

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

**Zavedos<sup>®</sup>, 10 mg, prašak za rastvor za injekciju**

INN: idarubicin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sadrži 10 mg idarubicin-hidrohlorida.

Jedan mililitar rastvora posle rekonstitucije sadrži 1 mg idarubicin-hidrohlorida (videti odeljke 6.4 i 6.6).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži 100 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za rastvor za injekciju.

Prašak za rastvor za injekciju: crvenonarandžast prašak.

Rastvor za injekciju posle rekonstitucije: bistar crvenonarandžast rastvor bez vidljivih stranih čestica.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

##### Odrasli

Za terapiju akutne mijeloidne leukemije (AML), za indukciju remisije kod prethodno nelečenih pacijenata ili za indukciju remisije kod pacijenata sa relapsnom ili refraktarnom akutnom mijeloidnom leukemijom.

U drugoj liniji terapije relapsne akutne limfoblastne leukemije (ALL).

##### Deca

U prvoj liniji terapije akutne mijeloidne leukemije (AML), u kombinaciji sa citarabinom, za indukciju remisije.

U drugoj liniji terapije relapsne akutne limfoblastne leukemije (ALL).

Lek Zavedos se može koristiti u hemioterapijskim protokolima u kombinaciji sa drugim citotoksičnim agensima (videti odeljak 4.2).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Samo za intravensku primenu.

Nije za intratekalnu primenu.

Doziranje se preračunava na osnovu površine tela.

### **Akutna mijeloidna leukemija (AML)**

*Odrasli*

- 12 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. tokom 3 dana u kombinaciji sa citarabinom  
ili

- 8 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. tokom 5 dana samostalno ili u kombinaciji.

*Deca*

- 10-12 mg/m<sup>2</sup> i.v. na dan tokom 3 dana u kombinaciji sa citarabinom.

### **Akutna limfoblastna leukemija (ALL)**

*Odrasli*

Kada se primenjuje samostalno za lečenje ALL, preporučena doza za odrasle iznosi 12 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. tokom 3 dana.

*Deca*

10 mg/m<sup>2</sup>/dan i.v. tokom 3 dana, kada se primenjuje samostalno.

NAPOMENA: Navedeno doziranje je u skladu sa opštim preporukama. Pojedinačno doziranje treba uskladiti sa individualnim protokolima.

Svi ovi dozni režimi moraju, ipak, uzeti u obzir hematološki status pacijenta i doze drugih citotoksičnih lekova kada se primenjuju istovremeno.

Sprovođenje drugog terapijskog ciklusa treba odložiti kod pacijenata koji su razvili težak mukozitis sve do oporavka od ovog toksičnog dejstva i preporučuje se redukcija doze leka za 25%.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na idarubicin, na druge antracikline ili antracendione ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Teško oštećenje funkcije bubrega
- Nekontrolisane infekcije
- Teška kardiomiopatija
- Nedavni infarkt miokarda
- Teške aritmije
- Perzistentna mijelosupresija
- Prethodna terapija maksimalnim kumulativnim dozama idarubicin-hidrohlorida i/ili drugih antraciklina i antracendiona (videti odeljak 4.4)
- Dojenje treba prekinuti tokom terapije (videti odeljak 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### **Opšte napomene**

Idarubicin treba primenjivati samo pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni citotoksične hemioterapije.

Time se obezbeđuje sprovođenje momentalne i efektivne terapije teških komplikacija bolesti i/ili njene terapije (npr. krvarenje, obimne infekcije).

Pre započinjanja terapije idarubicin-hidrohloridom, potrebno je da se pacijenti oporave od akutnih toksičnosti prethodne citotoksične terapije (poput stomatitisa, neutropenije, trombocitopenije i generalizovanih infekcija).

### Hematološka toksičnost

Idarubicin je snažan supresor koštane srži. Teška mijelosupresija će se javiti kod svih pacijenata koji prime terapijsku dozu ovog leka.

Pre i tokom svakog terapijskog ciklusa potrebno je proceniti hematološki profil pacijenta, uključujući određivanje leukocitarne formule.

Dozno-zavisna reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) dominantne su manifestacije hematološke toksičnosti idarubicina i predstavljaju najčešću akutnu toksičnost koja ograničava dozu leka. Leukopenija i neutropenija su obično teške, a mogu se javiti i trombocitopenija i anemija. Broj neutrofila i trombocita obično dostiže najniže vrednosti 10 do 14 dana nakon primene leka; međutim, broj ćelija se obično normalizuje tokom treće nedelje. Tokom faze teške mijelosupresije, prijavljena je smrt usled infekcija i/ili hemoragija. Kliničke posledice teške mijelosupresije mogu biti povišena telesna temperatura, infekcije, sepsa/septikemija, septični šok, krvarenja, hipoksija tkiva ili smrt. Ukoliko dođe do febrilne neutropenije, preporučuje se intravenska primena antibiotika.

### Sekundarna leukemija

Kod pacijenata koji su primali antracikline (uključujući i idarubicin) primećena je sekundarna leukemija, sa ili bez preleukemične faze. Sekundarna leukemija je češća kada se takvi lekovi daju u kombinaciji sa antineoplasticima koji oštećuju DNK, kada su pacijenti prethodno bili jako pretretirani citotoksičnim lekovima ili prilikom povećanja doze antraciklina. Ove leukemije mogu imati latentni period od 1 do 3 godine.

### Srčana funkcija

Kardiotoksičnost je rizik terapije antraciklinima koji se može manifestovati ranim (tj. akutnim) ili kasnim (tj. odloženim) događajima.

#### Rani (tj. akutni) događaji

Rana kardiotoksičnost idarubicina uglavnom podrazumeva sinusnu tahikardiju i/ili patološke promene na EKG-u, poput nespecifičnih promena ST-T talasa. Prijavljene su i tahiaritmije, uključujući prevremene ventrikularne kontrakcije i ventrikularnu tahikardiju, bradikardija, kao i atrioventrikularni blok i blok Hisovog snopa. Ovi efekti obično ne najavljuju posledični razvoj odložene kardiotoksičnosti, retko su od kliničkog značaja i generalno ne predstavljaju razlog za prekid terapije idarubicinom.

#### Kasni (tj. odloženi) događaji

Odložena kardiotoksičnost se obično razvija kasno tokom trajanja terapije ili u roku od 2 do 3 meseca nakon završetka terapije, ali su prijavljeni i kasniji događaji koji su se javili nekoliko meseci do nekoliko godina nakon završetka terapije. Odložena kardiomiopatija se manifestuje smanjenjem ejeckione frakcije leve komore (engl. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) i/ili znacima i simptomima kongestivne srčane insuficijencije (engl. *Congestive Heart Failure*, CHF) poput dispneje, plućnog edema, sekundarnog edema, kardiomegalije, hepatomegalije, oligurije, ascitesa, pleuralnog izliva i galopirajućeg ritma. Subakutni efekti poput perikarditisa/miokarditisa takođe su prijavljeni.

Kongestivna srčana insuficijencija koja može izazvati smrt najteži je oblik kardiomiopatije indukovane antraciklinima i predstavlja kumulativnu toksičnost koja ograničava dozu leka.

Kumulativni dozni limit za intravensku ili oralnu primenu idarubicin-hidrohlorida još nije definisan. Međutim, kardiomiopatije povezane sa idarubicinom su prijavljene kod 5% pacijenata koji su primili kumulativne intravenske doze od 150 do 290 mg/m<sup>2</sup>. Dostupni podaci za pacijente koji su primali oralne kumulativne doze idarubicin hidrohlorida do ukupno 400 mg/m<sup>2</sup> ukazuju na malu verovatnoću za razvoj kardiotoksičnosti.

Srčanu funkciju pacijenta treba proceniti pre započinjanja terapije idarubicinom i pratiti tokom trajanja terapije kako bi se rizik od teškog oštećenja srca sveo na minimum. Ovaj rizik se može smanjiti redovnim praćenjem ejijsione frakcije leve komore tokom trajanja terapije, sa momentalnim prekidom terapije idarubicinom na prvi znak oštećenja funkcije. Odgovarajući kvantitativni metod za ponovljenu procenu srčane funkcije (procena LVEF) obuhvata snimanje višekanalnom radionuklidnom angiografijom (engl. *Multi-Gated Radionuclide Angiography* – MUGA) ili ehokardiografiju (ECHO). Preporučuje se početna procena funkcije srca na osnovu elektrokardiograma (ECG) i na osnovu snimanja MUGA ili ECHO, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika za povećanu kardiotoksičnost. Potrebno je sprovesti ponovljena MUGA ili ECHO određivanja ejijsione frakcije leve komore, posebno kod primene većih, kumulativnih doza antraciklina. Tehnika koja se koristi za procenu treba da bude dosledna tokom perioda praćenja.

Faktori rizika za kardiotoksičnost obuhvataju aktivno ili latentno kardiovaskularno oboljenje, prethodnu ili istovremenu radioterapiju u području medijastinuma/perikarda, prethodnu terapiju drugim antraciklinima ili antracendionima i istovremenu upotrebu lekova koji mogu suprimirati kontraktilnost srca ili citotoksičnih lekova (npr. trastuzumab). Antraciklini, uključujući idarubicin, ne smeju se davati u kombinaciji sa drugim kardiotoksičnim agensima ukoliko se ne sprovedi pažljivo praćenje srčane funkcije pacijenata (videti odeljak 4.5). Pacijenti koji dobijaju antracikline nakon prestanka terapije sa drugim kardiotoksičnim agensima, posebno sa onima koji imaju dugo poluvreme eliminacije poput trastuzumaba, takođe mogu imati povećan rizik od razvoja kardiotoksičnosti. Poluvreme eliminacije trastuzumaba iznosi približno 28-38 dana i ovaj lek se može nalaziti u cirkulaciji do 27 nedelja. Zato, kada je to moguće, lekari bi trebalo da izbegavaju terapiju zasnovanu na antraciklinima do 27 nedelja nakon prestanka terapije trastuzumabom. Ako se antraciklini primenjuju pre isteka ovog perioda, preporučuje se pažljivo praćenje srčane funkcije.

Praćenje srčane funkcije mora biti posebno striktno kod pacijenata koji primaju velike kumulativne doze i kod pacijenata sa prisutnim faktorima rizika. Međutim, kardiotoksičnost se može javiti i pri primeni manjih kumulativnih doza idarubicina, bilo da su faktori rizika prisutni ili ne.

Izgleda da kod novorođenčadi i dece postoji veća osetljivost na kardiotoksičnost izazvanu antraciklinima, pa je zato potrebno sprovesti dugotrajnu periodičnu procenu funkcije srca kod ove populacije pacijenata.

Verovatno je da toksičnost idarubicina i drugih antraciklina i/ili antracendiona ima aditivni karakter.

#### Funkcija jetre i bubrega

Pošto oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega može uticati na biološku raspoloživost idarubicina, funkciju jetre i bubrega treba procenjivati na osnovu konvencionalnih kliničkih laboratorijskih testova (koristeći serumski bilirubin i serumski kreatinin kao indikatore) pre i tokom terapije. U velikom broju kliničkih studija faze III, terapija je bila kontraindikovana ukoliko je koncentracija serumskog bilirubina ili kreatinina prelazila 2,0 mg%. Kod drugih antraciklina primenjivana doza je redukovana za 50% ukoliko su vrednosti bilirubina bile između 1,2 - 2,0 mg%.

### Gastrointestinalni događaji

Idarubicin je emetogen. Mukozitis (uglavnom stomatitis, ređe ezofagitis) se uglavnom javlja ubrzo nakon primene leka i, ako je težak, može tokom nekoliko dana uznapredovati do mukoznih ulceracija. Većina pacijenata se oporavi od ovog neželjenog dejstva do treće nedelje terapije.

Epizode ozbiljnih gastrointestinalnih događaja (poput perforacije ili krvarenja) su povremeno primećene kod pacijenata koji idarubicin uzimaju oralno, a koji su imali akutnu leukemiju ili druge patologije u anamnezi ili koji su dobijali lekove za koje je poznato da dovode do gastrointestinalnih komplikacija. Kod pacijenata sa aktivnim gastrointestinalnim oboljenjem sa povišenim rizikom od krvarenja i/ili perforacije, lekar mora proceniti odnos rizika i koristi od terapije oralnim oblikom idarubicina.

### Reakcije na mestu primene injekcije

Fleboskleroza se može javiti kao rezultat primene injekcije u mali krvni sud ili prethodnih injekcija u istu venu. Rizik od flebitisa/tromboflebitisa na mestu primene injekcije se može svesti na najmanju meru sprovođenjem preporučene procedure primene leka.

### Ekstravazacija

Ekstravazacija idarubicina na mestu intravenske injekcije može izazvati lokalni bol, teške lezije tkiva (stvaranje mehura, teški celulitis) i nekrozu. Ukoliko se znaci ili simptomi ekstravazacije jave tokom intravenske primene idarubicina, infuziju leka treba odmah prekinuti. U slučajevima ekstravazacije, može se primeniti deksrazoksan kako bi se sprečilo ili smanjilo oštećenje tkiva.

### Sindrom lize tumora

Idarubicin može izazvati hiperurikemiju kao posledicu ekstenzivnog katabolizma purina koji prati brzu lizu neoplastičnih ćelija indukovanu lekom („sindrom lize tumora“). Nakon početne terapije treba proceniti koncentracije mokraćne kiseline, kalijuma, kalcijuma, fosfata i kreatinina u krvi. Hidratacija, alkalizacija urina i profilaksa sa alopurinolom za sprečavanje hiperurikemije može svesti potencijalne komplikacije sindroma lize tumora na najmanju meru.

### Imunosupresivna dejstva/Povećana osetljivost na infekcije

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina (kao što je vakcina protiv žute groznice) kod pacijenata koji su imunokompromitovani primenom hemioterapeutskih agenasa uključujući i idarubicin, može dovesti do nastanka ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija. Treba izbegavati vakcinaciju živom vakcinom kod pacijenata koji primaju idarubicin. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati, međutim odgovor organizma na ove vakcine može biti smanjen.

### Reproduktivni sistem

Muškarcima koji se leče idarubicin-hidrohloridom preporučuje se primena kontraceptivnih mera tokom terapije i, ako je prikladno i dostupno, preporučuje se da potraže savet o čuvanju sperme jer postoji mogućnost da terapija izazove ireverzibilni sterilitet (videti odeljak 4.6).

### Ostalo

Kao i kod drugih citotoksičnih lekova, tromboflebitis i tromboembolijski fenomeni, uključujući emboliju pluća prijavljeni su u toku primene idarubicina.

Lek Zavedos sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Zavedos može prouzrokovati crvenu prebojenost urina 1-2 dana nakon primene, o čemu je potrebno obavestiti pacijente.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Idarubicin je potentni mijelosupresiv i zbog toga se može očekivati da kombinovani hemioterapijski režimi koji sadrže druge agense koji deluju na sličan način dovedu do aditivnog mijelosupresivnog dejstva (videti odeljak 4.4).

Promene u funkciji jetre ili bubrega izazvane istovremenom primenom sa drugim lekovima mogu uticati na metabolizam, farmakokinetiku i terapijsku efikasnost i/ili toksičnost idarubicina (videti odeljak 4.4).

Primene idarubicina u kombinovanoj terapiji sa drugim potencijalno kardiotoksičnim lekovima, kao i istovremena primena kardioloških lekova (npr. blokatora kalcijumskih kanala) zahteva praćenje srčane funkcije tokom lečenja.

Aditivno mijelosupresivno dejstvo se može javiti kada se radioterapija primenjuje istovremeno ili tokom 2-3 nedelje pre terapije idarubicinom.

Istovremena primena živih atenuisanih vakcina (npr. vakcina protiv žute groznice) se ne preporučuje zbog rizika od moguće fatalne sistemske bolesti. Rizik je povećan kod osoba kod kojih već postoji imunosupresija kao posledica osnovne bolesti. Preporučuje se primena inaktivisane vakcine, ukoliko je dostupna.

Kod primene kombinacije oralnih antikoagulanasa i antikancerskih lekova, preporučuje se učestalije praćenje INR vrednosti, obzirom na to da se ne može isključiti potencijalni rizik od interakcija.

Ciklosporin A: Istovremena primena ciklosporina A kao samostalnog hemosenzitizera značajno povećava PIK idarubicina (1,78 puta) i PIK idarubicinola (2,46 puta) kod pacijenata sa akutnom leukemijom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

Podešavanje doze leka može biti neophodno kod nekih pacijenata.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Plodnost

Idarubicin može izazvati oštećenje hromozoma kod humanih spermatozoida. Iz tog razloga, muškarci koji su na terapiji idarubicinom treba da koriste efektivne metode kontracepcije i do 3 meseca nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

##### Trudnoća

Embriotoksični potencijal idarubicina pokazan je i u *in vitro* i u *in vivo* ispitivanjima. Međutim, ne postoje adekvatna, dobro kontrolisana ispitivanja na trudnicama. Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću i da koriste odgovarajuće mere kontracepcije tokom terapije prema savetu lekara.

Idarubicin treba primeniti u trudnoći samo ako je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika za fetus. Pacijentkinje treba obavestiti o mogućoj opasnosti za fetus. Pacijentkinje koje žele da imaju decu nakon završetka terapije potrebno je posavetovati da se, ukoliko je prikladno i ako je moguće, pre toga posavetuju u genetskom savetovalištu.

## Dojenje

Nije poznato da li se idarubicin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Majke ne treba da doje decu tokom terapije ovim lekom.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Uticaj idarubicina na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama nije sistematski procenjen.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način:

- Veoma često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )
- Veoma retko ( $< 1/10000$ )
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

#### **Infekcije i infestacije**

*Veoma često*

*Povremeno*

Infekcije

Sepsa, septikemija

#### **Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)**

*Povremeno*

Sekundarne leukemije (akutna mijeloidna leukemija i mijelodisplastični sindrom)

#### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

*Veoma često*

*Nepoznato*

Anemija, teška leukopenija i neutropenija, trombocitopenija  
Pancitopenija

#### **Poremećaji imunskog sistema**

*Veoma retko*

Anafilaksa

#### **Endokrini poremećaji**

*Veoma često*

*Povremeno*

Anoreksija  
Dehidracija

#### **Poremećaji metabolizma i ishrane**

*Povremeno*

*Nepoznato*

Hiperurikemija  
Sindrom lize tumora

#### **Poremećaji nervnog sistema**

*Retko*

Cerebralne hemoragije

#### **Kardiološki poremećaji**

*Često*

*Povremeno*

Bradikardija, sinusna tahikardija, tahiaritmije, asimptomatsko smanjenje ejeckione frakcije leve komore, kongestivna srčana insuficijencija, kardiomiopatije (videti odeljak 4.4 za povezane znake i simptome)  
Promene u EKG-u (npr. nespecifične)

<i>Veoma retko</i>	promene ST segmenta), infarkt miokarda Perikarditis, miokarditis, atrioventrikularni blok i blok Hisovog snopa
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
<i>Često</i>	Lokalni flebitis, tromboflebitis, hemoragije
<i>Povremeno</i>	Šok
<i>Veoma retko</i>	Tromboembolizam, talasi vrućine
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
<i>Veoma često</i>	Mučnina, povraćanje, mukozitis/stomatitis, dijareja, bol ili osećaj žarenja u abdomenu
<i>Često</i>	Krvarenje u gastrointestinalnom traktu, bol u truhu
<i>Povremeno</i>	Ezofagitis, kolitis (uključujući teški enterokolitis/neutropenijski enterokolitis sa perforacijom)
<i>Veoma retko</i>	Erozije ili ulceracije želuca
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
<i>Često</i>	Povećane vrednosti enzima jetre i bilirubina
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Veoma često</i>	Alopecija
<i>Često</i>	Osip, svrab, preosetljivost ozračene kože („reakcija ponovnog doživljaja radijacije“)
<i>Povremeno</i>	Hiperpigmentacija kože i noktiju, urtikarija, celulitis (može biti težak), nekroza tkiva
<i>Veoma retko</i>	Akralni eritem
<i>Nepoznato</i>	Lokalna reakcija
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
<i>Veoma često</i>	Crvena prebojenost urina u toku 1-2 dana nakon primene leka
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
<i>Veoma često</i>	Povišena telesna temperatura, glavobolja, drhtavica

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### Hematopoetski sistem

Izražena mijelosupresija je najteže neželjeno dejstvo terapije idarubicinom. Međutim, ovo je neophodno za eradikaciju leukemijskih ćelija (videti odeljak 4.4).

##### Kardiotoksičnost

Životno ugrožavajuća kongestivna srčana insuficijencija je najteži oblik kardiomiopatije izazvane antraciklinima i predstavlja kumulativnu toksičnost koja ograničava dozu leka (videti odeljak 4.4).

##### Gastrointestinalni trakt

Stomatitis i u teškim slučajevima ulceracija mukoze, dehidracija prouzrokovana teškim povraćanjem i dijarejom; rizik od perforacije kolona itd.



### Reakcije na mestu primene

Flebitis/tromboflebitis i preventivne mere opisane u odeljku 4.2; slučajne paravenske infiltracije mogu izazvati bol, težak celulitis i nekrozu tkiva.

### Druge neželjene reakcije: hiperurikemija

Prevenција simptoma hidratacijom, alkalinizacijom urina i profilaksom sa alopurinolom mogu smanjiti potencijalne komplikacije sindroma lize tumora na najmanju moguću meru.

### Pedijatrijska populacija

Neželjena dejstva kod odraslih i dece su slična osim što su deca osetljivija na kardiotoksičnost indukovanu antraciklinima (videti odeljak 4.4).

### Prijavlјivanje neželjenih reakcija

Prijavlјivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Veoma visoke doze idarubicina mogu izazvati akutnu toksičnost miokarda u roku od 24 sata i tešku mijelosupresiju u roku od jedne do dve nedelje. Uočeno je da se odložena srčana slabost posle primene antraciklina može javiti i do nekoliko meseci nakon predoziranja. Pacijente koji oralno primaju idarubicin treba pažljivo pratiti zbog mogućih gastrointestinalnih hemoragija i teškog oštećenja mukoze.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Citotoksični antibiotici i srodne supstance; antraciklini i srodne supstance

**ATC šifra:** L01DB06

Idarubicin je antraciklin koji se umeće u DNK, stupa u interakciju sa topoizomerazom II i ima inhibitorno dejstvo na sintezu nukleinskih kiselina.

Modifikacija pozicije 4 u antraciklinskoj strukturi čini ovu supstancu visoko lipofilnom, što rezultira većim procentom ulaska u ćeliju u poređenju sa doksorubicinom i daunorubicinom.

Dokazano je da je idarubicin potentniji od daunorubicina i da efektivno deluje protiv leukemije i limfoma miša kada se primenjuje intravenski ili oralno. *In vitro* ispitivanja na humanim i mišjim ćelijama rezistentnim na antraciklin pokazala su niži stepen unakrsne rezistencije na idarubicin u poređenju sa doksorubicinom i daunorubicinom. Ispitivanja kardiotoksičnosti na životinjama ukazuju da idarubicin ima veći terapijski indeks od daunorubicina i doksorubicina. Glavni metabolit, idarubicinol, pokazao je *in vitro* i *in vivo* antitumorsku aktivnost na eksperimentalnim modelima. Idarubicinol, dat pacovima u istim dozama kao osnovni lek, manje je toksičan od idarubicina.

*In vitro* ispitivanja su pokazala da se lek vezuje za proteine plazme sa najmanje 95%. Ovo treba uzeti u obzir kada se razmatra upotreba ovog leka u kombinaciji sa drugim lekovima.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene kod odraslih u dozi od 10 do 60 mg/m<sup>2</sup>, idarubicin se brzo resorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi od 4-12,65 nanograma/mL u roku od 1 do 4 sata. Terminalno poluvreme eliminacije bilo je 12,7 ± 6,0 sati (srednja vrednost ± SD). Nakon intravenske primene idarubicina kod odraslih, terminalno poluvreme eliminacije bilo je slično kao i kod oralne primene i iznosilo je 13,9 ± 5,9 sati.

Nakon intravenske primene idarubicin se u velikoj meri metaboliše u aktivni metabolit, idarubicinol, koji se sporije eliminiše iz plazme sa poluvremenom eliminacije u rasponu od 41 do 69 sati. Lek se eliminiše ekskrecijom putem žuči i bubrega, uglavnom u obliku idarubicinola.

Ćelijska ispitivanja (u ćelijama krvi koje sadrže jedro i ćelijama koštane srži) kod pacijenata sa leukemijom su pokazala da se maksimalne koncentracije leka u ćeliji postižu nekoliko minuta nakon ubrizgavanja.

Koncentracije idarubicina i idarubicinola u ćelijama krvi koje imaju jedro i ćelijama koštane srži su više od sto puta veće od koncentracija u plazmi. Step en eliminacije idarubicina iz plazme i iz ćelija je sličan, sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 15 sati. Terminalno poluvreme eliminacije idarubicinola u ćelijama iznosi približno 72 sata.

### Pedijatrijska populacija

Kod 7 pacijenata koji su primali intravenski idarubicin hidrohlorid u rasponu doza od 15 do 40 mg/m<sup>2</sup> u toku 3 dana terapije, farmakokinetičkom analizom je izračunato srednje poluvreme eliminacije od 8,5 sati (raspon: 3,6-26,4 sati). Aktivni metabolit, idarubicinol, akumuliran u toku 3 dana terapije imao je srednje poluvreme eliminacije od 43,7 sati (raspon 27,8-131 sati). U drugoj studiji je kod 15 pacijenata koji su primali oralni idarubicin hidrohlorid u rasponu doza od 30 do 50 mg/m<sup>2</sup> u toku od 3 dana terapije farmakokinetičkom analizom izračunata maksimalna koncentracija idarubicina u plazmi od 10,6 ng/mL (raspon 2,7-16,7 ng/mL pri dozi od 40 mg/m<sup>2</sup>). Srednje terminalno poluvreme eliminacije idarubicina bilo je 9,2 sati (raspon 6,4 – 25,5 sati). Značajna akumulacija idarubicinola uočena je nakon 3 dana terapije. Terminalno poluvreme eliminacije idarubicina zabeleženo kod pedijatrijskih pacijenata nakon i.v. primene bilo je uporedivo sa terminalnim poluvremenom eliminacije nakon oralne primene.

Budući da je maksimalna koncentracija leka u plazmi (C<sub>max</sub>) nakon oralne primene idarubicina slična kod odraslih i dece, izgleda da se kinetika resorpcije ne razlikuje kod dece i odraslih.

Poluvreme eliminacije idarubicina nakon oralne i intravenske primene leka razlikuje se kod dece i odraslih.

Ukupni klirens od 30-107,9 L/h/m<sup>2</sup> kod odraslih veći je od ukupnog klirensa kod pedijatrijske populacije, koji iznosi 18-33 L/h/m<sup>2</sup>. Iako idarubicin ima veoma veliki volumen distribucije i kod dece i kod odraslih (što ukazuje da se veliki deo leka vezuje za tkiva), kraće poluvreme eliminacije i niži ukupni klirens kod dece mogu se samo delimično objasniti manjim prividnim volumenom distribucije kod dece u odnosu na odrasle.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Idarubicin ima mutagene osobine i karcinogen je kod pacova.

Reproduktivne studije na životinjama su pokazale da je idarubicin embriotoksičan i teratogen kod pacova, ali ne i kod kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Laktoza, bezvodna.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Treba izbegavati produženi kontakt sa bilo kojim rastvorom alkalnog pH pošto dolazi do degradacije leka.

Lek Zavedos ne treba mešati sa heparinom jer može doći do stvaranja precipitata i ne preporučuje se mešati ga sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorene bočice: tri (3) godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: upotrebiti odmah.

Lek Zavedos ne sadrži konzervans. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor nakon rekonstitucije treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja predstavljaju odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija ne izvrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Hemijska i fizička stabilnost leka nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije, 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili sa 5% rastvorom glukoze, pri višim koncentracijama leka (300 mikrograma/mL) je 24 sata. Pri nižim koncentracijama leka (10 mikrograma/mL), utvrđena hemijska i fizička stabilnost rastvorenog leka je 6 sati.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (tip I) sa zatvaračem od hlorbutil gume, aluminijumskom kapicom i *flip-off* poklopcem od polipropilena.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Zbog toksične prirode ove supstance, preporučuje se primena sledećih zaštitnih mera:

- Lekom treba da rukuje isključivo osoblje koje je obučeno za bezbedno rukovanje ovakvim lekovima.

- Trudnice treba isključiti iz rada sa ovim lekom.
- Osoblje koje rukuje lekom Zavedos treba da nosi zaštitnu odeću: naočare, odeću i rukavice i maske za jednokratnu upotrebu.
- Sve predmete koji se koriste za primenu ili čišćenje, uključujući rukavice, treba odložiti u kese za odlaganje otpada visokog rizika radi spaljivanja na visokoj temperaturi.
- Rekonstituisan rastvor je hipotoničan i mora se sprovesti navedena preporučena procedura primene:

Rekonstituisati sa 10 mL vode za injekcije da bi se dobio rastvor za injekciju (i.v.) koncentracije 1 mg/mL. Rekonstituisan rastvor je bistar, crveno-narandžaste boje, bez vidljivih stranih čestica (videti odeljak 6.4).

Intravenska primena: lek Zavedos, kao rekonstituisan rastvor, mora se dati isključivo intravenskim putem, sporim ubrizgavanjem kroz sistem slobodnog protoka infuzije 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida tokom 5 do 10 minuta. Direktno ubrizgavanje injekcijom se ne preporučuje zbog rizika od ekstrasvazacije, koja se može dogoditi čak i u prisustvu adekvatnog vraćanja krvi nakon aspiracije iglom (videti odeljak 4.4).

Materijal koji je prosut ili procureo treba tretirati sa rastvorom natrijum-hipohlorita (1% aktivnog hlora), najpre natapanjem, a zatim sa vodom.

Sve materijale za čišćenje treba odbaciti kao što je gore navedeno. Slučajni kontakt sa kožom i očima treba odmah tretirati obilnim ispiranjem vodom ili rastvorom natrijum-bikarbonata, i treba tražiti medicinsku pomoć.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03989-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 19.05.1998.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.05.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2019.