni odmerek 12 mg/m² na dan intravensko 3 dni.

Otroci: Pri monoterapiji ALL je priporočeni odmerek 10 mg/m² na dan intravensko 3 dni.

OPOMBA: To so splošna priporočila. Za natančne odmerke prosimo glejte posamezne protokole.

Način uporabe

Rekonstituirano raztopino je treba intravensko aplicirati od 5 do 10 minut po že nameščenem kanalu intravenske infuzije s fiziološko raztopino; pred tem se je treba prepričati, da je igla povsem v veni. Ta način zmanjša tveganje za trombozo in perivenozno ekztravazacijo, kar oboje lahko povzroči hudo flegmono ali nekrozo.

Injiciranje v majhno žilo ali večkratno injiciranje v isto veno lahko povzroči vensko sklerozo.

Ocena delovanja jeter in ledvic

Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic lahko ovira izločanje idarubicinijevega klorida. Zato je treba pred zdravljenjem in med njim delovanje jeter in ledvic spremljati z rutinskimi biokemičnimi in kliničnimi laboratorijskimi preiskavami (in kot kazalca uporabiti koncentracijo bilirubina in kreatinina).

V nekaterih kliničnih raziskavah III. faze so zdravljenje z idarubicinijevim kloridom prekinili, če je serumska koncentracija bilirubina in/ali kreatinina preseгла 34,2 µmol/l bilirubina oziroma 176,8 µmol/l kreatinina. Pri drugih antraciklinih, kjer je bila koncentracija bilirubina od 20,5 µmol/l do 34,2 µmol/l, so odmerek na splošno zmanjšali za 50 %.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Zavedos je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na učinkovino (idarubicin) ali katerokoli pomožno snov (navedeno v poglavju 6.1), druge antracikline ali antracendione
- hudi okvari jeter
- hudi okvari ledvic
- hudi kardiomiopatiji
- nedavnem miokardnem infarktu
- hudi aritmiji
- persistentni mielosupresiji
- predhodnem zdravljenju z največjimi kumulativnimi odmerki idarubicinijevega klorida in/ali drugih antraciklinov oz. antracendionov (glejte poglavje 4.4)

Med zdravljenjem mora ženska nehati dojeti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Idarubicin je treba uporabljati le pod nadzorom zdravnikov, ki imajo izkušnje z uporabo citotoksične kemoterapije.

To zagotavlja takojšnje in učinkovito zdravljenje hudih zapletov bolezni in/ali njenega zdravljenja (npr. krvavitev, razširjenih okužb).

Pred začetkom zdravljenja z idarubicinijevim kloridom si morajo bolniki opomoči po akutnih toksičnih učinkih predhodne citotoksične terapije (npr. stomatitisu, nevtropeniji, trombocitopeniji ali razširjenih okužbah).

Delovanje srca

Zdravljenje z antraciklini je povezano s tveganjem za škodljive učinke na srce, ki se lahko pojavijo zgodaj (tj. so akutni) ali pozno (tj. so zapozneli).

Zgodnji (akutni) učinki. Zgodnji škodljivi učinki na srce idarubicina obsegajo predvsem sinusno tahikardijo in/ali nepravilnosti na elektrokardiogramu (EKG), npr. nespecifične spremembe spojnice ST-T. Opisane so tudi tahiaritmije, vključno z ventrikularnimi ekstrasistolami in ventrikularno tahikardijo, bradikardija ter atrioventrikularni in kračni blok. Ti učinki ponavadi ne napovedujejo poznejšega pojava poznih škodljivih učinkov na srce, so redko klinično pomembni in na splošno niso razlog za prekinitve zdravljenja z idarubicinom.

Pozni (zapozneli) učinki. Zapozneli škodljivi učinki na srce se ponavadi pojavijo pozno med zdravljenjem ali v 2 do 3 mesecih po koncu zdravljenja, opisani pa so tudi še poznejši učinki, več mesecev do let po končanem zdravljenju. Zapoznela kardiomiopatija se kaže z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, npr. z dispnejo, pljučnim edemom, hipostatskimi edemi, kardiomegalijo, hepatomegalijo, oligurijo, ascitesom, plevralnim izlivom in galopnim ritmom. Opisani so tudi subakutni učinki, npr. perikarditis/miokarditis. Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika antraciklinske kardiomiopatije in predstavlja tisti toksični učinek zdravila, ki omejuje kumulativni odmerek.

Meje kumulativnega odmerka intravensko ali peroralno uporabljanega idarubicinijevega klorida niso določene. Vendar so o kardiomiopatiji, povezani z idarubicinom, poročali pri 5 % bolnikov, ki so dobili kumulativne intravenske odmerke od 150 do 290 mg/m². Razpoložljivi podatki o bolnikih, zdravljenih s peroralnim celokupnim kumulativnim odmerkom do 400 mg/m², kažejo na majhno verjetnost kardiotoksičnosti.

Delovanje srca je treba oceniti pred zdravljenjem z idarubicinom in ga je treba nadzirati ves čas zdravljenja, da bi čim bolj zmanjšali tveganje za hudo okvaro srca. Tveganje je mogoče zmanjšati z rednim spremljanjem LVEF med zdravljenjem in s takojšnjim prenehanjem uporabe idarubicina ob prvem znaku okvarjenega delovanja. Med ustreznimi kvantitativnimi metodami za ocenjevanje delovanja srca (oceno LVEF) sta multipla prožena angiografija (MUGA) in ehokardiografija. Priporočljiva je izhodiščna ocena srca z EKG ter MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za izrazitejše škodljive učinke na srce. Ocenjevanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Postopek ocenjevanja mora biti ves čas spremljanja enak.

Med dejavniki tveganja za škodljive učinke na srce so aktivna ali mirujoča srčno-žilna bolezen, predhodna ali sočasna radioterapija v predelu mediastinuma/perikarda, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni in sočasna uporaba zdravil, ki lahko zmanjšajo krčljivost srca ali so kardiotoksična (npr. trastuzumab). Antraciklini, vključno z idarubicinom, se ne smejo uporabljati sočasno z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, razen če je delovanje srca skrbno nadzorovano (glejte poglavje 4.5). Bolniki, ki se po prenehanju zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, še posebej tistimi z dolgim razpolovnim časom (kot je trastuzumab), začnejo zdraviti z antraciklini, so lahko izpostavljeni tudi večjemu tveganju za razvoj kardiotoksičnosti. Razpolovni čas trastuzumaba je spremenljiv. V obtoku lahko ostane do 7 mesecev. Če je možno, se je treba po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom do 7 mesecev izogibati zdravljenju z antraciklini. Če to ni mogoče, je potrebno skrbno spremljanje delovanja bolnikovega srca.

Delovanje srca je treba posebej natančno kontrolirati pri bolnikih, ki dobijo velike kumulativne odmerke, in pri bolnikih z dejavniki tveganja. Vendar se lahko škodljivi učinki idarubicina na srce pojavijo tudi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to, ali bolnik ima srčne dejavnike tveganja ali ne.

Kaže, da so dojenčki in otroci dovzetnejši za škodljive učinke antraciklinov na srce, zato potrebujejo dolgoročne redne kontrole delovanja srca. Toksičnost idarubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov je verjetno aditivna.

Hematotoksični učinki

Idarubicin močno zavira kostni mozeg. Pri vseh bolnikih, ki dobijo terapevtski odmerek tega zdravila, se pojavi huda mielosupresija.

Hematološko stanje, vključno z diferencialno belo krvno sliko, je treba oceniti pred vsakim ciklusom zdravljenja z idarubicinom in med njim. Od odmerka odvisna, reverzibilna levkopenija in/ali granulocitopenija (nevtropenija) je prevladujoč hematotoksični učinek idarubicina in najpogostejši akutni toksični učinek tega zdravila, ki omejuje odmerek.

Levkopenija in nevtropenija sta ponavadi hudi, pojavita se lahko tudi trombocitopenija in anemija. Število nevtrofilcev in trombocitov ponavadi doseže najnižjo točko od 10 do 14 dni po uporabi zdravila, vendar se praviloma normalizira tretji teden. Med fazo hude mielosupresije so poročali o smrtih zaradi okužb in/ali krvavitev.

Med kliničnimi posledicami hude mielosupresije so zvišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitev, tkivna hipoksija ali smrt. Če se pojavi febrilna nevtropenija, je priporočljivo zdravljenje z intravenskim antibiotikom.

Sekundarna levkemija

Med zdravljenjem z antraciklini, vključno z idarubicinom, je opisana sekundarna levkemija, s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša, če so takšna zdravila uporabljena skupaj z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA, če so uporabljena pri bolnikih, ki so bili pred tem intenzivno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili, in po povečanju odmerka antraciklinov. Te levkemije imajo lahko latentno dobo od 1 do 3 let.

Učinki na prebavila

Idarubicin povzroča bruhanje. Mukozitis (predvsem stomatitis, redkeje ezofagitis) se na splošno pojavi zgodaj po uporabi zdravila. V hudih primerih, lahko v nekaj dneh napreduje v razjede na sluznici. Večina bolnikov si po tem neželenem učinku opomore do tretjega tedna zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so peroralno prejeli idarubicin in so imeli akutno levkemijo ali anamnezo drugih bolezni ali pa so predhodno prejeli zdravila, ki povzročajo prebavne zaplete, so občasno poročali o hudih zapletih v prebavilih (kot sta perforacija ali krvavitev). Pri bolnikih z aktivnimi boleznimi prebavil s povečanim tveganjem za krvavitve in/ali perforacije mora zdravnik skrbno pretehtati korist zdravljenja s peroralnim idarubicinom v primerjavi s tveganjem.

Delovanje jeter in/ali ledvic

Okvarjeno delovanje jeter in/ali ledvic lahko vpliva na porazdelitev idarubicina. Zato je treba pred zdravljenjem in med njim delovanje jeter in ledvic oceniti z običajnimi kliničnimi laboratorijskimi preiskavami (in kot kazalca uporabiti bilirubin in kreatinin v serumu). V številnih kliničnih preskušanjih III. faze je bilo zdravljenje kontraindicirano, če je koncentracija bilirubina in/ali kreatinina v serumu preseгла 34,2 $\mu\text{mol/l}$ bilirubina oziroma 176,8 $\mu\text{mol/l}$ kreatinina. Odmerek drugih antraciklinov ponavadi zmanjšajo za 50 %, če je koncentracija bilirubina od 20,5 $\mu\text{mol/l}$ do 34,2 $\mu\text{mol/l}$.

Učinki na mestu injiciranja

Injiciranje v majhno žilo ali predhodno injiciranje v isto veno lahko povzroči flebosklerozo. Upoštevanje priporočenih postopkov za dajanje zdravila lahko minimizira tveganje flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja.

Ekstravazacija

Ekstravazacija idarubicina med intravenskim injiciranjem lahko povzroči lokalno bolečino, hude poškodbe tkiva (nastajanje vezikul, hudo flegmono) in nekrozo.

Če se med intravenskim dajanjem idarubicina pojavijo znaki ali simptomi ekstravazacije, je treba infundiranje nemudoma prekiniti.

V primeru ekstravazacije se za preprečitev ali zmanjšanje poškodbe tkiva lahko uporablja deksrazoksan.

Sindrom tumorske lize

Idarubicin lahko povzroči hiperurikemijo. Ta se pojavi zaradi čezmernega katabolizma purinov, ki spremlja hitro, z zdravilom povzročeno lizo neoplastičnih celic («sindrom tumorske lize»). Po uvodnem zdravljenju je treba izmeriti koncentracijo sečne kisline v krvi, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina. Možne zaplete sindroma tumorske lize je mogoče omejiti na najmanjšo mero s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije.

Imunosupresivni učinki/večja dovzetnost za okužbe

Pri bolnikih, imunsko oslabilih zaradi kemoterapevtikov, vključno z idarubicinom, lahko uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv (kot je rumena mrzlica), povzroči hude okužbe, tudi s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki dobivajo idarubicin, se je treba izogniti cepljenju z živimi cepivi. Uporabiti je mogoče mrtva ali oslabljena (inaktivirana) cepiva, toda odziv na takšna cepiva je lahko manjši.

Reproduktivni sistem

Idarubicin lahko povzroči genotoksičnost. Bolniki in bolnice, ki dobivajo idarubicinijev klorid, morajo med terapijo in nekaj časa po njej uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če je primerno in mogoče, naj moški, ki dobivajo idarubicinijev klorid, poiščejo nasvet o shranitvi semena, kajti terapija lahko povzroči ireverzibilno neplodnost (glejte poglavje 4.6). Bolnikom, ki želijo po koncu zdravljenja imeti otroke, je treba priporočiti, naj se o tem najprej posvetujejo z ustreznim specialistom.

Drugo

Tako kot med uporabo drugih citotoksičnih zdravil so bili tudi med uporabo idarubicina opisani tromboflebitis in tromboembolični pojavi, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba opozoriti, da lahko zdravilo 1-2 dni po uporabi povzroči rdeče obarvanje urina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Idarubicin je močan mielosupresiv in pričakovati je, da lahko kombinirane sheme kemoterapije, ki vključujejo še druga zdravila s podobnim delovanjem, izzovejo aditivne mielosupresivne učinke (glejte poglavje 4.4). Če bolnik dobiva idarubicin v kombinirani kemoterapiji z drugimi zdravili, ki imajo lahko škodljive učinke na srce, ali če ga dobiva hkrati z drugimi kardioaktivnimi spojinami (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov), je treba ves čas zdravljenja nadzirati delovanje srca.

Spremembe delovanja jeter ali ledvic, nastale zaradi sočasno uporabljenih zdravil, lahko vplivajo na presnovo, farmakokinetiko, terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost idarubicina (glejte poglavje 4.4).

Aditivni mielosupresivni učinek se lahko pojavi, če je radioterapija uporabljena sočasno z idarubicinom ali v 2 do 3 tednih pred zdravljenjem z njim.

Sočasna uporaba živih oslabljenih cepiv (tj. rumena mrzlica) ni priporočljiva zaradi tveganja za sistemske bolezni, ki so lahko tudi smrtne. Tveganje je povečano pri tistih, ki imajo že zmanjšano imunsko odpornost zaradi njihove obstoječe bolezni. Uporabi se lahko inaktivirano cepivo, če je na voljo.

Pri sočasni uporabi kombinacije peroralnih antikoagulantov in kemoterapevtikov proti raku je priporočljivo pogostejše ocenjevanje INR (Internacionalno Normalizirano Razmerje), ker tveganja za pojav interakcij ne moremo izključiti.

Ciklosporin A: sočasna uporaba ciklosporina A kot povečevalca občutljivosti za idarubicin je pomembno zvišala AUC idarubicina (1,78-krat) in idarubicinola (2,46-krat) pri bolnikih z akutno levkemijo. Klinični pomen te interakcije ni znan. Pri nekaterih bolnikih bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi idarubicina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Idarubicina se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če morebitna korist upravičuje možno tveganje za plod. Bolnico je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo in naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z idarubicinom in vsaj 6,5 meseca po zadnjem odmerku. Moške s partnerkami v rodni dobi je treba poučiti o uporabi učinkovite kontracepcije med zdravljenjem z idarubicinom in vsaj 3,5 meseca po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se idarubicin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Ker se drugi antraciklini izločajo v materino mleko in ker bi idarubicin pri dojenih otrocih lahko povzročil resne neželene učinke, je treba ženskam svetovati, naj med zdravljenjem z idarubicinom in še vsaj 14 dni po zadnjem odmerku ne dojijo.

Plodnost

Idarubicin lahko okvari kromosome v človeških semenčicah. Zaradi tega morajo moški, ki dobivajo idarubicin, uporabljati ustrezno kontracepcijo vsaj 3,5 meseca po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.4). Tako moški kot ženske se morajo pred zdravljenjem posvetovati glede ohranjanja plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv idarubicina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ni bil sistematično ovrednoten.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so predstavljeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

zelo pogosti	okužbe
občasni	sepsa, septikemija

Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)

občasni	sekundarna levkemija (akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom)
---------	--

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zelo pogosti	anemija, huda levkopenija in nevtropenija, trombocitopenija
neznano	pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

zelo redki	anafilaksija
------------	--------------

Bolezni endokrinega sistema

zelo pogosti	anoreksija
občasni	dehidracija

Presnovne in prehranske motnje

občasni
neznano

hiperurikemija
sindrom lize tumorja

Bolezni živčevja

redki

možganske krvavitve

Srčne bolezni

pogosti

bradikardija, sinusna tahikardija,
tahiaritmija, asimptomatično zmanjšanje
iztisnega deleža levega prekata,
kongestivno srčno popuščanje,
kardiomiopatije (glejte poglavje 4.4)

občasni

miokardni infarkt, nenormalnosti EKG
(npr. nespecifične spremembe spojnice ST)
perikarditis, miokarditis, atrioventrikularni
in kračni blok

zelo redki

Žilne bolezni

pogosti

lokalni flebitis, tromboflebitis, krvavitve
šok

občasni

trombembolija, zardevanje

zelo redki

Bolezni prebavil

zelo pogosti

navzea, bruhanje, mukozitis/stomatitis,
driska, bolečine v trebuhu ali pekoč
občutek

pogosti

krvavitve v prebavilih, bolečine v
trebušnem predelu

občasni

ezofagitis, kolitis (vključno s hudim
enterokolitisom/nevtropeničnim
enterokolitisom s perforacijo)
želodčne erozije ali razjede

zelo redki

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti

zvišanje jetrnih encimov in bilirubina

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti

alopecija

pogosti

izpuščaj, srbenje, preobčutljivost obsevane
kože (reakcija »pomnjenja obsevanja«)
hiperpigmentiranost kože in nohtov,
urtikarija, nekroza tkiva, flegmona (lahko
huda)

občasni

akralni eritem

zelo redki

lokalna reakcija

neznano

Bolezni sečil

zelo pogosti

rdeče obarvanje urina 1 do 2 dneva po
zdravljenju

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti

zvišana telesna temperatura, glavobol,
mrzlica

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematopoetski sistem

Izrazita mielosupresija je najhujši neželeni učinek zdravljenja z idarubicinom. Vendar je mielosupresija potrebna za odpravo levkemičnih celic (glejte poglavje 4.4).

Škodljivi učinki na srce

Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika antraciklinske kardiomiopatije in predstavlja tisti toksični učinek, ki omejuje kumulativni odmerek zdravila (glejte poglavje 4.4).

Učinki na prebavila

Stomatitis in v hudih primerih razjede sluznice; dehidracija, povzročena s hudim bruhanjem in drisko; tveganje za perforacijo kolona itd.

Učinki na mestu aplikacije

Flebitis in tromboflebitis ter preventivni ukrepi so opisani v poglavju 4.2; nenamerni paravenski infiltrati lahko povzročijo bolečino, hudo obliko flegmone in nekrozo tkiva.

Drugi neželeni učinki - hiperurikemija

Preventivno zdravljenje simptomov sindroma tumorske lize lahko z zadostno hidracijo, alkalinizacijo urina ter preventivnim jemanjem alupurinola zmanjša morebitne zaplete na najmanjšo mero.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki so pri odraslih in otrocih podobni, razen večje občutljivosti za škodljive učinke antraciklinov na srce pri otrocih (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pričakovati je mogoče, da zelo veliki odmerki idarubicina v 24 urah povzročijo akutne toksične učinke na miokardu, v enem do dveh tednih pa hudo mielosupresijo.

Primere zapoznelega srčnega popuščanja so opazali tudi več mesecev po prevelikem odmerjanju antraciklinov.

Bolnike, zdravljene s peroralnim idarubicinom, je treba spremljati zaradi možnih krvavitev v prebavnem traktu in hudih poškodb sluznice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklinski citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine
Oznaka ATC: L01DB06

Idarubicin je antraciklin, ki interkalira DNA. Deluje na encim topoizomerozo II in zavira sintezo nukleinske kisline.

Sprememba na položaju 4 antraciklinske zgradbe povzroči, da je spojina zelo lipofilna in zato v celice prodira bolj kot doksorubicin in daunorubicin.

Ugotovljeno je, da je idarubicin močnejši od daunorubicina in je proti levkemiji in murinemu limfomu učinkovitejši tako intravensko kot peroralno. Raziskave murinih in človeških proti antraciklinom odpornih celic *in vitro* so pokazale manjšo navzkrižno odpornost proti idarubicinu kot proti doksorubicinu in daunorubicinu. Raziskave škodljivih učinkov na srce pri živalih so pokazale, da ima idarubicin boljši terapevtski indeks kot daunorubicin in doksorubicin. Tudi glavni presnovek idarubicinol je pokazal protitumorsko delovanje v eksperimentalnih modelih *in vitro* in *in vivo*. Uporabljen pri podganah v enakih odmerkih kot zdravilo, iz katerega nastane, ima idarubicinol očitno manj škodljive učinke na srce kot idarubicin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Pri odraslih se je idarubicin po peroralnem dajanju 10 do 60 mg/m² hitro absorbiral z maksimalnimi plazemskimi koncentracijami od 4-12,65 ng/mL od 1 do 4 ur po odmerjanju. Njegov končni razpolovni čas je znašal 12,7 ± 6,0 h (srednja vrednost ± standardni odklon). Po intravenskem dajanju idarubicina pri odraslih je bil končni razpolovni čas 13,9 ± 5,9 h, podobno kot pri peroralnem dajanju.

Raziskave koncentracije zdravila v celicah (krvnih celicah z jedrom in celicah kostnega mozga) pri bolnikih z levkemijo so pokazale, da so maksimalne celične koncentracije idarubicina dosežene nekaj minut po injiciranju.

Koncentracije idarubicina in idarubicinola v krvnih celicah z jedrom in v celicah kostnega mozga so več kot stokrat večje od koncentracij v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Po intravenski uporabi se idarubicin v glavnem spremeni v aktiven presnovek idarubicinol, ki se izloča počasneje, s plazemskim razpolovnim časom od 41 do 69 ur. Zdravilo se izloča v žolču in skozi ledvice, predvsem v obliki idarubicinola.

Hitrost izločanja iz plazme in iz celic je skoraj enaka, s končnim razpolovnim časom približno 15 ur. Končni razpolovni čas idarubicinola v celicah je približno 72 ur.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične meritve pri 7 pediatričnih bolnikih, ki so 3 dni prejeli idarubicinijev klorid intravensko v odmerkih od 15 do 40 mg/m², so pokazale mediano razpolovnega časa idarubicina 8,5 h (razpon: 3,6-26,4 h). Aktivni presnovek, idarubicinol, se je nabiral v 3 dneh zdravljenja z mediano razpolovnega časa 43,7 h (razpon: 27,8-131 h). V drugi študiji so farmakokinetične meritve pri 15 pediatričnih bolnikih, ki so 3 dni prejeli idarubicinijev klorid peroralno v odmerkih od 30 do 50 mg/m², pokazale največjo plazemsko koncentracijo idarubicina 10,6 ng/mL (razpon: 2,7-16,7 ng/mL pri odmerku 40 mg/m²). Mediana končnega razpolovnega časa idarubicina je bila 9,2 h (razpon: 6,4-25,5 h). Ugotovljeno je bilo pomembno nabiranje idarubicinola v 3 dneh zdravljenja. Pri pediatričnih bolnikih je bil ugotovljen končni razpolovni čas idarubicina po i.v. dajanju primerljiv z vrednostjo po peroralnem dajanju.

Ker je C_{max} idarubicina po peroralnem dajanju podobna pri otrocih in odraslih, kaže, da se absorpcijska kinetika med odraslimi in otroci ne razlikuje.

Tako pri peroralnem kot i.v. dajanju so vrednosti razpolovnega časa izločanja idarubicina pri otrocih in odraslih različne.

Pri odraslih so ugotovili vrednosti celokupnega telesnega očistka idarubicina 30-107,9 L/h/m², kar je več od vrednosti 18-33 L/h/m², ki so bile ugotovljene pri pediatrični populaciji. Čeprav ima idarubicin zelo velik volumen porazdelitve tako pri odraslih kot pri otrocih, kar kaže na obsežno vezavo učinkovine v tkivih, pa krajšega razpolovnega časa izločanja in manjšega celokupnega telesnega očistka ni možno povsem pojasniti z manjšim navideznim volumnom porazdelitve pri otrocih v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po intravenski uporabi idarubicinijevega klorida je LD50 4,4 mg/kg pri miših, 2,9 mg/kg pri podganah in 1,0 mg/kg pri psih. Ugotovljeno je, da so glavni tarčni organi po uporabi posamičnega odmerka hematomlimfopoetski sistem in, zlasti pri psih, prebavila.

Kot glavni tarčni organi po večkratni intravenski aplikaciji idarubicina pri podganah in psih pa so ugotovljeni hematomlimfopoetski sistem, prebavila, ledvice, jetra ter reproduktivni organi samcev in samic. Raziskave akutnih in subakutnih škodljivih učinkov na srce so pokazale, da ima intravensko uporabljeni idarubicin zmerno škodljive učinke na srce samo v smrtnih odmerkih, medtem ko intravensko uporabljeni doksorubicin in daunorubicin očitno okvarita miokard že v nesmrtnih odmerkih.

Idarubicin se je izkazal za genotoksičnega v večini testov *in vitro* in *in vivo*. Izkazalo se je, da je pri podganah toksičen tudi za reproduktivne organe, embriotoksičen in teratogen. Po intravenski uporabi idarubicina v odmerkih 0,2 mg/kg/dan v peri- in postnatalnem obdobju pri podganah niso opazili pomembnih učinkov na matere in mladiče.

Ni znano, ali se zdravilo pri ljudeh izloča v materino mleko. Intravensko uporabljeni idarubicin se je pri podganah izkazal za karcinogenega, tako kot drugi antraciklini in citotoksična zdravila.

Raziskava lokalnega prenašanja pri psih je pokazala, da ekstravazacija zdravila povzroči nekrozo tkiv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Zavedos se ne sme mešati s heparinom, ker lahko to povzroči nastanek precipitata. Prav tako zdravila Zavedos ni priporočljivo mešati z drugimi zdravili.

Izogibati se je treba dolgotrajnemu stiku z vsako raztopino, ki ima alkalen pH, ker bi to povzročilo kvarjenje zdravila.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti in shranjevanje po rekonstituciji

Pripravljena raztopina za injiciranje ostane kemično stabilna:

– 48 ur, če je hranjena pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku) in

- 24 ur, če je hranjena na sobni temperaturi. Vseeno je priporočljivo, da se raztopine tudi pri temperaturi med 2 °C in 8 °C ne hrani več kot 24 ur.

Neporabljeno raztopino je treba ustrezno zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala z gumijastim zamaškom in aluminijskim zapornim trakom.

Zdravilo je na voljo v škatli z eno vialo z 10 mg praška za raztopino za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Zavedos se sme uporabljati samo intravensko.

Zdravilo v prašku je v viali pod negativnim tlakom, da med postopkom priprave ne nastane aerosol; pri zabadanju igle v vialo je potrebna posebna previdnost. Pazite, da ne vdihnete aerosola, ki morda nastane med pripravo.

Za pripravo raztopine za injiciranje je treba vsebino vial s praškom za injiciranje raztopiti v sterilni vodi za injekcije. Količina vehikla, ki jo je treba uporabiti, je 10 ml za 10 mg vialo.

Upoštevati je treba tudi naslednje varnostne ukrepe, ki veljajo za vsa antineoplastična zdravila:

- osebe mora biti usposobljeno za pravilne postopke priprave in ravnanja z zdravilom,
- vse noseče članice osebja je treba izključiti iz opravljanja teh nalog,
- člani osebja, ki rokujejo z zdravilom, morajo nositi zaščitna oblačila: očala, halje, maske in rokavice za enkratno uporabo,
- za pripravo zdravila je treba določiti poseben prostor (po možnosti z vertikalnim laminarnim pretokom zraka); delovno površino je treba zaščititi z absorptivnim papirjem s plastificirano zadnjo stranjo,
- vse predmete za pripravo, apliciranje in čiščenje, vključno z rokavicami, je treba dati v vreče za enkratno uporabo, namenjene za zelo nevarne odpadke, in jih sežgati pri visoki temperaturi,
- če zdravilo po nesreči pride v stik s kožo ali očmi, ju je treba takoj dobro umiti z obilico vode, milom in vodo ali raztopino natrijevega bikarbonata ter poiskati zdravniško pomoč,
- naključno pokaplano ali razlito zdravilo je treba počistiti z raztopino natrijevega hipoklorita (1 %) in nato z vodo,
- vse materiale, uporabljene za čiščenje, je treba zavreči, kot je opisano zgoraj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01698/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.07.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 22.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 3. 2023