

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZAVEDOS 1 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 1 mg idarubicínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, oranžovo-červený vodný roztok bez konzervačných látok.

Optimálne pH sa pohybuje v rozmedzí 3,0 až 5,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Akútna myeloblastová leukémia (AML)

Indukcia remisie:

- v prvej línii liečby AML,
- u pacientov s relapsom AML,
- pri AML nereagujúcej na predchádzajúcu liečbu.

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL)

Liečba v druhej línii.

Deti

Akútna myeloblastová leukémia (AML)

V kombinácii s cytarabínom ako prvá línia liečby na indukciu remisie

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL)

Liečba v druhej línii

Idarubicínium-chlorid sa bežne používa v kombinovaných chemoterapeutických režimoch spolu s inými cytotoxickými látkami. (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Len na intravenózne podanie.

Dávka sa zvyčajne vypočíta na základe celkovej plochy povrchu tela (mg/m²).

Dávkovanie

Akútna myeloblastová leukémia (AML)

- Dospelí:
12 mg/m²/deň i.v. počas 3 dní v kombinácii s cytarabínom
alebo
8 mg/m²/deň i.v. počas 5 dní v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe.
- Deti:
10 – 12 mg/m²/deň i.v. počas 3 dní v kombinácii s cytarabínom.

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL)

- Dospelí:
v monoterapii sa odporúča dávka 12 mg/m²/deň i.v. počas 3 dní.
- Deti:
v monoterapii sa odporúča dávka 10 mg/m²/deň i.v. počas 3 dní.

POZNÁMKA: Uvedené pokyny sú všeobecné. Presné dávkovanie pozri v jednotlivých protokoloch.

Pri všetkých schémach dávkovania je potrebné zohľadniť hematologický stav pacienta a dávky iných cytotoxických látok podávaných v kombinácii.

Úprava dávky

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek

Hoci z obmedzeného množstva dostupných údajov od pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek nie je možné stanoviť špecifické odporúčania pre úpravu dávky, má sa zväžiť zníženie dávkovania u pacientov, ktorí majú hladinu sérového bilirubínu 20,52 – 34,2 μmol/l (1,2 – 2 mg/dl) alebo hladinu sérového kreatinínu 100 – 175 μmol/l (1,13 – 1,98 mg/dl) (pozri časť 4.4).

Idarubicínium-chlorid sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie. Pri intravenóznom podávaní idarubicínium-chloridu sa vyžaduje opatrnosť. Roztok sa má podávať do infúznej súpravy s voľne tečúcou intravenóznou infúziou fyziologického roztoku (0,9 % roztok chloridu sodného) počas 5 až 10 minút – predtým je však nevyhnutné skontrolovať, či je ihla v žile dobre zavedená. Uvedená technika znižuje riziko trombózy a extravazácie, ktoré môže viesť k závažnej celulitíde, tvorbe pľuzgierov a nekróze tkanív. Ak sa injekcia podáva do malých žíl alebo sa opakovane podáva do tej istej žily, môže to spôsobiť venóznou sklerózu.

Priame injekčné podávanie ako bolus sa neodporúča pre možné riziko extravazácie, ku ktorej môže dôjsť aj pri dostatočnom návrate krvi do ihly pri aspirácii.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné antracyklíny alebo antracéndióny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha funkcie obličiek.
- Závažná kardiomyopatia.
- Nedávno prekonaný infarkt myokardu.
- Závažné srdcové arytmie.
- Pretrvávajúca myelosupresia.

- Predchádzajúca liečba s maximálnymi kumulatívnymi dávkami idarubicínium-chloridu a/alebo iných antracyklínov a antracéndiónov (pozri časť 4.4).
- Počas liečby je potrebné ukončiť dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Idarubicín sa má podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxickej chemoterapie. Týmto sa zabezpečí okamžitá a účinná liečba v prípade závažných komplikácií ochorenia a/alebo jeho liečby (krvácanie, závažné život ohrozujúce infekcie).

Pred začatím liečby idarubicínium-chloridom sa pacienti musia zotaviť z akútnych prejavov toxicity predošlej cytotoxickej liečby (stomatitída, neutropénia, trombocytopénia a generalizované infekcie).

Funkcia srdca

Rizikom liečby antracyklínmi je kardiotoxicita, ktorá sa môže prejaviť včasnými (t. j. akútnymi) alebo oneskorenými (t. j. chronickými) prejavmi.

Včasné (t.j. akútne) prejavy kardiotoxicity

Prejavmi včasnej kardiotoxicity idarubicínu sú najmä sínusová tachykardia a/alebo abnormality na elektrokardiograme (EKG) ako nešpecifické zmeny ST-segmentu a T-vlny. Hlásené boli tiež tachyarytmie vrátane komorových extrasystol a komorovej tachykardie, bradykardia, ako aj atrio-ventrikulárne a ramienkové blokády. Podľa týchto prejavov sa zvyčajne nedá predvídať rozvoj oneskorenej kardiotoxicity, zriedka sú klinicky významné a zvyčajne nie sú dôvodom pre prerušenie liečby idarubicínom.

Oneskorené (t.j. chronické) prejavy kardiotoxicity

Oneskorená kardiotoxicita sa zvyčajne rozvinie neskôr počas liečby alebo v priebehu 2 – 3 mesiacov po ukončení liečby; boli však hlásené aj neskoršie prípady – niekoľko mesiacov až rokov po ukončení liečby. Oneskorená kardiomyopatia sa prejavuje znížením ejekčnej frakcie ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) a/alebo prejavmi a príznakmi kongestívneho zlyhávania srdca, ako napr. dýchavica, pľúcny edém, posturálny edém, kardiomegália, hepatomegália, oligúria, ascites, pleurálny výpotok a galopový rytmus. Boli hlásené aj subakútne prejavy ako perikarditída/myokarditída. Najzávažnejšou formou antracyklínmi indukovanej kardiomyopatie je život ohrozujúce kongestívne zlyhávanie srdca, ktoré predstavuje toxicitu limitujúcu kumulatívnu dávku lieku.

Limity kumulatívnej dávky pre i.v. alebo perorálnu formu idarubicínium-chloridu sa nestanovili. Kardiomyopatia súvisiaca s idarubicínom bola však hlásená u 5 % pacientov, ktorí dostali intravenózne kumulatívne dávky od 150 do 290 mg/m². Dostupné údaje o pacientoch liečených perorálnou formou idarubicínium-chloridu, s celkovou kumulatívnou dávkou až do 400 mg/m², naznačujú nízku pravdepodobnosť kardiotoxicity.

Pred začiatkom liečby idarubicínom je potrebné u pacientov vyšetriť funkciu srdca a počas liečby ju monitorovať, aby sa minimalizovalo riziko závažnej neliečiteľnej poruchy funkcie srdca. Toto riziko sa môže znížiť pravidelným monitorovaním LVEF počas liečby a okamžitým prerušením podávania idarubicínu pri prvých prejavoch zhoršenej funkcie. Vhodnými kvantitatívnymi metódami na opakované vyšetrenie funkcie srdca (t. j. hodnotenie LVEF) je rádionuklidová ventrikulografia (MUGA scan) alebo echokardiografia (ECHO). U pacientov s rizikovými faktormi zvýšenej kardiotoxicity sa odporúča základné kardiologické vyšetrenie pozostávajúce z EKG a buď ECHO alebo MUGA. Je potrebné opakovanne vyšetriť LVEF pomocou MUGA alebo ECHO, najmä pri vyšších kumulatívnych dávkach antracyklínu. Počas celého sledovania sa má používať rovnaká vyšetrovacia metóda.

Rizikovými faktormi kardiotoxicity sú aktívne alebo latentné kardiovaskulárne ochorenie, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia v oblasti mediastína, resp. perikardiálnej oblasti, predchádzajúca liečba inými antracyklínmi alebo antracéndiónmi a súbežné používanie liekov, ktoré sú schopné potláčať kontraktilitu srdca alebo súbežné používanie kardiotoxických liečiv (napr. trastuzumab). Antracyklíny vrátane idarubicínu sa nemajú podávať v kombinácii s inými kardiotoxickými látkami, pokiaľ sa u pacienta dôsledne nesleduje funkcia srdca (pozri časť 4.5). Pacienti liečení antracyklínmi po skončení liečby inými kardiotoxickými látkami, predovšetkým liečivami s dlhým polčasom, ako napríklad trastuzumab, môžu byť tiež vystavení zvýšenému riziku rozvoja kardiotoxicity. Hlásený biologický polčas trastuzumabu je variabilný. Liečivo môže pretrvávať v obehu po dobu 7 mesiacov. Preto sa majú lekári, ak je to možné, vyhýbať liečbe na báze antracyklínov po dobu 7 mesiacov od ukončenia liečby trastuzumabom. Ak to nie je možné, u pacienta sa má starostlivo monitorovať funkcia srdca.

U pacientov, ktorí dostávajú vysoké kumulatívne dávky a u pacientov s rizikovými faktormi sa musí funkcia srdca monitorovať obzvlášť dôkladne. Kardiotoxicita idarubicínu sa však môže vyskytnúť aj pri nižších kumulatívnych dávkach, bez ohľadu na prítomnosť kardiálnych rizikových faktorov.

Pediatrická populácia

Zdá sa, že deti a dojčatá sú náchylnejšie na kardiotoxicitu indukovanú antracyklínmi, preto je u nich potrebné dlhodobo a pravidelne sledovať funkciu srdca.

Je pravdepodobné, že toxicita idarubicínu a ostatných antracyklínov alebo antracéndiónov je aditívna.

Hematologická toxicita

Idarubicín je silné myelosupresívum. Závažná myelosupresia sa objavuje u všetkých pacientov pri terapeutických dávkach tohto lieku.

Pred každým cyklom liečby idarubicínom a počas neho je potrebné vyšetriť hematologické parametre vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (white blood cells, WBC).

Hlavným prejavom hematotoxicity idarubicínu je reverzibilná, od dávky závislá leukopénia a/alebo granulocytopénia (neutropénia), ktorá je aj najčastejšou akútnou toxicitou limitujúcou dávku tohto lieku. Leukopénia a neutropénia sú zvyčajne závažného stupňa; môže sa objaviť aj trombocytopénia a anémia. Počet neutrofilov a trombocytov dosiahne zvyčajne minimum (nadir) medzi 10. a 14. dňom po podaní lieku; zvyčajne sa však počet buniek vráti k normálnym hodnotám počas tretieho týždňa. Počas fázy závažnej myelosupresie sa zaznamenali úmrtia z dôvodu infekcií a/alebo hemorágií. Medzi klinické následky závažnej myelosupresie patrí horúčka, infekcie, sepsa/septikémia, septický šok, hemorágia, tkanivová hypoxia alebo smrť. Ak sa vyskytne febrilná neutropénia, odporúča sa liečba i.v. antibiotikom.

Sekundárna leukémia

U pacientov liečených antracyklínmi, vrátane idarubicínu, bola hlásená sekundárna leukémia s preleukemickou fázou alebo bez nej. Sekundárna leukémia sa vyskytuje častejšie pri kombinácii s cytostatikami poškodzujúcimi DNA, u pacientov, ktorí sa predtým intenzívne liečili cytotoxickými liekmi, alebo ak sa dávky antracyklínov zvyšovali. Tieto leukémie môžu mať obdobie latencie 1 – 3 roky.

Gastrointestinálny trakt

Idarubicín je emetogénny. Mukozitída (najmä stomatitída, menej často ezofagitída) sa zvyčajne objaví krátko po podaní lieku, a ak je závažná, môže počas niekoľkých dní progredovať do slizničných ulcerácií. U väčšiny pacientov sa tento nežiaduci účinok upraví do tretieho týždňa liečby.

Občas sa pozorovali aj závažné gastrointestinálne stavy (napr. perforácia alebo krvácanie) u pacientov liečených perorálnym idarubicínom, ktorí mali akútnu leukémiu alebo iné ochorenia v anamnéze, alebo ktorí sa liečili liekmi, o ktorých je známe, že môžu spôsobovať gastrointestinálne komplikácie. U pacientov s aktívnym gastrointestinálnym ochorením alebo zvýšeným rizikom krvácania a/alebo perforácie musí lekár zvážiť pomer prínosu a rizika liečby perorálnym idarubicínom.

Funkcia pečene a/alebo obličiek

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek môže ovplyvniť dostupnosť idarubicínu, preto sa má funkcia pečene a obličiek vyšetriť pred liečbou a sledovať aj počas liečby; použiť sa majú bežné klinické laboratórne testy (stanovenie hladín sérového bilirubínu a sérového kreatinínu ako indikátorov). Vo viacerých klinických skúšaní fázy III bola liečba kontraindikovaná, ak sérové hladiny bilirubínu a/alebo kreatinínu presiahli 34,2 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) resp. 175 $\mu\text{mol/l}$ (1,98 mg/dl). Pri ostatných antracyklínoch sa zvyčajne dávka zníži na 50 %, ak sú hladiny sérového bilirubínu v rozmedzí od 20,52 do 34,2 $\mu\text{mol/l}$ (1,2 do 2 mg/dl) a/alebo hladiny sérového kreatinínu v rozmedzí od 100 do 175 $\mu\text{mol/l}$ (od 1,13 do 1,98 mg/dl) (pozri časť 4.2).

Reakcie v mieste podania injekcie

Podanie do malej cievy alebo opakované podanie do tej istej žily môžu spôsobiť flebosklerózu. Dodržiavanie odporúčaní pre spôsob podávania minimalizuje riziko vzniku flebitídy/tromboflebitídy v mieste podania injekcie.

Extravazácia

Extravazácia idarubicínu počas intravenózneho podania môže spôsobiť lokálnu bolesť, závažné tkanivové lézie (tvorbu pľuzgierov, závažnú celulitídu) a nekrózu. Ak sa počas intravenózneho podania idarubicínu objavia prejavy a príznaky extravazácie, infúzia sa musí okamžite zastaviť. V prípade extravazácie sa môže použiť dexrazoxán na prevenciu alebo zníženie poškodenia tkaniva.

Syndróm z rozpadu nádoru

Idarubicín môže spôsobiť hyperurikémiu v dôsledku rozsiahleho katabolizmu purínov, ktorý sprevádza rýchly rozpad nádorových buniek indukovaný liekom (syndróm z rozpadu nádoru, tumor lysis syndrome). Po začatí liečby je potrebné vyhodnotiť sérové hladiny kyseliny močovej, draslíka, fosforečnanu vápenatého a kreatinínu. Možné komplikácie syndrómu z rozpadu nádoru možno minimalizovať hydratáciou, alkalizáciou moču a profylaktickým podávaním alopurinolu ako prevencie hyperurikémie.

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie

Podanie živých alebo živých atenuovaných očkovacích látok pacientom, ktorí majú imunitný systém oslabený chemoterapiou vrátane idarubicínu, môže spôsobiť závažné až smrteľné infekcie. U pacientov liečených idarubicínom je potrebné vyhnúť sa očkovaniu živými očkovacími látkami. Neživé alebo inaktivované očkovacie látky sa môžu podať, ale odpoveď na tieto očkovacie látky môže byť oslabená.

Reprodukčný systém

Idarubicín môže spôsobiť genotoxicitu. Pacientom mužského aj ženského pohlavia liečeným idarubicínom-chloridom, sa odporúča používať účinné metódy antikoncepcie počas liečby a určitý čas po ukončení liečby.

Mužom liečeným idarubicínom-chloridom sa odporúča, ak je to potrebné a možné, poradiť sa o uchovaní spermií vzhľadom na možnosť ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou (pozri časť 4.6). Pacientom, ktorí po ukončení liečby plánujú mať deti, sa má pred začiatkom liečby odporučiť konzultácia s vhodným špecialistom.

Iné

Tak ako aj pri iných cytotoxických liečivách, aj pri použití idarubicínu bola hlásená tromboflebitída a trombembólia, vrátane pľúcnej embólie.

Tento liek môže spôsobiť červené sfarbenie moču 1 – 2 dni po podaní a pacientov treba o tom informovať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Idarubicín je silné myelosupresívum a v kombinovaných chemoterapeutických režimoch, ktoré zahŕňajú látky s podobným účinkom, možno očakávať aditívny myelosupresívny účinok (pozri časť 4.4).

Použitie idarubicínu v kombinácii s inými potenciálne kardiotoxickými liekmi, ako aj súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich srdce (napr. blokátorov kalciových kanálov) vyžaduje monitorovanie funkcie srdca počas liečby.

Zmeny funkcie pečene alebo obličiek navodené inou súbežnou liečbou môžu ovplyvňovať metabolizmus, farmakokinetiku, terapeutickú účinnosť a/alebo toxicitu idarubicínu (pozri časť 4.4).

Aditívny myelosupresívny účinok sa môže objaviť aj pri rádioterapii podávanej súbežne alebo v priebehu 2 až 3 týždňov pred liečbou idarubicínom.

Súbežné použitie živých atenuovaných očkovacích látok (napr. proti žltej zimnici) sa neodporúča z dôvodu rizika možného smrteľného systémového ochorenia. Riziko je vyššie u osôb, ktoré majú imunitný systém oslabený v dôsledku základného ochorenia. Ak je to možné, má sa použiť inaktivovaná očkovacia látka.

Pri kombinácii perorálnych antikoagulancií a protinádorovej chemoterapie sa odporúča častejšie monitorovať INR (international normalised ratio), pretože sa nedá vylúčiť riziko interakcie.

Cyklosporín A: Súbežné podávanie cyklosporínu A ako jediného chemosenzibilizátora u pacientov s akútnou leukémiou významne zvýšilo AUC idarubicínu (1,78-násobne) a idarubicinolu (2,46-násobne). Klinický význam tejto interakcie nie je známy. U niektorých pacientov môže byť nutná úprava dávkovania

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je limitované množstvo údajov o použití idarubicínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Idarubicín sa nemá používať počas tehotenstva, s výnimkou, keď potenciálny prínos odôvodnene prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Pacientky majú byť poučené o potenciálnom riziku pre plod.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas liečby neotehotneli a aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby idarubicínom a ešte najmenej 6,5 mesiaca po poslednej dávke. Mužom, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, sa má odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby idarubicínom a ešte najmenej 3,5 mesiaca po poslednej dávke (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa idarubicín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Keďže sa iné antracyklíny do materského mlieka vylučujú a tiež vzhľadom na potenciál závažných nežiaducich reakcií vyvolaných idarubicínom u dojčených detí, sa má ženám odporučiť nedojsť počas liečby idarubicínom a najmenej 14 dní po poslednej dávke.

Fertilita

Idarubicín môže spôsobiť poškodenie chromozómov v ľudských spermiiach. Z tohto dôvodu majú muži, ktorí sa liečia idarubicínom, používať účinné metódy antikoncepcie počas liečby a ešte najmenej 3,5 mesiaca po poslednej dávke (pozri časť 4.4). Muži aj ženy sa majú pred liečbou poradiť o možnostiach zachovania fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinok idarubicínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa systematicky nehodnotil.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby idarubicínom s nasledujúcou frekvenciou:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

| | |
|---|---|
| Infekcie a nákazy | |
| veľmi časté | infekcie |
| menej časté | sepsa, septikémia |
| Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | |
| menej časté | sekundárna leukémia (akútna myeloblastová leukémia a myelodysplastický syndróm) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | |
| veľmi časté | trombocytopénia, závažná leukopénia a neutropénia, anémia |
| neznáme | pancytopenia |
| Poruchy imunitného systému | |
| veľmi zriedkavé | anafylaxia |
| Poruchy endokrinného systému | |
| veľmi časté | anorexia |
| menej časté | dehydratácia |
| Poruchy metabolizmu a výživy | |
| menej časté | hyperurikémia |
| neznáme | syndróm z rozpadu nádoru |
| Poruchy nervového systému | |
| zriedkavé | krvácanie do mozgu |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | |
| časté | kongestívne zlyhávanie srdca, bradykardia, sínusová tachykardia, tachyarytmia, asymptomatické zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory, kardiomyopatie ^b |
| menej časté | infarkt myokardu, abnormality na EKG ^a |
| veľmi zriedkavé | perikarditída, myokarditída, atrioventrikulárne a ramienkové blokády |
| Poruchy ciev | |

| | |
|---|---|
| časté | hemorágie, lokálna flebitída, tromboflebitída |
| menej časté | šok |
| veľmi zriedkavé | trombembólia, sčervenanie |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | |
| veľmi časté | nauzea, vracanie, mukozitída/stomatitída, hnačka, abdominálna bolesť alebo pocity pálenia |
| časté | gastrointestinálne krvácanie, bolesť brucha |
| menej časté | ezofagitída, kolitída ^c |
| veľmi zriedkavé | žalúdočné erózie alebo ulcerácie |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | |
| časté | zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | |
| veľmi časté | alopécia |
| časté | vyrážka, svrbenie, precitlivenosť v oblasti ožiarenej kože ^d |
| menej časté | urtikária, hyperpigmentácia kože a nechťov, celulitída ^e , tkanivová nekróza |
| veľmi zriedkavé | akrálny erytém |
| neznáme | lokálna reakcia |
| Poruchy obličiek a močových ciest | |
| veľmi časté | červené sfarbenie moču 1 – 2 dni po podaní liečiva |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | |
| veľmi časté | horúčka, bolesť hlavy, zimnica |

- a Nešpecifické zmeny v ST-segmente.
b Súvisiace prejavy a príznaky, pozri časť 4.4.
c Zahŕňa závažnú enterokolitídu/neutropenickú enterokolitídu s perforáciou.
d Reakcia z ožarovania „radiation recall“.
e Tento účinok môže byť závažný.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hematopoetický systém

Výrazná myelosupresia je najzávažnejšou nežiaducou reakciou liečby idarubicínom. Je ale nevyhnutná pre eradikáciu leukemických buniek (pozri časť 4.4).

Kardiotoxicita

Život ohrozujúce kongestívne srdcové zlyhanie je najzávažnejšou formou antracyklínmi indukovanej kardiomyopatie a predstavuje toxicitu limitujúcu kumulatívnu dávku lieku (pozri časť 4.4).

Gastrointestinálny trakt

Stomatitída a v závažných prípadoch ulcerácia mukózy, dehydratácia spôsobená závažným vracaním a hnačkou; riziko perforácie hrubého čreva atď.

Miesto podania

Flebitída a tromboflebitída a preventívne opatrenia uvedené v časti 4.2; neúmyselné paravenózne infiltrácie môžu spôsobiť bolesť, závažnú celulitídu a tkanivovú nekrózu.

Ostatné nežiaduce reakcie: hyperurikémia

Predchádzanie príznakom pomocou hydratácie, alkalizácie moču a prevencie pomocou alopurinolu môže minimalizovať možné komplikácie pri syndróme rozpadu nádoru.

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky sú u detí podobné ako u dospelých s výnimkou vyššej náchylnosti detí na kardiotoxicitu indukovanú antracyklínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Veľmi vysoké dávky idarubicínu môžu spôsobiť v priebehu 24 hodín akútnu kardiotoxicitu a v priebehu jedného až dvoch týždňov závažnú myelosupresiu. Niekoľko mesiacov po predávkovaní antracyklínmi bolo pozorované oneskorené zlyhávanie srdca.

Pacientov liečených perorálnym idarubicínom je nutné pozorovať z dôvodu možného gastrointestinálneho krvácania a závažného poškodenia sliznice.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antracyklíny a podobné liečivá, ATC kód: L01DB06.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Mechanizmus účinku

Idarubicín, analóg daunorubicínu, je interkalačná látka viažuca sa na DNA, ktorá má inhibičný efekt na syntézu nukleovej kyseliny a interaguje s enzýmom topoizomeráza II. Neprítomnosť metoxyskupiny na pozícii 4 v štruktúre antracyklínu, dáva zlúčenine vysokú lipofilitu, ktorej následkom je zvýšená miera vychytávania bunkami, v porovnaní s doxorubicínom a daunorubicínom.

Farmakodynamické účinky

Idarubicín preukázal vyššiu potenciú v porovnaní s daunorubicínom, aj to, že je účinným liekom proti leukémii a lymfómom u myší pri oboch, i.v. aj perorálnej forme podania. *In vitro* štúdie s ľudskými aj myšimi antracyklín-rezistentnými bunkami preukázali nižší stupeň skříženej rezistencie pre idarubicín v porovnaní s doxorubicínom a daunorubicínom. Štúdie na zvieratách zamerané na kardiotoxicitu ukázali, že idarubicín má lepší terapeutický index ako daunorubicín a doxorubicín. Hlavný metabolit idarubicinol preukázal aj *in vitro*, aj *in vivo*, protinádorovú aktivitu v experimentálnych modeloch. U potkanov je podaný idarubicinol v rovnakých dávkach ako materský liek zreteľne menej kardiotoxický ako idarubicín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózne podanie

Po intravenóznom podaní pacientom s normálnou funkciou pečene a obličiek, sa idarubicín eliminuje zo systémovej cirkulácie s terminálnym plazmatickým polčasom v rozmedzí 11 – 25 hodín, a je vo výraznej miere metabolizovaný na aktívny metabolit, idarubicinol, ktorý sa vylučuje pomalšie s plazmatickým polčasom v rozmedzí 41 – 69 hodín. Liek sa vylučuje prevažne vo forme idarubicinolu biliárnou exkréciou a obličkami.

Štúdie zamerané na vnútrobunkovú (jadrové krvné bunky a bunky kostnej drene) koncentráciu lieku u pacientov s leukémiou preukázali, že maximálna vnútrobunková koncentrácia idarubicínu sa dosiahne behom pár minút po injekčnom podaní. Koncentrácie idarubicínu a idarubicinolu v jadrových krvných bunkách a bunkách kostnej drene sú viac ako 100-krát vyššie ako plazmatické koncentrácie. Miery vylučovania idarubicínu z plazmy a buniek boli takmer porovnateľné s terminálnym polčasom okolo 15 hodín. Terminálny polčas idarubicinolu v bunkách bol okolo 72 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek

Farmakokinetika idarubicínu u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek nebola dostatočne vyhodnotená. Predpokladá sa, že u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene môže byť metabolizmus idarubicínu narušený, čo môže viesť k vyšším systémovým hladinám lieku. Účinok idarubicínu môže byť tiež ovplyvnený poruchou funkcie obličiek. Vzhľadom na to je potrebné zvážiť zníženie dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.2 a 4.4) a podávanie idarubicínu je kontraindikované u pacientov so závažným zlyhávaním pečene a/alebo obličiek (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Pri farmakokinetických meraniach u 7 pediatrických pacientov liečených intravenóznym idarubicíniom-chloridom v dávkach od 15 do 40 mg/m² počas 3 dní liečby sa zistil medián polčasu idarubicínu 8,5 hodín (rozmedzie: 3,6 – 26,4 hodín). Aktívny metabolit idarubicinol, nakumulovaný počas 3 dní liečby, vykázal medián polčasu 43,7 hodín (rozmedzie: 27,8 – 131 hodín).

V samostatnej štúdii sa pri farmakokinetických meraniach u 15 pediatrických pacientov liečených perorálnym idarubicíniom-chloridom v dávkach od 30 do 50 mg/m² počas 3 dní liečby zistila maximálna koncentrácia idarubicínu v krvnej plazme 10,6 ng/ml (rozmedzie: 2,7 – 16,7 ng/ml pri dávke 40 mg/m²). Medián terminálneho polčasu idarubicínu bol 9,2 hodín (rozmedzie: 6,4 – 25,5 hodín). V priebehu 3 dní liečby sa pozorovala významná kumulácia idarubicinolu.

Pozorovaná hodnota terminálneho polčasu idarubicínu po intravenóznom podaní bola u pediatrických pacientov porovnateľná s hodnotou po perorálnom podaní.

Pretože hodnota C_{max} idarubicínu po perorálnom podaní je u detí a dospelých podobná, kinetika absorpcie sa medzi dospelými a deťmi pravdepodobne nelíši.

Po perorálnom a intravenóznom podaní sa hodnoty polčasu eliminácie idarubicínu u detí a dospelých líšia.

Hodnoty celkového telesného klírensu idarubicínu 30 – 107,9 l/h/m² zistené u dospelých pacientov sú vyššie než hodnoty 18 – 33 l/h/m² zistené u pediatickej populácie. Aj keď má idarubicín veľmi veľký distribučný objem u dospelých aj u detí a predpokladá sa, že veľká časť lieku sa viaže na tkanivo, kratší polčas eliminácie a nižšia hodnota celkového telesného klírensu sa nedajú uspokojivo vysvetliť menším zdanlivým objemom distribúcie u detí v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Idarubicín bol genotoxický vo väčšine *in vitro*, alebo *in vivo* vykonaných testov. Intravenóznym idarubicínom bol karcinogénny, toxický pre reprodukčné orgány, a embryotoxický a teratogénny u potkanov. Žiadne pozoruhodné účinky na samice potkanov alebo ich potomstvo, ktorým bol podaný idarubicín intravenózne v dávke až do 0,2 mg/kg/deň, počas peri- a postnatálneho obdobia, neboli

pozorované. Nie je známe, či sa účinná látka vylučuje do materského mlieka. Intravenózne podávaný idarubicín, tak ako aj iné antracyklíny a cytotoxické liečivá, boli pre potkanov karcinogénne. Štúdia zameraná na lokálnu bezpečnosť u psov odhalila, že extravazácia lieku spôsobuje tkanivovú nekrózu.

LD₅₀ (priemerné hodnoty) intravenózneho idarubicínium-chloridu bola 4,4 mg/kg pre myši, 2,9 mg/kg pre potkanov, a okolo 1,0 mg/kg pre psov. Hlavným cieľom po jednotlivých dávkach bol hemo-lymfopoetický systém a najmä u psov gastrointestinálny trakt.

Toxické účinky po opakovanom podávaní intravenózneho idarubicínu sa zistili u potkanov a psov. Hlavným terčom intravenózneho idarubicínu u týchto zvieracích druhov boli hemo-lymfopoetický systém, gastrointestinálny trakt, obličky, pečeň a samčie a samičie reprodukčné orgány.

Vo vzťahu k srdcu, subakútne a kardiotoxicitu sledujúce štúdie naznačili, že intravenózne idarubicín bol málo až mierne kardiotoxický iba v letálnych dávkach, kým doxorubicín a daunorubicín zapríčinili jednoznačne poruchu funkcie myokardu pri neletálnych dávkach

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

ZAVEDOS sa nesmie miešať s heparínom, pretože by mohlo dôjsť k precipitácii. ZAVEDOS sa nemá miešať ani s inými liekmi.

Musí sa zamedziť dlhšie trvajúceho kontaktu s roztokmi s alkalickým pH, pretože by mohlo dôjsť k degradácii lieku.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote 2 – 8 °C.

Uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu I, uzavretej silikonizovanou gumovou zátkou z halobutylu a utesnenej hliníkovým ochranným krytom (alebo viečkom) s nepriehľadným, farebným, plastovým vyklápacím (flip-off) uzáverom, obalená čírym plastovým ochranným puzdrom.

10 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu I, uzavretej silikonizovanou gumovou zátkou z halobutylu a utesnenej hliníkovým ochranným krytom (alebo viečkom) s nepriehľadným, farebným, plastovým vyklápacím (flip-off) uzáverom, obalená čírym plastovým ochranným puzdrom.

20 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu I, uzavretej silikonizovanou gumovou zátkou z halobutylu a utesnenej hliníkovým ochranným krytom (alebo viečkom) s nepriehľadným, farebným, plastovým vyklápacím (flip-off) uzáverom, obalená čírym plastovým ochranným puzdrom.

Veľkosť balenia:

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 5 mg idarubicínium-chloridu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 10 mg idarubicínium-chloridu.

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg idarubicínium-chloridu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri zavádzaní ihly do injekčnej liekovky sa má postupovať obzvlášť opatrne.

Intravenózne podávanie

Roztok sa musí podávať výlučne intravenózne a pomaly (počas 5 až 10 minút) do infúznej súpravy s voľne tečúcim infúznym fyziologickým roztokom (0,9 % roztok chloridu sodného) – najprv však treba skontrolovať, či je ihla v žile dobre zavedená. Uvedená technika znižuje riziko trombózy a extravazácie, ktoré by mohlo viesť k závažnej celulitíde a nekróze. Podávanie do žily malého priemeru alebo opakované podávanie do rovnakej žily môže spôsobiť sklerózu žily.

Musia sa dodržiavať nasledujúce bezpečnostné opatrenia, ktoré vyplývajú z toxickkej povahy liečiva a sú platné pre zaobchádzanie so všetkými cytotoxickými látkami:

- Personál musí byť poučený o správnej technike zaobchádzania s liekom.
- Tehotné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál, ktorý zaobchádza s týmto liekom, musí používať ochranné pomôcky ako ochranné okuliare, plášte, jednorazové rukavice a masky.
- Všetky pomôcky použité pri podávaní lieku alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia umiestniť do odpadových vriec pre vysoko nebezpečný odpad určených na spálenie pri vysokej teplote.
- V prípade vyliatia alebo vytečenia lieku sa musí na vyčistenie použiť roztok chlórnanu sodného (1 % voľného chlóru) a potom umyť vodou.
- Všetky materiály použité na čistenie sa musia zlikvidovať podľa pokynov uvedených vyššie.
- Ak sa liek dostane do kontaktu s kožou alebo očami, musí sa postihnuté miesto ihneď opláchnuť veľkým množstvom vody, mydlom a vodou alebo roztokom hydrogenuhličitanu sodného a je nevyhnutné vyhľadať lekára. Pri prehltnutí alebo vdýchnutí lieku sa musí okamžite vyhľadať lekárska pomoc.
- Po vyzlečení rukavíc si vždy umyte ruky.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0206/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júna 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023