

24.06.08

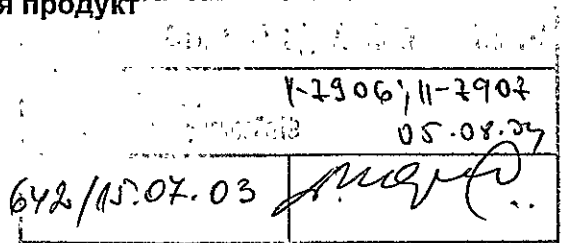
## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZAVEDOS® powder for solution for inf. 5 mg and 10 mg

### 1. Търговско наименование на лекарствения продукт

ZAVEDOS®

ЗАВЕДОС®



### 2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон съдържа лекарствено вещество idarubicin hydrochloride 5 mg и 10 mg.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Idarubicin е показан за лечение на следните злокачествени заболявания:

- остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ) при възрастни за постигане на ремисия като първа линия на лечение или при пациенти с рецидив на заболяването или резистентни на лечението;
- остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) като втора линия на лечение при възрастни и деца.

#### 4.2 Дозирание и начин на приложение

Idarubicin е лекарство с антимиотично и цитотоксично действие, което може да бъде използвано в схеми за полихимиотерапия заедно с други цитостатици. Дозата обикновено се изчислява на базата на общата телесна повърхност.

##### *Остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ)*

При лечението на ОНЛЛ при възрастни препоръчителната доза е 12 mg/m<sup>2</sup>/ден интравенозно за 3 дни в комбинация с cytarabine. Idarubicin може да се прилага като монотерапия и в схеми за полихимиотерапия в доза 8 mg/m<sup>2</sup>/ден IV за 5 дни.

##### *Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)*

За лечението на ОЛЛ при възрастни препоръчителната интравенозна доза като монотерапия е 12 mg/m<sup>2</sup> дневно за 3 дни. При деца с ОЛЛ препоръчителната интравенозна доза при монотерапия е 10 mg/m<sup>2</sup> дневно за 3 дни.

При определянето на тези дози обаче трябва да се има предвид изходното хематологично състояние на пациента и дозите на другите лекарства, използвани в схемите за полихимиотерапия.

##### *Нарушена функция на черния дроб или бъбреците*

Макар че не може да се даде препоръка за специфична доза на базата на ограничените налични данни при пациенти с чернодробни и/или бъбречни увреждания, трябва да се обмисли намаляване на дозите при пациенти с нива на билирубин и/или креатинин над 2.0 mg% (вж. раздел 4.4).

Zavedos (за парантерално приложение) трябва да се прилага само интравенозно

Интравенозното приложение и на приготвения разтвор, и на готовия разтвор трябва да става за период от 5 – 10 минути през предварително поставена система за



интравенозно приложение на физиологичен разтвор. Директната болусна инжекция не се препоръчва поради риска от екстравазация, която може да се получи дори при добро връщане на кръвта в спринцовката при аспирация. Преди започване на инфузията трябва да се провери дали иглата е във вената. Тази техника намалява риска от тромбоза и перивенозна екстравазация, които биха могли да доведат до сериозни проблеми с развитие на целулит и некроза.

Ако се инжектира в малък кръвоносен съд или в една и съща вена, може да се развие венозна склероза.

#### 4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към idarubicin или някое от помощните вещества, други антрациклини или антраценедиони;
- тежко чернодробно увреждане;
- тежко бъбречно увреждане;
- тежка сърдечна недостатъчност;
- пресен миокарден инфаркт;
- тежки аритмии;
- персистираща миелосупресия;
- предхождащо лечение с максималните кумулативни дози idarubicin и/или други антрациклини и антраценедиони.

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

##### Общи

Idarubicin е предназначен за употреба под ръководството на опитни в химиотерапия с цитостатици лекари.

Пациентите трябва да се възстановят от острата токсичност на предшестващо лечение с цитостатици (напр. стоматит, неутропения, тромбоцитопения и генерализирани инфекции) преди да се започне лечението с idarubicin.

##### Сърдечна функция

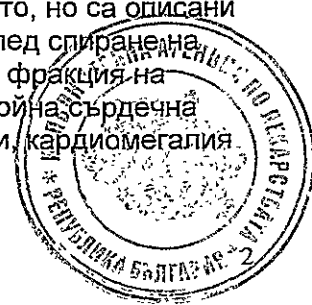
Кардиотоксичността е един от рисковете при лечението с антрациклини и може да се прояви чрез ранни или късни събития.

##### Ранна кардиотоксичност

Ранната кардиотоксичност на idarubicin се изразява главно в синусова тахикардия и/или патологични промени в ЕКГ, напр. неспецифични промени в ST-T вълните. Съобщавани са също така тахиаритмии, вкл. камерни екстрасистоли и камерна тахикардия, брадикардия, както и атриовентрикуларен блок, бедрен блок. Тези ефекти обикновено не са показателни за последващо развитие на късна кардиотоксичност, рядко са от клинично значение и като цяло не идват в съображение за преустановяване на терапията с idarubicin.

##### Късна кардиотоксичност

Късната кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на лечението или в рамките на два до три месеца след преустановяването на лечението, но са описани и по-късни усложнения, появяващи се няколко месеца до години след спиране на лечението. Късната кардиомиопатията се проявява чрез намалена фракция на изтласкване (ФИ) на лява камера и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност, напр. диспнея, белодробен оток, периферни отоци, кардиомегалия.



и хепатомегалия, олигурия, асцит, плеврален излив и галопен ритъм. Описани са и подостри прояви, напр. перикардит и миокардит. Животозастрашаващата сърдечна недостатъчност е най-тежката форма на кардиомиопатия, предизвикана от антрациклини, и представлява токсичността на кумулативната лимитираща доза на лекарството.

Границите за кумулативната доза за интравенозен или перорален idarubicin не са определени. Кардиомиопатия, свързана с idarubicin, обаче е съобщавана при 5% от пациентите, които са получавали кумулативни итравенозни дози от 150 mg/m<sup>2</sup> до 290 mg/m<sup>2</sup>. Наличните данни за пациентите, лекувани с перорален idarubicin в обща кумулативна доза до 400 mg/m<sup>2</sup>, предполагат малка вероятност за проявяване на кардиотоксичност.

Сърдечната функция трябва да бъде изследвана преди пациентите да започнат лечение с idarubicin. Тя трябва да се мониторира по време на лечението с цел да се намали до минимум рискът от развитие на тежко сърдечно увреждане. Рискът може да се намали чрез редовно мониториране на ФИ по време на лечението и незабавно спиране на терапията с idarubicin при първите прояви на увредена функция.

Адекватният количествен метод за периодичен контрол на сърдечната функция (напр. ФИ) включва радионуклидна ангиография (RNA – MUGA, радионуклидна ангиография с регистриране, водено от електрокардиографски сигнал) или ехокардиография. Препоръчва се оценка на сърдечната дейност чрез ЕКГ и RNA - MUGA или ехокардиография преди започване на лечението, особено при пациенти с наличие на рискови фактори за повишена кардиотоксичност. Трябва да се правят периодично RNA - MUGA или ехокардиографии за определяна на ФИ, особено при по-високи кумулативни антрациклинови дози. Методът, използван за изследване, трябва да бъде един и същ през целия период на проследяване.

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват: остро или латентно сърдечно-съдово заболяване, предшестваща или съпътстваща лъчетерапия на медиастиналната/перикардната област, предшестваща терапия с други антрациклини или антраценедиони и едновременна употреба на лекарства, потискащи миокардния контрактилитет. Мониторирането на сърдечната функция трябва да бъде особено стриктно при пациенти, получаващи високи кумулативни дози, и при тези с рискови фактори. Все пак, кардиотоксичност, свързана с idarubicin, може да се появи и при ниски кумулативни дози, независимо от наличието на рискови фактори. Има вероятност токсичността на idarubicin и другите антрациклини или антраценедиони да е адитивна.

#### *Хематологична токсичност*

Idarubicin е мощен супресор на костния мозък. При всички пациенти, приемащи idarubicin в терапевтични дози, ще има тежка миелосупресия. Преди и по време на всеки курс на лечение с idarubicin трябва да се направи изследване на хематологичните показатели, включително диференциално броене на левкоцитите. Дозозависимата обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения) е най-честата проява на хематологична токсичност на idarubicin и е най-честата проява на остра дозолимитираща токсичност на това лекарство. Левкопенията и неутропенията обикновено са тежки. Може да се появят също така анемия и тромбоцитопения. Броят на неутрофилите и тромбоцитите обикновено достига своя минимум десет до четиринадесет дни след приложението. Обикновено техният брой се нормализира по време на третата седмица. Клиничните последици на тежката миелосупресия могат да бъдат треска, инфекции, сепсис/септицемия, септичен шок, кръвоизлив, тъканна хипоксия или смърт.

#### *Вторична левкемия*



Вторичната левкемия с или без предлевкемична фаза е била описвана при пациенти, лекувани с антрациклини. Вторичната левкемия е по-честа, когато тези лекарства са давани в комбинация с ДНК-активни антинеопластични лекарства, когато пациентите са били многократно лекувани предварително с цитостатици или когато дозите на антрациклините са били много високи. Тези левкемии могат да се развият след латентен период от 1 до 3 години.

*Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета (вж. т. 4.6)*

Idarubicin е генотоксичен при повечето опити in vitro и in vivo. Интравенозният idarubicin има карциногенно действие, токсичен е за репродуктивните органи и ембриотоксичен и тератогенен при плъхове.

*Гастроинтестинална токсичност*

Idarubicin има еметично действие. Скоро след апликацията на лекарството се появяват мукозити (главно стоматити, по-рядко езофагити) и, ако са в тежка форма, могат да преминат за няколко дни в улцерации на мукозата. Повечето пациенти се възстановяват от тази нежелана реакция на третата седмица от лечението.

Рядко се наблюдават сериозни гастроинтестинални усложнения (като перфорация или кървене) при пациенти на терапия с перорален idarubicin за лечение на остри левкемии или с анамнестични данни за други заболявания или когато са приемали лекарства, довели до гастроинтестинални усложнения. При пациенти с активна форма на гастроинтестинални заболявания с повишен риск от кървене и/или перфорация, лекарят трябва да балансира между ползата и риска от пероралния idarubicin.

*Чернодробна и/или бъбречна функция*

Тъй като увреждането на чернодробната и/или бъбречната функция може да се отрази на излъчването на idarubicin, функцията на черния дроб и бъбреците преди и по време на лечението трябва да се проверява с конвенционалните клинично-лабораторни тестове (серумен билирубин и серумен креатинин). В част от клиничните проучвания във фаза III лечение с idarubicin не се прилага, ако серумените нива на креатинина и билирубина надхвърлят 2.0 mg%. Ако нивото на билирубина варира от 1.2 до 2.0 mg%, дозата на другите антрациклини се намалява с 50% (вж. раздел Дозировка и начин на приложение).

Препоръчва се при пациенти в напреднала възраст по време на апластичната фаза да се прилага адекватна поддържаща терапия.

*Ефекти на мястото на инжектиране*

Инжектирането на лекарството в малък венозен съд или във вена, в която вече е било инжектирано, може да доведе до флебосклероза. Придържането към препоръчителните процедури (последващо промиване на вената с физиологичен серум) може да намали до минимум риск от развитие на флебит/тромбофлебит на мястото на поставяне на инжекцията (вж. раздел 4.2. и раздел 6.2.).

*Екстравазация*

Екстравазацията на idarubicin по време на интравенозната инжекция може да причини локална болка, тежка тъканна лезия (везикация, тежък целулит) и некроза. При съмнение за екстравазация трябва да се предприемат необходимите мерки. Появата на усещане за парене показва, че има екстравазация. При белези или симптоми на екстравазация по време на интравенозното приложение на idarubicin, инфузията на лекарството трябва да бъде прекратена веднага и да се започне отново в друга вена.

*Други*



Idarubicin може да предизвика хиперурикемия като следствие на усиления пуринов катаболизъм, който съпътства лекарствено индуцираното бързо лизиране на злокачествените клетки ("Синдром на туморно лизиране"). След започване на лечението трябва да бъдат проследявани нивата на пикочна киселина, натрий, калий, калций, фосфор и креатинин в кръвта.

Възможните усложнения на синдрома на туморно лизиране могат да се намалят до минимум чрез хидратация, алкализирание на урината и профилактика с allopurinol за предотвратяване на хиперурикемията.

Както и при други цитостатици, при употреба на idarubicin са описани тромбозите и други тромбемболични прояви, включително белодробен тромбемболизъм.

Преди започване на терапията трябва да се вземат съответни мерки за предотвратяване на възможни общи инфекции.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Idarubicin е мощен миелосупресор и схемите за полихимиотерапия, които съдържат други лекарства с подобно действие, могат да доведат до адитивна токсичност, особено по отношение на костномозъчни, хематологични и гастроинтестиналните ефекти (вж. раздел 4.4). Употребата на idarubicin в схеми за полихимиотерапия с други потенциално кардитоксични лекарства, както и едновременната употреба с други лекарства, които действат върху сърцето (напр. блокери на калциевите канали), изисква мониториране на сърдечната функция по време на лечението. Промените в чернодробната функция, предизвикани от едновременно прилаганите лекарства, могат да окажат влияние върху метаболизма на idarubicin, фармакокинетиката и терапевтичната ефикасност и/или токсичност.

Адитивен миелосупресивен ефект може да се появи, когато едновременно или 2-3 седмици преди лечението с idarubicin се прилага лъчетерапия.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Ембриотоксичният потенциал на idarubicin е бил демонстриран в проучвания in vitro и in vivo. Няма обаче проучвания при бременни пациентки. Idarubicin трябва да бъде използван по време на бременност само ако ползата оправдава възможния риск за плода. Пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Idarubicin може да предизвика хромозомни увреждания в човешките сперматозоиди. Поради тази причина мъжете, подложени на терапия с idarubicin, трябва да използват контрацептивни средства.

Майките трябва да бъдат съветвани да не кърмят, докато провеждат химиотерапия с този лекарствен продукт.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, особено при влошено състояние, трябва да вземат предпазни мерки, ако по време на лечението се наложи да шофират или да работят с машини

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Във връзка с терапията с idarubicin са описани следните нежелани лекарствени реакции (не са подредени по честота).

*Хематологични:* левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, кръвоизливи;

*Сърдечно-съдови:* синусова тахикардия, патологични промени в ЕКГ, тахиаритмии, атриовентрикуларен и бедрен блок, безсимптомно намаляване на фракцията на



изтласкване на лява камера, застойна сърдечна недостатъчност, перикардит, миокардит;

*Гастроинтестинални:* анорексия, гадене/повръщане, дехидратация, мукозит/стоматит, езофагит, коремна болка или парене, ерозии/улцерации, кървене от гастроинтестиналния тракт, диария, колит, включително тежък ентероколит/неутропеничен ентероколит с перфорация;

*Чернодробни:* повишени стойности на чернодробните ензими и билирубина;

*Ендокринни:* топли вълни;

*Кожни:* алопеция, локална токсичност (вж. раздел 4.4.), обрив/сърбеж, кожни промени, хиперпигментация по кожата и ноктите, свръхчувствителност на облъчената кожа (повторна реакция на облъчване), уртикария, еритем по крайниците;

*Съдови промени:* флебит, тромбофлебит, тромбемболизъм;

*Други:* анафилаксия, инфекция, сепсис/септицемия, вторични левкози, треска, шок, хиперурикемия;

*Урологични:* червено оцветяване на урината за един – два дни след приложение.

#### 4.9 Предозиране

Много високи дози idarubicin могат да предизвикат остра миокардна токсичност в рамките на 24 часа и тежка миелосупресия в рамките на 1 до 2 седмици. В тези случаи трябва да се започне поддържаща терапия, вкл. трансфузия на кръв и изолиране на пациента. Късно развитие на сърдечна недостатъчност след лечение с антрациклини е описано до няколко месеца след предозиране.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и ако се появят симптоми на сърдечна недостатъчност, трябва да се започне стандартна терапия.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитостатици. АТС код: L01D06

Idarubicin е антрациклин, който се вмъква в ДНК и взаимодейства с ензима топоизомераза II, като така инхибира синтезата на нуклеиновите киселини.

Лекарственото вещество се характеризира с висока липофилност поради промяна в 4<sup>то</sup> място на антрациклиновата молекула, което води до увеличаване на преминаването в клетката в сравнение с doxorubicin и daunorubicin.

Установено е, че idarubicin е по-мощен от daunorubicin и е по-ефективен за лечение на левкемии и лимфоми при гризачи както при интравенозно, така и при перорално приложение. Проучвания *in vitro* при клетки на гризачи и хора, резистентни на антрациклини, са показали по-ниска кръстосана резистентност в сравнение с doxorubicin или daunorubicin. Проучвания за кардиотоксичност при животни показват по-добър терапевтичен индекс за idarubicin отколкото за daunorubicin и doxorubicin. Основният метаболит idarubicinol също има добра антитуморна активност в експериментални модели както *in vitro*, така и *in vivo*. Приложен на плъхове в същите дози, както и лекарството, от което е получен, idarubicinol ясно показва по-ниска кардиотоксичност от idarubicin.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства



След интравенозно приложение при пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция idarubicin се елиминира от системното кръвообращение с време на полуелиминирание от плазмата от 11 – 25 часа. Лекарството се метаболизира значително до активния метаболит, idarubicinol, който се елиминира бавно с време на полуелиминирание от плазмата от 41 – 69 часа. Лекарството се елиминира основно през жлъчката и в урината най-вече под формата на idarubicinol.

Проучвания за вътреклетъчните концентрации на лекарството при пациенти с левкемия (нуклеарни кръвни клетки и костномозъчни клетки) показват, че максимална вътреклетъчна концентрация се достига само след няколко минути. Концентрациите на idarubicin и idarubicinol в нуклеарните кръвни клетки и в костномозъчните клетки са повече от сто пъти по-високи от тези в плазмата. Скоростите на елиминирание от плазмата и от клетките са почти еднакви с терминално време на полуелиминирание от около 15 часа. Крайният живот на полуелиминирание на idarubicinol е 72 часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

След интравенозно приложение на idarubicin, LD<sub>50</sub> е 4.4 mg/kg при мишки, 2.9 mg/kg при плъхове и 1.0 mg/kg при кучета. Основните таргетни органи след еднократно приложение са хемолимфопоетичната система и, особено при кучета, гастроинтестиналната система.

Основните таргетните органи след хронично интравенозно приложение idarubicin на плъхове и кучета са хемолимфопоетичната система, гастроинтестиналният тракт, бъбреците, черния дроб и мъжките и женските полови органи.

Проучвания за остра и подостра кардиотоксичност показват, че idarubicin, приложен интравенозно, е умерено кардиотоксичен само при летални дози, докато интравенозното приложение на doxorubicin и daunorubicin води до видими миокардни поражения дори при сублетални дози.

Доказано е, че idarubicin е генотоксичен при повечето in vivo и in vitro тестове. Той е също така токсичен и за репродуктивните органи, ембриотоксичен и тератогенен при плъхове. Не са съобщавани никакви ефекти, свързани с интравенозно приложение на idarubicin в дози от 0.2 mg/kg/ден в пери- и постнаталния период, при майките и поколението при плъхове.

Не е известно дали лекарството се излъчва в кърмата. Idarubicin интравенозно, както и други антрациклини и цитотоксични лекарства, е бил карциногенен при плъхове.

Проучване за локалния ефект, проведено върху кучета, показва, че екстравазацията на лекарството причинява некроза на тъканите.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Lactose.

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Zavedos не трябва да се смесва с хепарин поради образуването на утайка.

Не се препоръчва смесването на Zavedos и с други лекарства.

Трябва да се избягва продължителен контакт с алкални разтвори, тъй като това ще доведе до разграждане на продукта. Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

### 6.3 Срок на годност



3 години.

Срок на използване след разтваряне: 24 часа при температура под 25°C или 48 часа в хладилник при температура 2-8°C.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

#### 6.5 Вид на опаковката и съдържание

Флакони с прах за инфузионен разтвор от 5 mg или 10 mg, поставени в картонена кутия.

#### 6.6 Препоръки при употреба

Поради токсичността на лекарствения продукт се препоръчват следните предпазни мерки, които са валидни за всички антинеопластични лекарства:

- Персоналът трябва да бъде обучен на добра техника на разтваряне и боравене с лекарството;
- Бременни от персонала не трябва да работят с това лекарство;
- Персоналът, работещ с idagubicin, трябва да носи защитно облекло: очила, престилки, маски и ръкавици за еднократна употреба;
- Трябва да се определят специално оборудвани места за разтваряне (за предпочитане под вертикална ламинарно поточна система). Работната повърхност да бъде защитена с абсорбираща хартия с пластмасово покритие за еднократна употреба;
- Всички консумативи, използвани за разтваряне, приложение или почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат поставяни в специални еднократни торби за високорискови отпадъци и да бъдат изгаряни при висока температура;
- Разпилени частици или разлят разтвор трябва да се третират с разреден разтвор на натриев хипохлорит (1% белина) за предпочитане с накисване и после с вода;
- Всички материали, използвани за почистването, трябва да се изхвърлят, както е описано по-горе;
- След случаен контакт с кожата или очите засегнатите участъци трябва веднага да се третира обилно с вода или сапун и вода, или разтвор на натриев бикарбонат. Трябва да бъде потърсена медицинска помощ.
- Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

#### 7. Притежател на разрешението за употреба

Pharmacia Enterprises S.A.  
Circuit de la Foire Internationale  
Luxembourg

#### 8. Регистрационен номер

#### 9. Дата на първо разрешаване за употреба

#### 10. Дата на (частична) актуализация на текста

