

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

|                                                  |                 |
|--------------------------------------------------|-----------------|
| НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА                |                 |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                 |
| Код Рев. №                                       | 20030569        |
| Разрешение №                                     | BC/MK/MR-J-1125 |
| 06-12-2022                                       |                 |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### ЗАВЕДОС 5 mg прах за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 5 mg идарубицин (*idarubicin*) като идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*).

### ЗАВЕДОС 10 mg прах за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 10 mg идарубицин (*idarubicin*) като идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Идарубицинов хидрохлорид е лекарствен продукт с антимиотично и цитотоксично действие, обикновено използван в комбинирани схеми за химиотерапия, заедно с други цитостатици.

#### Възрастни:

Идарубицинов хидрохлорид е показан за лечение на:

- остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ, наричана още остра миелобластна левкемия (ОМЛ), 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.

#### Деца

Идарубицинов хидрохлорид в комбинация с цитарабин е показан за лечение на:

- остра миелоидна левкемия (ОМЛ) като първа линия на лечение (индукция на ремисия) на нелекувани преди това деца;
- остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) като втора линия на лечение.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Идарубицинов хидрохлорид, под формата и на приготвен разтвор и на готов разтвор, трябва да се прилага само по интравенозен път (IV) (вж. точка 6.6).

Трябва да се следва бавното приложение за период от 5–10 минути през предварително поставена система за интравенозна инфузия на 0,9% натриев хлорид или 5% декстроза. Директната болусна инжекция не се препоръчва поради риск от екстравазация, която може да се получи дори при добро връщане на кръвта в спринцовката при аспирация (вж. точка 4.4).



## Остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ)

### *Възрастни*

При ОНЛЛ/ОМЛ препоръчаната интравенозна схема на дозиране е  $12 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно за 3 дни в комбинация с цитарабин. Идарубицинов хидрохлорид може да се прилага също като монотерапия и в комбинация в доза  $8 \text{ mg/m}^2$  дневно за 5 дни.

### *Деца*

При ОМЛ препоръчаната схема на дозиране е  $10\text{-}12 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно, приложени като бавна интравенозна инжекция, за 3 дни в комбинация с цитарабин.

## Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)

### *Възрастни*

При ОЛЛ препоръчаната интравенозна доза като монотерапия е  $12 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно за 3 дни.

### *Деца*

При ОЛЛ препоръчаната интравенозна доза като монотерапия е  $10 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно за 3 дни.

Това са общи указания. За точната дозировка вижте отделните протоколи.

При определянето на тези схеми на дозиране обаче, трябва да се има предвид изходното хематологично състояние на пациента и дозите на другите цитотоксични лекарствени продукти, когато се използват в комбинация.

### *Адаптация на дозата*

### Нарушена функция на черния дроб или бъбреците

Въпреки 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  $2,0 \text{ mg\%}$  (вж. точка 4.4).

Идарубицинов хидрохлорид не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно и/или бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

## **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към идарубицин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- свръхчувствителност към други антрациклини или антраценедиони
- тежко чернодробно увреждане
- тежко бъбречно увреждане
- тежка кардиомиопатия
- пресен миокарден инфаркт
- тежки аритмии
- персистираща миелосупресия
- предходно лечение с максималните кумулативни дози идарубицинов хидрохлорид и/или други антрациклини и антраценедиони (вж. точка 4.4).
- кърмене - кърменето трябва да бъде спряно по време на лечение с идарубицинов хидрохлорид (вж. точка 4.6)

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**



### Общи

Идарубицин трябва да се прилага само под ръководството на лекари с опит в приложението на цитотоксична химиотерапия. Това гарантира провеждането на незабавно и ефективно лечение на тежките усложнения на заболяването и/или лечението (напр. кръвоизлив, сериозни инфекции).

Пациентите трябва да се възстановят от остри токсични ефекти на предшестващото лечение с цитостатици (напр. стоматит, неутропения, тромбоцитопения и генерализирани инфекции), преди да се започне лечение с идарубицинов хидрохлорид.

### Сърдечна функция

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

#### *Ранни (т.е. остри) събития*

Ранната кардиотоксичност на идарубицин 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 екстрасистолы 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 идарубицин.

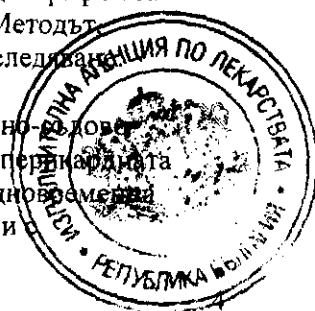
#### *Късни (т.е. закъснели) събития*

Късната кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на лечението или в рамките на два до три месеца след спиране на лечението, но са описани и по-късни усложнения, появяващи се няколко месеца до години след спиране на лечението. Късната кардиомиопатия се проявява с намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛФИ) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), 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 ЗСН е най-тежката форма на кардиомиопатия, предизвикана от антрациклини, и представлява кумулативната дозолIMITИРАЩА токсичност на лекарствения продукт.

Границите за кумулативната доза за интравенозен или перорален идарубицинов хидрохлорид не са определени. Кардиомиопатия, свързана с идарубицин, обаче е съобщавана при 5% от пациентите, които са получавали кумулативни интравенозни дози от 150 mg/m<sup>2</sup> до 290 mg/m<sup>2</sup>. Наличните данни за пациентите, лекувани с перорален идарубицинов хидрохлорид 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 идарубицин. 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 ЛФИ по време на лечението и незабавно спиране на терапията с идарубицин при първите прояви на увредена функция. Адекватният количествен метод за периодичен контрол на сърдечната функция (напр. оценка на ЛФИ) включва радионуклидна ангиография (RNA – MUGA [Multiple Gated Acquisition]), 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 определяне на ЛФИ, особено при по-високи кумулативни дози антрациклин. Методът, използван за изследване, трябва да бъде един и същ през целия период на проследяване.

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват: остро или латентно сърдечно-судно заболяване, предшестваща или съпътстваща лъчетерапия на медиастиналната/перикардалната област, предшестваща терапия с други антрациклини или антраценедиони и едновременно използване на лекарствени продукти, потискащи миокардния контрактилитет или



кардиотоксичен потенциал (напр. трастузумаб). Антрациклините, включително идарубицин, не трябва да се прилагат в комбинация с други кардиотоксични агенти, освен в случаите, когато сърдечната функция на пациента се мониторира внимателно. При пациентите, приемащи антрациклини след спиране на лечението с други кардиотоксични агенти, особено такива с дълъг полуживот като трастузумаб, рискът от развитие на кардиотоксичност може да бъде повишен. Полуживотът на трастузумаб варира. Веществото може да се задържи в кръвообращението до 7 месеца. По тази причина е необходимо лекарите да избягват антрациклинова терапия в рамките на 7 месеца след спиране на трастузумаб, когато това е възможно. Ако това не е възможно, се препоръчва внимателно мониториране на сърдечната функция на пациента.

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 идарубицин, може да се появи и при ниски кумулативни дози, независимо от наличието на рискови фактори.

При бебета и деца изглежда има по-голяма чувствителност към антрациклин-индуцирана кардиотоксичност и това налага провеждането на периодична оценка на сърдечната функция в дългосрочен план.

Има вероятност токсичността на идарубицин и другите антрациклини или антраценедиони да е адитивна.

#### Хематологична токсичност

Идарубицин е мощен супресор на костния мозък. При всички пациенти, приемащи идарубицин в терапевтични дози, ще има тежка миелосупресия. Преди и по време на всеки курс на лечение с идарубицин 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 идарубицин 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 и тромбоцитопения. Броят на неутрофилите и тромбоцитите обикновено достига своя минимум 10 до 14 дни след приложението. Обикновено техният брой се нормализира по време на третата седмица. По време на фазата на тежка миелосупресия се съобщава за смъртни случаи в резултат от инфекции и/или кръвоизливи.

Клиничните последици на тежката миелосупресия включват треска, инфекции, сепсис/септицемия, септичен шок, кръвоизлив, тъканна хипоксия или смърт. При поява на фебрилна неутропения се препоръчва лечение с антибиотик за интравенозно приложение.

#### 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, 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.

#### Стомашно-чревна токсичност

Идарубицин има еметично действие. Скоро след приложението на лекарствения продукт 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 стомашно-чревни усложнения (като перфорация или кървене) при пациенти на терапия с перорален идарубицин за лечение на остри левкемии или с анамнестични данни за други заболявания или когато са приемали лекарствени продукти, 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 идарубицин.

#### Чернодробна и/или бъбречна функция

Тъй като увреждането на чернодробната и/или бъбречната функция може да се отрази на излъчването на идарубицин, 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 идарубицин 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% (вж. точка 4.2).

#### Ефекти на мястото на инжектиране

Инжектирането в малък кръвоносен съд или предишни инжекции в същата вена могат да доведат до флебосклероза. Спазването на препоръчаните процедури на приложение може да сведе до минимум риска от флебит/тромбофлебит на мястото на инжектиране.

#### Екстравазация

Екстравазацията на идарубицин по време на интравенозното инжектиране може да причини локално болка, тежки тъканни лезии (везикуляция, тежък целулит) и некроза. При поява на каквито и да е признаци или симптоми на екстравазация, инфузията на лекарствения продукт трябва незабавно да се спре.

В случай на екстравазация, за предотвратяване или намаляване на увреждането на тъканите може да се използва дексразоксан.

#### Синдром на туморно лизиране

Идарубицин 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, алкализиране на урината и профилактика с алопуринол за предотвратяване на хиперурикемията.

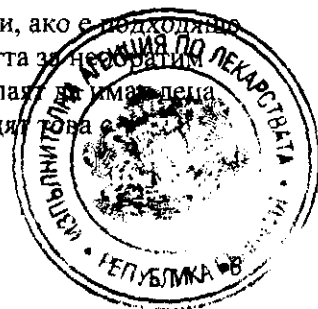
#### Имуносупресиращи ефекти/Повишена чувствителност към инфекции

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини (като напр. жълта треска) при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтици, включително идарубицин могат да доведат до сериозни или фатални инфекции. Ваксинацията с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи идарубицин. Могат да се прилагат убити или инактивирани ваксини; терапевтичният отговор към такива ваксини може да бъде отслабен.

#### Полова система

Идарубицин може да предизвика генотоксичност. Пациентите от мъжки и женски пол, лекувани с идарубицинов хидрохлорид, трябва да бъдат посъветвани да вземат ефективни мерки за контрацепция по време на лечението и за известен период след лечението.

Мъжете, лекувани с идарубицинов хидрохлорид, трябва да бъдат посъветвани, ако е подходящо и възможно, да потърсят съвет за съхраняване на сперма, поради възможността за неовратен инфертилитет, причинен от лечението (вж. точка 4.6). Пациентите, които желаят да имат деца след приключване на лечението, трябва да бъдат посъветвани първо да обсъдят това с подходящ специалист.



### Други

Както и при другите цитостатици, при употребата на идарубицин са съобщени тромбофлебити и други тромбемболични прояви, включително белодробен тромбемболизъм.

Продуктът може да предизвика червено оцветяване на урината за 1-2 дни след прилагане и пациентите трябва да бъдат информирани за този факт.

### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Идарубицин е мощен миелосупресор и комбинираните схеми за химиотерапия, които съдържат други лекарствени продукти с подобно действие, могат да доведат до адитивна токсичност, особено по отношение на костномозъчните, хематологичните и стомашно-чревните ефекти (вж. точка 4.4). Употребата на идарубицин в комбинирана химиотерапия с други потенциално кардиотоксични лекарствени продукти, както и едновременната употреба с други лекарствени продукти, които действат върху сърцето (напр. блокери на калциевите канали), изисква мониториране на сърдечната функция по време на лечението.

Промени в чернодробната или бъбречната функции, предизвикани от едновременно прилаганите лекарствени продукти, могат да окажат влияние върху метаболизма на идарубицин, фармакокинетиката и терапевтичната му ефикасност и/или токсичност (вж. точка 4.4). Адитивен миелосупресивен ефект може да се появи, когато едновременно или 2-3 седмици преди лечението с идарубицин се прилага лъчетерапия.

Едновременното прилагане не се препоръчва с:

- живи атеноуирани ваксини: риск от системни заболявания с възможен фатален изход. Този риск е повишен при пациенти, които вече са имunosупресирани в резултат от основното си заболяване. Трябва да се прилагат инактивирани ваксини, ако са налични (полиомиелит).
- при комбинирането на перорални антикоагуланти и химиотерапия се препоръчва повишена честота на мониториране на международния протромбинов индекс (International Normalised Ratio), тъй като рискът от взаимодействие не може да бъде изключен.
- циклоспорин А: Едновременното приложение на циклоспорин А като самостоятелен химиосенсибилизатор, значимо повишава AUC на идарубицин (1,78 пъти) и на идарубицинол (2,46 пъти) при пациенти с остра левкемия. Клиничното значение на това взаимодействие е неизвестно. При някои пациенти може да се наложи корекция на дозата.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

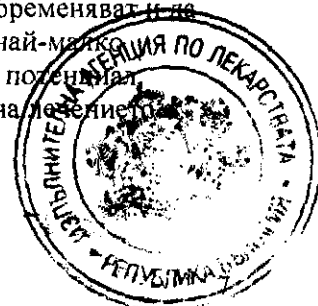
### Бременност

Има ограничени данни от употребата на идарубицин при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Идарубицин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза не оправдава потенциалния риск за плода. Пациентката трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват да забременяват и да използват ефективна контрацепция по време на лечението с идарубицин и за най-малко 6,5 месеца след последната доза. Мъжете, които имат партньорки с детероден потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с идарубицин и за най-малко 3,5 месеца след последната доза (вж. точка 4.4).

### Кърмене



Не е известно дали идарубицин или метаболитите му се екскретират в кърмата. Тъй като други антрациклини се екскретират в кърмата, както и поради потенциала за сериозни нежелани реакции от идарубицин при кърмачета, жените трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечението с идарубицин и за най-малко 14 дни след последната доза.

#### Фертилитет

Идарубицин може да предизвика хромозомни увреждания в човешките сперматозоиди. Поради тази причина мъжете, подложени на терапия с идарубицин, трябва да използват ефективни контрацептивни средства за най-малко 3,5 месеца след последната доза (вж. точка 4.4). Както мъжете, така и жените преди лечение трябва да потърсят съвет за запазване на фертилитета.

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

Ефектите на идарубицин върху способността за шофиране и работа с машини не са системно оценени.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщени по време на лечението с идарубицин със следните честоти: Много често ( $\geq 1/10$ ); Често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечесто ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), Много редки ( $< 1/10\,000$ ) и С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

##### Инфекции и инфестации

Много често

инфекции

Нечесто

сепсис, септицемия

##### Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Нечесто

вторична левкемия (остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром)

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много често

тромбоцитопения, тежка левкопения и неутропения, анемия

С неизвестна честота

панцитопения

##### Нарушения на имунната система

Много редки

анафилаксия

##### Нарушения на ендокринната система

Много често

анорексия

Нечесто

дехидратация

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Нечесто

хиперурикемия

С неизвестна честота

синдром на туморно лизиране

##### Нарушения на нервната система

Редки

мозъчни кръвоизливи

##### Сърдечни нарушения

Често

застойна сърдечна недостатъчност, брадикардия, синусова тахикардия



|             |                                                                                                                                                                                                |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нечести     | тахикардия, асимптоматично намаляване в левокамерната фракция на изтласкване                                                                                                                   |
| Много редки | кардиомиопатии (вж. точка 4.4 за свързани симптоми)<br>миокарден инфаркт, аномалии в ЕКГ (напр. неспецифични промени в ST сегмента)<br>перикардит, миокардит, атриовентрикуларен и бедрен блок |

#### **Съдови нарушения**

|             |                                               |
|-------------|-----------------------------------------------|
| Чести       | кръвоизливи, локален флебит, тромбоз, тромбоз |
| Нечести     | шок                                           |
| Много редки | тромбемболизъм, зачервяване                   |

#### **Стомашно-чревни нарушения**

|             |                                                                                         |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Много чести | гадене, повръщане, мукозит/ стоматит, диария, коремна болка или парене                  |
| Чести       | кървене от стомашночревния тракт, коремни колики                                        |
| Нечести     | езофагит, колит (включително тежък ентероколит/ неутропеничен ентероколит с перфорация) |
| Много редки | стомашни ерозии или улцерации                                                           |

#### **Хепато-билиарни нарушения**

|       |                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------|
| Чести | повишени стойности на чернодробните ензими и билирубина |
|-------|---------------------------------------------------------|

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

|                      |                                                                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Много чести          | алопеция                                                                                                    |
| Чести                | обрив, сърбеж, свръхчувствителност на облъчената кожа (повторна реакция на облъчване)                       |
| Нечести              | уртикария, хиперпигментация по кожата и ноктите, целулит (тази реакция може да бъде тежка), тъканна некроза |
| Много редки          | акрална еритема                                                                                             |
| С неизвестна честота | локална реакция                                                                                             |

#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

|             |                                                            |
|-------------|------------------------------------------------------------|
| Много чести | червено оцветяване на урината за 1-2 дни след приложението |
|-------------|------------------------------------------------------------|

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

|             |                              |
|-------------|------------------------------|
| Много чести | треска, главоболие, втрисане |
|-------------|------------------------------|

#### **Описание на избрани нежелани реакции**

##### ***Хематопоетична система***

Изразена миелосупресия е най-тежката нежелана реакция при лечението с идарубин. По това е необходимо за унищожаване на левкемичните клетки (вж. точка 4.4).



### Кардиотоксичност

Животозастрашаващата застойна сърдечна недостатъчност е най-тежката форма на кардиомиопатия, предизвикана от антрациклини и представлява кумулативната дозалимитираща токсичност на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

### Стомашно-чревни нарушения

Стоматит и в тежки случаи улцерации на лигавиците, дехидратация, причинена от тежко повръщане и диария, риск от перфорация на колона и т.н.

### Реакции на мястото на приложение

Флебит/тромбофлебит и превантивни мерки, описани в точка 4.2; случайни паравенозни инфилтрати могат да предизвикат болка, тежък целулит и тъканна некроза.

### Други нежелани реакции

#### Хиперурикемия

Предпазване чрез хидратация, алкализирание на урината и профилактика с алопуринол може да намали потенциалните усложнения на синдрома на туморно лизиране.

### Педиатрична популация

Нежеланите реакции са сходни при възрастни и деца, с изключение на по-голяма податливост на предизвикана от антрациклини сърдечна токсичност при децата (вж. точка 4.4).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

Много високи дози идарубицин могат да предизвикат остра миокардна токсичност в рамките на 24 часа и тежка миелосупресия в рамките на 1 до 2 седмици.

Късно развитие на сърдечна недостатъчност след лечение с антрациклини е описано до няколко месеца след предозиране.

Пациентите, лекувани с идарубицин перорално, трябва да бъдат наблюдавани за поява на кръвоизлив от стомашно-чревния тракт и тежко увреждане на лигавиците.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

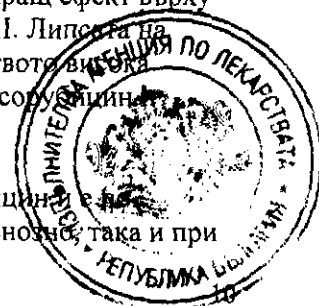
Фармакотерапевтична група: Цитотоксични антибиотици и сродни субстанции, Антрациклини и сродни субстанции; АТС код: L01DB 06

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

#### Механизъм на действие

Идарубицин е аналог на даунорубицин, който се вмъква в ДНК и има инхибиращ ефект върху синтеза на нуклеинови киселини и взаимодейства с ензима топоизомераза II. Липсата на метоксилна група на позиция 4 в антрациклиновата структура дава на веществото висока липофилност, което води до по-лесно навлизане в клетката в сравнение с доксорубицин и даунорубицин.

Установено е, че идарубицин има по-широк обхват на действие от даунорубицин и е 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 доксорубицин или даунорубицин.

Проучвания за кардиотоксичност при животни показват по-добър терапевтичен индекс за идарубицин отколкото за даунорубицин и доксорубицин. Основният метаболит идарубицинол също има добра антитуморна активност в експериментални модели както *in vitro*, така и *in vivo*. Приложен на плъхове в същите дози, както и лекарствения продукт, от който е получен, идарубицинол ясно показва по-ниска кардиотоксичност от идарубицин.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При възрастни след перорално приложение на 10 до 60 mg/m<sup>2</sup> идарубицин, той бързо се абсорбира, като максималната плазмена концентрация от 4 - 12,65 ng/ml се постига 1 до 4 часа след приложението. Терминалният полуживот е 12,7±6,0h (средно±SD (стандартно отклонение)). След интравенозно приложение на идарубицин при възрастни терминалният полуживот е 13,9±5,9 h, което е сходно с наблюдавания след пероралното приложение. След интравенозно приложение идарубицин се метаболизира екстензивно до активния метаболит, идарубицинол, който се елиминира бавно с плазмен полуживот между 41 и 69 часа.

### Елиминиране

Лекарственият продукт се елиминира основно чрез жлъчна и бъбречна екскреция, най-вече под формата на идарубицинол.

Проучвания за вътреклетъчните (нуклеарни кръвни клетки и костномозъчни клетки) концентрации на лекарствения продукт при пациенти с левкемия показват, че максимална вътреклетъчна концентрация на идарубицин се достига само няколко минути след инжектиране. Концентрациите на идарубицин и идарубицинол в нуклеарните кръвни и в костномозъчните клетки са повече от сто пъти по-високи от тези в плазмата. Скоростите на елиминиране на идарубицин от плазмата и от клетките са почти еднакви с терминалното време на полуживот от около 15 часа. Терминалният полуживот на идарубицинол в клетките е 72 часа.

### Специални популации

#### Чернодробно и бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на идарубицин при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане не е напълно оценена.

При пациенти с умерено до тежко увредена чернодробна функция се очаква, че метаболизмът на идарубицин може да бъде нарушен и да доведе до по-високи системни нива на лекарствения продукт.

Елиминирането на идарубицин също може да бъде повлияно от бъбречно увреждане.

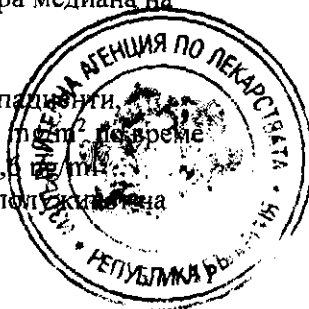
Следователно, трябва да се обмисли намаляване на дозата при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Идарубицин е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна и/или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

### Педиатрична популация

Фармакокинетичните измервания при 7 педиатрични пациенти, приемащи идарубицинов хидрохлорид интравенозно в дози, вариращи от 15 до 40 mg/m<sup>2</sup> за 3 дни лечение, показват медиана на полуживота на идарубицин от 8,5 часа (диапазон: 3,6-26,4 часа). Активният метаболит – идарубицинол, натрупан по време на 3-те дни лечение, демонстрира медиана на полуживота от 43,7 часа (диапазон: 27,8-131 часа).

При отделно проучване фармакокинетичните измервания при 15 педиатрични пациенти, приемащи идарубицинов хидрохлорид перорално в дози, вариращи от 30 до 50 mg/m<sup>2</sup> по време на 3-те дни лечение, максималната плазмена концентрация на идарубицин е 10,8 ng/ml (диапазон: 2,7-16,7 ng/ml при дозата от 40 mg/m<sup>2</sup>). Медианата на терминалния полуживот е 12,7 часа (диапазон: 6,0-18,0 часа).



идарубицин е 9,2 часа (диапазон: 6,4-25,5 часа). Наблюдавано е значително натрупване на идарубицинол в течение на 3-дневния период на лечение. Наблюдаваната стойност на терминалния полуживот на идарубицин след интравенозно приложение е сравнима с тази след перорално приложение при педиатрични пациенти.

Тъй като Стах на идарубицин е сходна при деца и възрастни след перорално приложение, кинетиките на абсорбцията изглежда не се различават между възрастни и деца.

Както след перорално, така и след интравенозно приложение, стойностите на елиминационния полуживот на идарубицин при деца и възрастни се различават.

Стойностите на общия клирънс от организма от 30-107,9 l/h/m<sup>2</sup> за идарубицин, съобщени за възрастни, са по-високи от тези от 18-33 l/h/m<sup>2</sup>, съобщени за педиатрични популации. Въпреки че идарубицин има много голям обем на разпределение както при възрастни, така и при деца, което подсказва, че голяма част от лекарството се свързва с тъканите, по-късият елиминационен полуживот и по-ниският общ клирънс от организма не са обяснени напълно с по-малкия привиден обем на разпределение при деца, в сравнение с възрастни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Идарубицин е показал генотоксичност в повечето от проведените *in vitro* и *in vivo* тестове. При плъхове интравенозният идарубицин е бил карциногенен, токсичен спрямо репродуктивните органи, ембриотоксичен и тератогенен. Не са отбелязани значителни ефекти върху майките или поколенията при плъхове, на които е бил приложен интравенозен идарубицин в пери- и пост-наталния период в дози до 0,2 mg/kg/ден. Не е известно дали веществото се излъчва в кърмата.

Интравенозният идарубицин, както други антрациклини и цитотоксични лекарствени продукти, е бил карциногенен при плъхове. Локално проучване за безопасност при кучета е показало, че екстравазацията от лекарствения продукт причинява тъканна некроза.

LD50 (средни стойности) на интравенозния идарубицинов хидрохлорид са били 4,4 mg/kg при мишки, 2,9 mg/kg при плъхове и около 1,0 mg/kg при кучета. Главните таргетни органи след единична доза са били хемолимфопоетичната система и особено при кучета, стомашно-чревния тракт.

Токсичните ефекти след повтарящо се приложение на интравенозен идарубицин са били проучени при плъхове и кучета. Главните таргетни органи за интравенозния идарубицин при гореизброените видове са били хемолимфопоетичната система, стомашно-чревния тракт, бъбреците, черния дроб, мъжките и женските репродуктивни органи.

Относно сърцето, проучвания за подостра кардиотоксичност са показали, че интравенозния идарубицин е бил леко до средно кардиотоксичен само в летални дози, докато доксорубицин и даунорубицин са довели до изразено миокардно увреждане в нелетални дози.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза (безводна лактоза)

### 6.2 Несъвместимости

Идарубицин не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.



Трябва да се избягва контакт с алкални разтвори, тъй като това ще доведе до разграждане на продукта. Идарубицин не трябва да се смесва с хепарин поради химичната несъвместимост, която може да доведе до утаяване.

### **6.3 Срок на годност**

ЗАВЕДОС 5 mg прах за инфузионен разтвор: 2 години

ЗАВЕДОС 10 mg прах за инфузионен разтвор: 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 под 25°C.

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

### **6.5 Данни за опаковката**

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

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Поради токсичността на лекарствения продукт се препоръчват следните предпазни мерки:

- 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 с идарубицин, трябва да носи защитно облекло: очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба.
- Трябва да се определят специално оборудвани места за разтваряне (за предпочитане под 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 еднократни торби за високорискови отпадъци за изгаряне при висока температура.
- Разпилени частици или разлят разтвор трябва да се третира с разреден разтвор на натриев хипохлорит (1% белина) за предпочитане с на кисване 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 третират обилно с вода или сапун и вода или разтвор на натриев бикарбонат; трябва да бъде потърсена медицинска помощ.
- В случай на контакт с очите, повдигнете клепача и изплакнете засегнатото око с обилно количество вода за поне 15 минути. След това потърсете консултация с лекар.
- Винаги измивайте ръцете си след сваляне на ръкавиците.
- Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЗАВЕДОС 5 mg прах за инфузионен разтвор: 20030568

ЗАВЕДОС 10 mg прах за инфузионен разтвор: 20030569

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 05 август 2003 г.

Дата на последно подновяване: 19 декември 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

