

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20030570/71
Разрешение №	B6/MM/16-5 96-60
Добролет №	18-08-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗАВЕДОС 5 mg твърди капсули
ZAVEDOS 5 mg capsules, hard

ЗАВЕДОС 10 mg твърди капсули
ZAVEDOS 10 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ЗАВЕДОС 5 mg твърди капсули

Всека капсула съдържа 5 mg идарубицин (*idarubicin*) като идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*).

ЗАВЕДОС 10 mg твърди капсули

Всека капсула съдържа 10 mg идарубицин (*idarubicin*) като идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

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. Идарубицинов хидрохлорид е показан за лечение на следните злокачествени тумори:

- остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ) при възрастни, като първа линия на лечение, при пациенти с рецидив на заболяването или резистентни на лечение във всички случаи, когато парентералната форма на идарубицинов хидрохлорид не може да бъде използвана (поради медицински, психологични или социални причини).
- авансирал карцином на гърдата след неуспех от първа линия химиотерапия, която не включва лечение с антрациклини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Идарубицинов хидрохлорид капсули може да бъде използван в комбинирани схеми, включващи други противотуморни лекарствени продукти. Капсулите трябва да се поглъщат цели, с малко вода и не трябва да се смучат, разчупват или дъвчат. Капсулите идарубицинов хидрохлорид могат да се приемат с храна.

Остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ)

Препоръчаната перорална схема на дозиране при възрастни е 30 mg/m² дневно за 3 дни като монотерапия или между 15 mg/m² и 30 mg/m² дневно за 3 дни в комбинация с други противолевкемични лекарствени продукти.

Авансирал карцином на гърдата

Препоръчаната перорална схема на дозиране е 45 mg/m², приети наведнъж или разделени в 3 последователни дни (15 mg/m²/ден) като монотерапия, която се повтаря на всеки 3 или 4



седмици, в зависимост от хематологичното възстановяване. Може да бъде приложена еднократна перорална доза от 35 mg/m² в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти.

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 дозировка 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. 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 някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към други антрациклини или антраценедиони
- тежко чернодробно увреждане
- тежко бъбречно увреждане
- тежка кардиомиопатия
- наскоро прекаран 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.

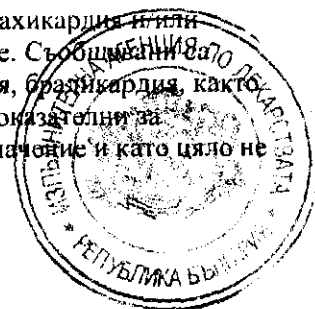
Това гарантира провеждането на незабавно и ефективно лечение на тежките усложнения на заболяването и/или лечението (напр. кръвоизлив, сериозни инфекции). Пациентите трябва да се възстановят от острите токсични ефекти на предшестващо лечение с цитостатици (напр. стоматит, неутропения, тромбоцитопения 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 тахикардии, вкл. камерни екстрасистоли и камерна тахикардия, 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 (закъснели) събития

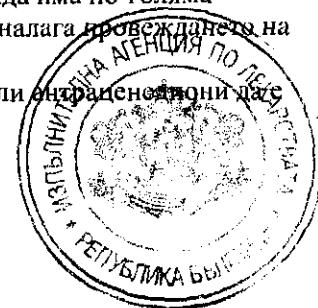
Късната кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на лечението или в рамките на два до три месеца след спиране на лечението, но са описани и по-късни усложнения, появяващи се няколко месеца до години след спиране на лечението. Късната кардиомиопатия се проявява с намалена левокамерна фракция 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 дозолимитираща 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/m² до 290 mg/m². Наличните данни за пациентите, лекувани с перорален идарубицинов хидрохлорид в обща кумулативна доза до 400 mg/m², 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-съдово заболяване, предшестваща или съпътстваща лъчетерапия на медиастиналната/перикардната област, предшестваща терапия с други антрациклини или антраценедиони и едновременно употреба на лекарствени продукти, потискащи миокардния контрактилитет или с 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 за период 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 апемия 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 сметишно действие. Скоро след приложението на лекарствения продукт се появяват мукозити (главно stomatiti, по-рядко езoфaгити) 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).

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, алкализирание на урината и профилактика с алопуринол или профилактично предотвратяване на хиперурикемията.

Имуносупресивни ефекти/Повишена чувствителност към инфекции



Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтици, включително идарубицин могат да доведат до 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 необратим 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 други цитостатици, при употреба на идарубицин са съобщени тромбоза 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Идарубицин 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 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.

Промените в чернодробната функция, предизвикани от едновременно прилаганите лекарствени продукти, могат да окажат влияние върху метаболизма на идарубицин, фармакокинетиката и терапевтичната 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 атенюирани ваксини: риск от системни заболявания с възможен фатален изход. Този риск е повишен при пациенти, които вече са имуносупресирани 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. Проучванията 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

Жени 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

Нечести	хиперурикемия
С неизвестна честота	синдром на туморно лизиране

Нарушения на нервната система

Редки	мозъчни кръвоизливи
-------	---------------------

Сърдечни нарушения

Чести	застойна сърдечна недостатъчност, брадикардия, синусова тахикардия, тахикардия, асимптоматично намаление в левокамерната фракция на изтласкване, кардиомиопатии (вж. т.4.4 за свързани симптоми)
Нечести	миокарден инфаркт, аномалии в ЕКГ (напр. неспецифични промени в ST сегмента)
Много редки	перикардит, миокардит, атриовентрикуларен и бедрен блок

Съдови нарушения

Чести	кръвоизливи, локален флебит, тромбофлебит
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
-------------	-------------------------------



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 идарубицин, но 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 доза-лимитираща 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.

Други нежелани реакции:

Хиперурикемия

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

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.

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.

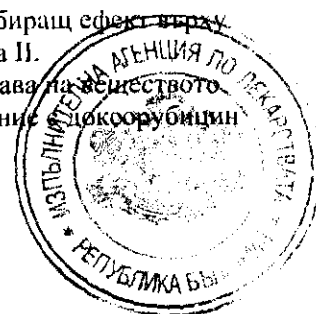
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

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 даунорубицин и даунорубицин.



Установено е, че идарубицин има по-широк обхват на действие от даунорубицин 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 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 лекарственият продукт, от който е получен, идарубицинол ясно показва по-ниска кардиотоксичност от идарубицин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение при пациенти с нормална чернодробна и бъбречна функция идарубицин се абсорбира бързо и достига максимални концентрации след 2–4 часа.

Идарубицин се елиминира от системното кръвообращение с време на полуживот от плазмата от 10–35 часа и значително се метаболизира до активното производно, идарубицинол, което от своя страна се елиминира по-бавно, с време на полуживот от плазмата от 33–60 часа.

Установено е, че средните стойности на абсолютната бионаличност варират между 18 и 39% (индивидуалните стойности, наблюдавани в проучванията варират между 3 и 77%), докато средните стойности, изчислени според данните за активния метаболит идарубицинол са малко по-високи (29–58%; граници 12–153%).

Елиминиране

Идарубицин се елиминира основно през жлъчката под формата на идарубицинол и в по-малка степен в урината (1–2% от дозата в непроменен вид и до 4,6% от дозата като идарубицинол).

Проучвания за вътреклетъчните (нуклеарни кръвни клетки и костномозъчни клетки) концентрации на лекарствения продукт при пациенти с левкемия показват високо проникване в клетките, почти в еднаква степен с появата на веществото в плазмата. Концентрациите на идарубицин и идарубицинол в нуклеарните кръвни и в костномозъчните клетки са повече от двеста пъти по-високи от тези в плазмата. Скоростите на елиминиране на идарубицин и идарубицинол от плазмата и от клетките са почти еднакви.

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.

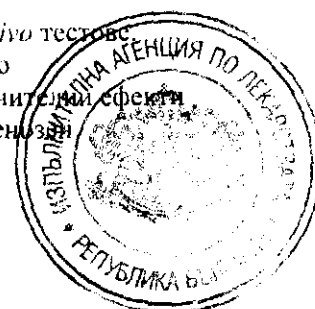
Следователно, трябва да се обмисли намаляване на дозата при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

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

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 интравенозно.



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 хемолимфопоеичната 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 горесъобщените видове са били хемолимфопоеичната 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

Състав на капсулата

Микрокристална целулоза
Глицерил палмито-стеарат

Обвивка на капсулата

Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Желатин

Печатно мастило

Шеллак
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол
Силен амониев разтвор
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се пази от влага.

6.5 Данни за опаковката



Бутилка с една капсула от 5 mg или 10 mg в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите трябва да се поглъщат директно от бутилката, като се избягва директен контакт с кожата.

Уверете се, че капсулите са цели преди прием. Те трябва да се поглъщат с малко вода и не трябва да се смучат, разчупват или дъвчат.

В случай, че прах от капсулата попадне случайно в контакт с очите, кожата или лигавиците, повърхността трябва да се измие обилно с вода. В такива случаи се препоръчва консултация с лекар.

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 твърди капсули: 20030570
ЗАВЕДОС 10 mg твърди капсули: 20030571

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

