

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZAVEDOS 5 mg
ZAVEDOS 10 mg
ZAVEDOS 25 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ZAVEDOS 5 mg:
Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg idarubicínium-chloridu.

ZAVEDOS 10 mg:
Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg idarubicínium-chloridu.

ZAVEDOS 25 mg:
Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg idarubicínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

ZAVEDOS 5 mg:
Tvrdé želatínové samouzatvárateľné kapsuly veľkosti č. 4, s nepriehľadným červenooranžovým (švédska oranžová) vrchnákom a telom a s radiálnym čiernym nápisom „IDARUBICIN 5“ na vrchnáku. Kapsuly obsahujú oranžový prášok.

ZAVEDOS 10 mg:
Tvrdé želatínové samouzatvárateľné kapsuly veľkosti č. 4, s nepriehľadným červenooranžovým (švédska oranžová) vrchnákom a nepriehľadným bielym telom a s radiálnym čiernym nápisom „IDARUBICIN 10“ na vrchnáku. Kapsuly obsahujú oranžový prášok.

ZAVEDOS 25 mg:
Tvrdé želatínové samouzatvárateľné kapsuly veľkosti č. 2, s nepriehľadným bielym vrchnákom a telom a s radiálnym čiernym nápisom „IDARUBICIN 25“ na vrchnáku. Kapsuly obsahujú oranžový prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akútna myeloblastová leukémia (AML)

Indukcia remisie pri AML u dospelých v prípadoch, keď intravenózne podanie nie je možné:

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

Pokročilý karcinóm prsníka

Liečba pokročilého karcinómu prsníka po zlyhaní chemoterapie prvej línie nezahŕňajúcej antracyklíny.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávka sa zvyčajne vypočíta na základe celkovej plochy povrchu tela (mg/m^2).

Dávkovanie

Akútna myeloblastová leukémia (AML)

- Dospelí:
30 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{deň}$ p.o. počas 3 dní v monoterapii
alebo
15 – 30 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{deň}$ p.o. počas 3 dní v kombinácii s inými cytotoxickými látkami.

Pokročilý karcinóm prsníka

- Dospelí:
v monoterapii sa odporúča dávka 45 mg/m^2 p.o. podávaná buď v jeden deň alebo rozdelená do troch po sebe nasledujúcich dní (15 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{deň}$), čo sa opakuje každé 3 – 4 týždne v závislosti od hematologických výsledkov.
Dávka 35 mg/m^2 p.o. v jeden deň sa môže podávať v kombinácii s inými cytotoxickými látkami.

Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka je 400 mg/m^2 .

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 zvážiť zníženie dávkovania u pacientov, ktorí majú hladinu sérového bilirubínu 20,52 – 34,2 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (1,2 – 2 mg/dl) alebo hladinu sérového kreatinínu 100 – 175 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (1,13 – 1,98 mg/dl) (pozri časť 4.4).

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

Pediatrická populácia

Tento liek sa nemá používať v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Kapsula sa musí prehltnúť priamo z fľašky, aby nedošlo k priamemu kontaktu s kožou (pozri časť 6.6). Kapsuly sa musia prehĺtať celé s malým množstvom vody a nesmú sa cmúľať, hrýzť ani žuť. Môžu sa užívať spolu s jedlom.

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 arytmie.
- Pretrvávajúca myelosupresia.
- Predchádzajúca liečba 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 užívať 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 dlhodobu 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 poškadzujúcimi 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 skúšaniach 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).

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 idarubicíniom-chloridom, sa odporúča používať účinné metódy antikoncepcie počas liečby a určitý čas po ukončení liečby.

Mužom liečeným idarubicíniom-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

mesiacu po poslednej dávke (pozri časť 4.4). Muži aj ženy sa majú pred liečbou poradiť o možnostiach zachovania fertility.

4.7 Ovplynenie 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	pancytopénia
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**
menej časté	infarkt myokardu, abnormality na EKG*
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	eozofagitída, kolitída†
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‡
menej časté	urtikária, hyperpigmentácia kože a nechťov, celulitída§, tkanivová nekróza
veľmi zriedkavé	akrálny erytém
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

* Nešpecifické zmeny v ST-segmente.

** Súvisiace prejavy a príznaky, pozri časť 4.4.

† Zahŕňa závažnú enterokolitídu/neutropenickú enterokolitídu s perforáciou.

‡ Reakcia z ožarovania „radiation recall“.

§ 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.

Ostatné nežiaduce reakcie: hyperurikémia

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

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 zlyhávajúce 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 topoizoméráza 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 potenciu v porovnaní s daunorubicínom, aj to, že je účinným liekom proti leukémii a lymfómom u myši pri oboch, i.v. aj perorálnej forme podania. *In vitro* štúdie s humánymi aj myšimi antracyklín-rezistentnými bunkami preukázali nižší stupeň skríženej 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

Perorálne podanie

Po perorálnom podaní pacientom s normálnou funkciou obličiek a pečene sa idarubicín rýchlo absorbuje s maximálnou koncentráciou do 2 – 4 hodín, eliminuje sa zo systémovej cirkulácie s terminálnym plazmatickým polčasom v rozmedzí 10 – 35 hodín a vo výraznej miere sa metabolizuje na aktívny metabolit, idarubicinol, ktorý sa pomalšie eliminuje s plazmatickým polčasom v rozmedzí 33 – 60 hodín. Liek sa vylučuje hlavne formou biliárnej exkrécie, najmä ako idarubicinol, močom sa vylučuje asi 1 – 2 % z dávky vo forme nezmeneného liečiva a 4,6 % ako idarubicinol.

Priemerné hodnoty absolútnej biologickej dostupnosti sa preukázali v rozmedzí 18 – 39 % (individuálne hodnoty pozorované v štúdiách sa pohybovali v rozmedzí 3 – 77 %), pričom priemerné hodnoty vypočítané z údajov o aktívnom metabolite, idarubicinole, sú o niečo vyššie (29 – 58 %; extrémny v rozmedzí 12 – 153 %).

Štúdie zamerané na vnútrobunkovú (jadrovú krvnú bunku a bunku kostnej drene) koncentráciu lieku u pacientov s leukémiou preukázali, že vychytávanie liečiva je rýchle a takmer súbežné s objavením sa

liečiva v plazme. Koncentrácie idarubicínu a idarubicinolu v jadrových krvných bunkách a bunkách kostnej drene sú viac ako 200-krát vyššie ako plazmatické koncentrácie. Miery vylučovania idarubicínu a idarubicinolu z plazmy a buniek boli takmer porovnateľné.

Osobitné populácie

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).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Idarubicín bol genotoxický vo väčšine *in vitro*, alebo *in vivo* vykonaných testov. Intravenózne idarubicín bol karcinogénny, toxický pre reprodukčné orgány, a embryotoxický a teratogénny u potkanov. Žiadne pozoruhodné účinky u samíc potkanov alebo ich potomstva, 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. Štúdiá 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. Hlavnými cieľovými orgánmi po podaní jednotlivej dávky bol hemolymfopoetický systém a najmä u psov gastrointestinálny trakt.

Toxické účinky po opakovanom podávaní intravenózneho idarubicínu sa zistili u potkanov a psov. Hlavnými cieľovými orgánmi intravenózneho idarubicínu u týchto zvieracích druhov boli hemolymfopoetický systém, gastrointestinálny trakt, obličky, pečeň a mužské a ženské reprodukčné orgány.

Vo vzťahu k srdcu, subakútne a kardiotoxické 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

mikrokryštalická celulóza
glycerolpalmitostearát

Obal kapsuly:

ZAVEDOS 5 mg:
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

ZAVEDOS 10 mg:
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

želatína

ZAVEDOS 25 mg:
oxid titaničitý (E171)
želatína

Potlačový atrament:

šielak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
amoniak, koncentrovaný roztok
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

ZAVEDOS 5 mg, ZAVEDOS 25 mg: 3 roky
ZAVEDOS 10 mg: 4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jantárová sklenená fľaška zo skla typu III uzavretá hliníkovým bezpečnostným uzáverom so závitom s polyetylénovým tesnením a s polyetylénovým vrchným viečkom.

Obsah balenia:

ZAVEDOS 5 mg: 1 x 1 tvrdá kapsula (5 mg)
ZAVEDOS 10 mg: 1 x 1 tvrdá kapsula (10 mg)
ZAVEDOS 25 mg: 1 x 1 tvrdá kapsula (25 mg)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kapsula sa musí prehltnúť priamo z fľašky, aby nedošlo k priamemu kontaktu s kožou.

Pred podaním je nutné skontrolovať, či sú kapsuly neporušené. Kapsuly sa musia prehltáť celé s malým množstvom vody a nesmú sa cmúľať, hrýzť ani žuť.

Ak náhodou dôjde ku kontaktu prášku z kapsuly s očami, kožou alebo sliznicami, postihnuté miesto sa musí ihneď dôkladne umyť vodou. V takýchto prípadoch je vhodné vyhľadať a upovedomiť lekára.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ZAVEDOS 5 mg: 44/0154/99-S

ZAVEDOS 10 mg: 44/0155/99-S

ZAVEDOS 25 mg: 44/0156/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. októbra 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022