

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Листовка Приложение 2	
Листовка: информация за потребителя	20030568/69
Разрешение №	68968-929-05-2025
Одобрение №	

ЗАВЕДОС 5 mg прах за инфузионен разтвор
ZAVEDOS 5 mg powder for solution for infusion

ЗАВЕДОС 10 mg прах за инфузионен разтвор
ZAVEDOS 10 mg powder for solution for infusion

идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ЗАВЕДОС и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ЗАВЕДОС
3. Как да използвате ЗАВЕДОС
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ЗАВЕДОС
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ЗАВЕДОС и за какво се използва

ЗАВЕДОС се използва 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.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ЗАВЕДОС

Не използвайте ЗАВЕДОС

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към идарубицин или към някоя от останалите съставки на ЗАВЕДОС
- ако сте алергични (свръхчувствителни) към други антрациклини или антраценедиони (лекарствени продукти за лечение на ракови заболявания)
- ако имате тежко чернодробно увреждане
- ако имате тежко бъбречно увреждане
- ако имате тежка сърдечна недостатъчност
- ако сте претърпели пресен миокарден инфаркт
- ако имате тежки аритмии (нарушения в ритъма на сърцето)
- ако имате персистираща миелосупресия (потискане на костния мозък)
- ако имате предхождащо лечение с максималните кумулативни дози идарубицин и/или други антрациклини и антраценедиони.



Предупреждения и предпазни мерки

Кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали трастузумаб (лекарство, използвано при лечението на определени ракови заболявания). За отстраняване на трастузумаб от тялото може да са необходими до 7 месеца. Тъй като трастузумаб може да окаже влияние върху сърцето, не трябва да използвате ЗАВЕДОС за период до 7 месеца след спиране на приема на трастузумаб. Ако ЗАВЕДОС се използва преди това, тогава сърдечната Ви функция трябва да се проследява внимателно.

ЗАВЕДОС може да засегне мъжкия фертилитет. Говорете с Вашия лекар относно възможностите за запазване на фертилитета преди започване на лечението. Както мъжете, така и жените трябва да използват ефективни контрацептивни средства (вж. точка „Бременност, кърмене и фертилитет“).

Ако искате да имате деца след приключване на лечението със ЗАВЕДОС, обсъдете какви са възможностите с Вашия лекар.

Други лекарства и ЗАВЕДОС

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

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

Не се препоръчва смесването на ЗАВЕДОС и с други лекарствени продукти.

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

ЗАВЕДОС е мощен миелосупресор и схемите за полихимиотерапия, които съдържат други лекарствени продукти с подобно действие, могат да доведат до адитивна токсичност, особено по отношение на костномозъчни, хематологични и гастроинтестиналните ефекти. Употребата на ЗАВЕДОС в схеми за полихимиотерапия с други потенциално кардиотоксични лекарствени продукти, както и едновременната употреба с други лекарствени продукти, които действат върху сърцето (напр. блокери на калциевите канали), изисква наблюдаване на сърдечната функция по време на лечението. Промените в чернодробната функция, предизвикани от едновременно прилаганите лекарствени продукти, могат да окажат влияние върху метаболизма на ЗАВЕДОС, фармакокинетиката (движението на лекарствения продукт в организма) и терапевтичната ефикасност и/или токсичност.

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

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Избягвайте забременяване, докато Вие или партньорът Ви сте на лечение със ЗАВЕДОС.

ЗАВЕДОС може да навреди на нероденото бебе, така че е важно да информирате Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна.

Контрацепция при жени с детероден потенциал

Винаги трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение със ЗАВЕДОС и за най-малко 6,5 месеца след последната доза. Говорете с Вашия лекар относно подходящите за Вас и за Вашия партньор контрацептивни методи.

Контрацепция при мъже

Мъжете винаги трябва да използват ефективна контрацепция, докато са на лечение със ЗАВЕДОС и за най-малко 3,5 месеца след последната доза.

Кърмене

Не кърмете, докато сте на лечение със ЗАВЕДОС и за най-малко 14 дни след последната доза, т.к. част от лекарството може да премине в кърмата и потенциално да навреди на Вашето дете.



Фертилитет

Както мъжете, така и жените преди лечение трябва да потърсят съвет за запазване на фертилитета.

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.

ЗАВЕДОС съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да вземете този продукт.

3. Как да използвате ЗАВЕДОС

Винаги използвайте ЗАВЕДОС точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

ЗАВЕДОС е лекарствен продукт 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 $12 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ интравенозно за 3 дни в комбинация с цитарабин. ЗАВЕДОС може да се прилага като монотерапия и в схеми за полихимиотерапия в доза $8 \text{ mg/m}^2/\text{дн. IV}$ за 5 дни.

Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)

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

При определянето на тези дози обаче трябва да се има предвид изходното хематологично състояние на пациента и дозите на другите лекарствени продукти, 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 $2,0 \text{ mg\%}$.

ЗАВЕДОС прах за инфузионен разтвор 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 (бързо приложение) не се препоръчва поради риска от екстравазация (излизане на лекарствения продукт извън вената), 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 (образуване на съсиреци) 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.

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

- Персоналът трябва да бъде обучен на добра техника на разтваряне и боравене с лекарствения продукт;
- Бременни от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт;
- Персоналът, работещ със ЗАВЕДОС, 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 ламинарна 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 третира с разреден разтвор на натриев хипохлорит (1% белина) за предпочитане с наkisване 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 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.

Предпазни мерки при лечение със ЗАВЕДОС

Общи

ЗАВЕДОС 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 (намаление на вид бели кръвни клетки), тромбоцитопения (намаление на тромбоцитите) и генерализирани инфекции – на целия организъм) преди да се започне лечението със ЗАВЕДОС.

Сърдечна функция

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

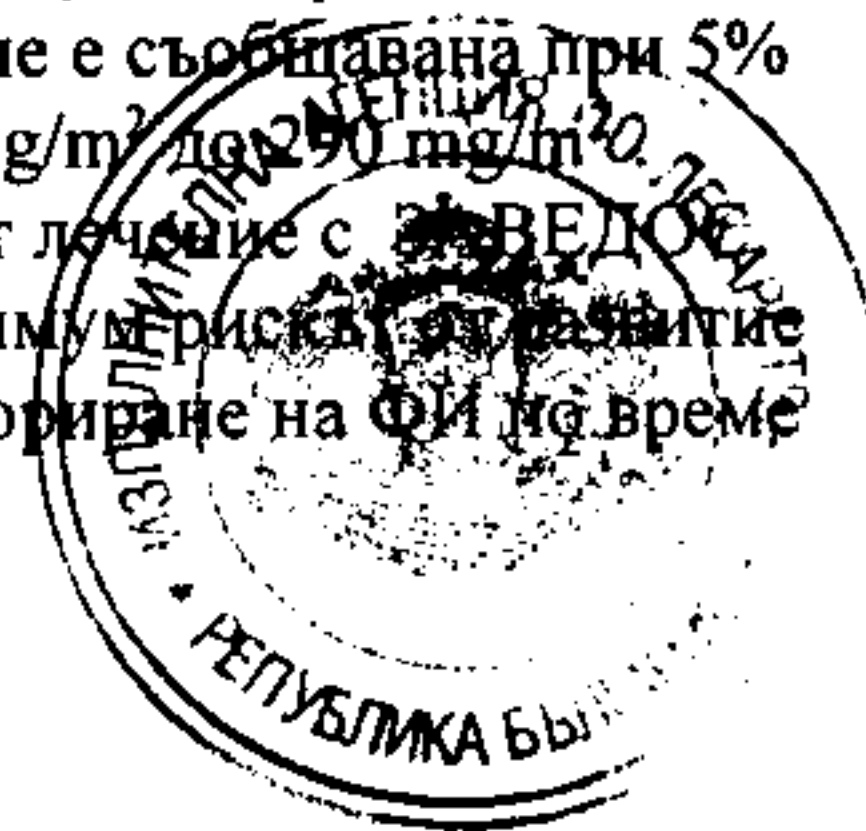
Ранна кардиотоксичност

Ранната кардиотоксичност на ЗАВЕДОС се изразява главно в синусова тахикардия (равномерно ускорена сърдечна дейност) и/или патологични промени в електрокардиограмата, напр. неспецифични промени в ST-T вълните. Съобщавани са също така тахиаритмии (неравномерно ускорена сърдечна дейност), вкл. преждевременни камерни съкращения и камерна тахикардия, брадикардия (забавена сърдечна дейност), както и атриовентрикуларен блок, бедрен блок (увреждане в провеждането на импулсите в сърцето). 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 със ЗАВЕДОС.

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 (обем изтласкана кръв при едно съкращение на лявата камера) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (тежко сърдечно заболяване), напр. диспнея (задух), белодробен оток, периферни отоци, кардиомегалия (уголемяване на сърцето) и хепатомегалия (уголемяване на черния дроб), олигурия (намалено отделяне на урина), асцит (увеличено образуване на течност в корема), плеврален излив (увеличено образуване на течност около белите дробове) и галопен ритъм (силно ускорена и неравномерна сърдечна дейност). Описани са и подостри прояви, напр. перикардит (възпаление на сърдечната обвивка) и миокардит (възпаление на сърдечния мускул). Животозастрашаващата сърдечна недостатъчност е най-тежката форма на кардиомиопатия, предизвикана от антрациклини, и представлява токсичността на кумулативната лимитираща доза на лекарствения продукт.

Границите за кумулативната доза (общата получена доза по време на лечението) за интравенозен идарубицин не са определени. Кардиомиопатия, свързана със ЗАВЕДОС, обаче е съобщавана при 5% от пациентите, които са получавали кумулативни интравенозни дози от 150 mg/m² до 290 mg/m². Сърдечната функция трябва да бъде изследвана преди пациентите да започнат лечение с ЗАВЕДОС. 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 със ЗАВЕДОС 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 (методи на изследване на сърдечната дейност). 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 определяне 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 сърдечносъдово заболяване, предшестваща или съпътстваща лъчетерапия на медиастиналната/перикардната област, предшестваща терапия с други антрациклини или антраценедиони и едновременно използване на лекарствени продукти, потискащи миокардния контрактилитет (съкращенията на сърцето). 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 със ЗАВЕДОС, може да се появи и при ниски кумулативни дози, независимо от наличието на рискови фактори. Има вероятност токсичността на ЗАВЕДОС и другите антациклини или антраценедиони да е адитивна.

Хематологична токсичност

ЗАВЕДОС силно потиска костния мозък. При всички пациенти, приемащи ЗАВЕДОС в терапевтични дози, ще има тежка миелосупресия (потиснат костен мозък). Преди и по време на всеки курс на лечение със ЗАВЕДОС трябва да се направи изследване на хематологичните (кръвните) показатели, включително диференциално броене на левкоцитите. Дозозависимата обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения) (намаление на белите кръвни клетки) е най-честата проява на хематологична токсичност на ЗАВЕДОС и е най-честата проява на остра дозолимитираща токсичност на този лекарствен продукт. Левкопенията и неутропенията обикновено са тежки. Може да се появят също така анемия (намаление на червените кръвни клетки) и тромбоцитопения (намаление на тромбоцитите). 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 (инфекция на кръвта), септичен шок (тежко увреждане на организма при инфекция), кръвоизлив, тъканна хипоксия (кислороден глад) 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 лекарствени продукти са давани в комбинация с ДНК-активни антинеопластични лекарствени продукти (лекарствени продукти за лечение на рак), когато пациентите са били многократно лекувани предварително с цитостатици или когато дозите на антрациклините са били много високи. Тези левкози могат да се развият след латентен период от 1 до 3 години.

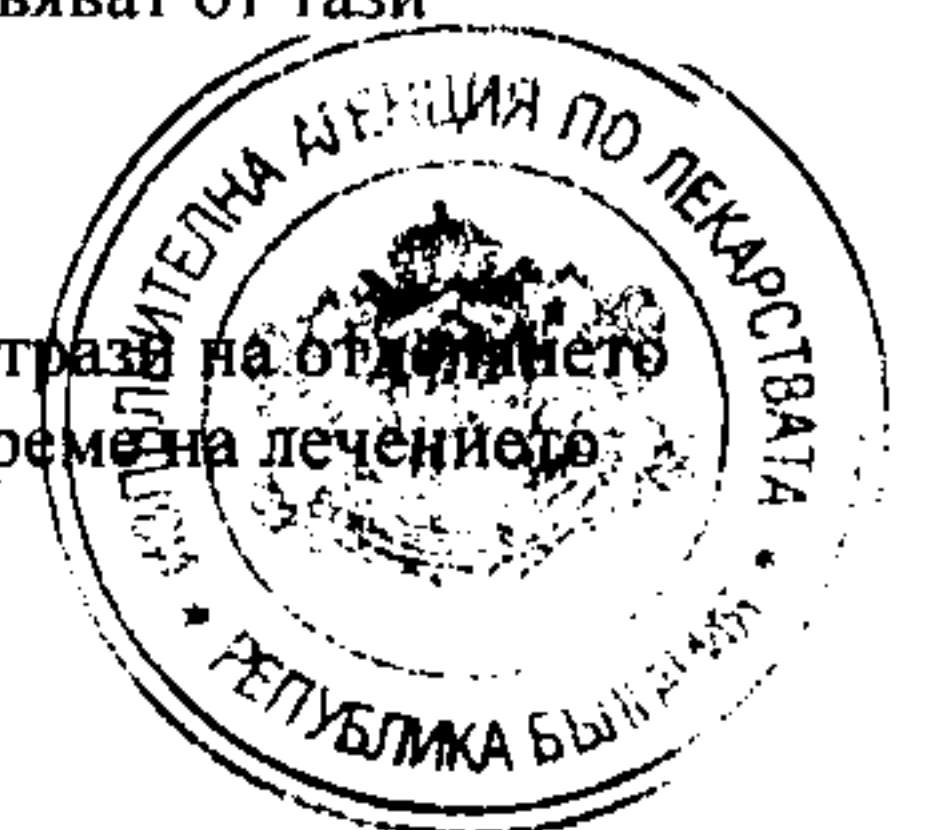
Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета (способност за увреждане на клетките)
ЗАВЕДОС е генотоксичен при повечето опити *in vitro* и *in vivo*. Интравенозният идарубицин има карциногенно действие, токсичен е за репродуктивните органи и ембриотоксичен и тератогенен при плъхове.

Гастроинтестинална токсичност

ЗАВЕДОС има еметично действие (предизвиква повръщане). Скоро след приложението на лекарствения продукт се появяват мукозити (главно стоматити, по-рядко езофагити) (възпаления на лигавиците – уста, хранопровод) и, ако са в тежка форма, могат да преминат за няколко дни в улцерации на мукозата (ранички по лигавиците). Повечето пациенти се възстановяват от тази нежелана реакция на третата седмица от лечението.

Чернодробна и/или бъбречна функция

Тъй като увреждането на чернодробната и/или бъбречната функция може да се отрази на отхвърлянето на ЗАВЕДОС от организма, функцията на черния дроб и бъбреците преди и по време на лечението



трябва да се проверява с конвенционалните клиничко-лабораторни тестове (серумен билирубин и серумен креатинин). В част от клиничните проучвания във фаза III лечение със ЗАВЕДОС не се прилага, ако серумните 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%.

Ефекти на мястото на инжектиране

Инжектирането на лекарствения продукт в малък интравенозен съд или във вена, в която вече е било инжектирано, може да доведе до флебосклероза (втвърдяване на вената). Придържането към препоръчителните процедури може да намали до минимум риска от развитие на флебит/тромбофлебит (възпаление на вената) на мястото на поставяне на инжекцията.

Екстравазация (излизане на лекарствения продукт извън вената)

Екстравазацията на ЗАВЕДОС по време на венозната инжекция може да причини локална болка, тежка тъканна увреда и некроза (умъртвяване на тъканта). При белези или симптоми на екстравазация по време на интравенозното приложение на ЗАВЕДОС инфузията на лекарствения продукт трябва да бъде прекратена веднага и да се започне отново в друга вена. При съмнение за екстравазация трябва да се предприемат необходимите мерки.

Други

ЗАВЕДОС може да предизвика хиперурикемия (повишаване на пикочната киселина в кръвта) като следствие на усиления пуринов катаболизъм, който съпътства лекарствено индуцираното бързо лизиране (разграждане) 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 (прием на повече течности), алкализирание на урината (промяна в киселинността на урината) и профилактика с алопуринол за предотвратяване на хиперурикемията.

Както и при други цитостатици, при употреба на ЗАВЕДОС са съобщени тромбофлебити и други тромбемболични прояви, включително белодробен тромбемболизъм.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ЗАВЕДОС

Много високи дози ЗАВЕДОС 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.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, ЗАВЕДОС може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Във връзка с терапията със ЗАВЕДОС 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 (намалено чувство за глад), гадене/повръщане, дехидратация (обезводняване), мукозит/стоматит, езофагит, коремна болка или парене, ерозии/улцерации (ранички), кървене от гастроинтестиналния тракт, диария, колит (възпаление на дебелото черво), включително тежък ентероколит/ неутропеничен ентероколит с перфорация.

Чернодробни: повишени стойности на чернодробните ензими и билирубина.

Ендокринни: топли вълни.

Кожни: алоpecia (опадане на косата), локална токсичност, обрив/сърбеж, кожни промени, хиперпигментация по кожата и ноктите (повишено потъмняване на кожата), свръхчувствителност на облъчената кожа (повторна реакция на облъчване), уртикария (алергичен обрив), еритем (зачервяване) по крайниците.

Съдови промени: флебит, тромбоза, тромбемболизъм.

Други: анафилаксия (тежка алергична реакция), инфекция, сепсис/септицемия, вторични левкози, треска, шок, хиперурикемия.

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ЗАВЕДОС

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт ще Ви бъде приложен от опитен в областта медицински персонал. Той ще се погрижи лекарственият продукт да бъде съхраняван правилно.

Да се съхранява при температура под 25°C.

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

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.



6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ЗАВЕДОС

- Активно вещество: идарубицин, под формата на идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*) 5 mg и 10 mg
- Други съставки: лактоза

Как изглежда ЗАВЕДОС и какво съдържа опаковката

Флакон, съдържащ 5 mg или 10 mg прах за инфузионен разтвор, в картонена кутия.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Latina Pharma S.p.A.
Via Murillo, 7
04013 Sermoneta (LT)
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката:

