

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZAVEDOS

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κόνις για Ενέσιμο Διάλυμα : Idarubicin HCl 5 mg/Vial, 10 mg/Vial

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για Ενέσιμο Διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η idarubicin είναι ένας αντιμιτωτικός και κυτταροτοξικός παράγοντας που χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυαστικά χημειοθεραπευτικά σχήματα μαζί με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Η idarubicin ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων νεοπλασιών:

- Οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ANLL, AML) σε ενήλικες για την πρόκληση ύφεσης σαν πρώτης γραμμής θεραπεία ή και την πρόκληση ύφεσης σε υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς ασθενείς.
- Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ALL) ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ενήλικες και σε παιδιά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η idarubicin ως ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται μόνο ενδοφλεβίως (IV) (Βλ. παράγραφο 6.6). Συνιστάται η αργή χορήγηση με σωλήνα συνεχούς ροής ενδοφλέβιας έγχυσης χλωριούχου νατρίου 0,9% ή δεξτρόζης 5%, σε διάστημα 5 έως 10 λεπτών. Σκοπός της τεχνικής είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης ή φλεβικής εξαγγείωσης που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα, φουσαλλιδιοποίηση, ακόμη και νέκρωση των ιστών. Δεν συνιστάται άμεση ένεση λόγω του κινδύνου εξαγγείωσης, που μπορεί να προκληθεί ακόμη και παρουσία επαρκούς ποσότητας αίματος από αναρρόφηση με τη βελόνα (Βλ. παράγραφο 4.4).

Η δοσολογία υπολογίζεται συνήθως με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m²). Η οδός χορήγησης είναι ενδοφλέβια.

- Σε περιπτώσεις *ANLL/AML* σε ενήλικες, το δοσολογικό σχήμα που προτείνεται είναι 12 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως για διάστημα 3 ημερών σε συνδυασμό με cytarabine. Άλλο δοσολογικό σχήμα που έχει χρησιμοποιηθεί στην ANLL σαν μονοχημειοθεραπεία ή και σε συνδυασμό είναι 8 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως για διάστημα 5 ημερών.
- Σαν μονοχημειοθεραπεία στην ALL, η συνιστώμενη δόση είναι

12mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως για διάστημα 3 ημερών σε ενήλικες και
10mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως για διάστημα 3 ημερών σε παιδιά.

Ωστόσο, όλα τα πιο πάνω δοσολογικά σχήματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την αιματολογική κατάσταση του ασθενούς καθώς και τις δόσεις των άλλων κυτταροτοξικών φαρμάκων που λαμβάνονται όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό.

Η χορήγηση δεύτερου σχήματος στους ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρή βλεννογονίτιδα πρέπει να καθυστερεί μέχρι την ανάρρωση αυτών από τη συγκεκριμένη τοξικότητα και συνιστάται μείωση της δόσης κατά 25 %.

Τροποποιήσεις του δοσολογικού σχήματος

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Ενώ δεν μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις επί του δοσολογικού σχήματος με βάση τις περιορισμένες πληροφορίες που υπάρχουν για ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δόσης σε ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης και/ή κρεατινίνης ορού μεγαλύτερα του 2,0mg % (Βλ. παράγραφο 4.4).

Η idarubicin δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική και/ή νεφρική διαταραχή (Βλ. παράγραφο.4.3).

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στην idarubicin ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος, σε άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενεδιόνες.
- σοβαρή νεφρική διαταραχή
- σοβαρή ηπατική διαταραχή
- σοβαρή ανεπάρκεια του μυοκαρδίου
- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- σοβαρές αρρυθμίες
- επίμονη μυελοκαταστολή
- προηγούμενη θεραπεία με μέγιστες αθροιστικές δόσεις idarubicin και/ή άλλες ανθρακυκλίνες και ανθρακενεδιόνες (Βλ. παράγραφο 4.4).
- Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο (Βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά: Η idarubicin πρέπει να χορηγείται μόνον υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπείας. Αυτό εξασφαλίζει την άμεση και αποτελεσματική θεραπεία σοβαρών επιπλοκών της νόσου και/ή της αγωγής (π.χ. αιμορραγία, μαζικές λοιμώξεις).

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ανακάμψει από οξεία τοξικότητα προηγούμενης κυτταροτοξικής θεραπείας (όπως στοματίτιδα, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και γενικευμένες λοιμώξεις) πριν την έναρξη της θεραπείας με idarubicin.

Καρδιακή Λειτουργία: Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί έναν κίνδυνο από τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες που μπορεί να εκδηλωθεί με πρώιμα (δηλ. οξέα) ή όψιμα (δηλ. καθυστερημένα) συμβάματα.

Πρώιμα (δηλ. Οξέα) Συμβάματα: Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα της idarubicin συνιστάται κυρίως από φλεβοκομβική ταχυκαρδία και/ή ανωμαλίες του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), όπως μη ειδικές μεταβολές του κύματος ST-T. Έχουν επίσης αναφερθεί ταχυαρρυθμίες, περιλαμβανομένων των έκτακτων κοιλιακών συστολών και της

κοιλιακής ταχυκαρδίας, της βραδυκαρδίας καθώς και του κολποκοιλιακού και σκελικού αποκλεισμού. Οι δράσεις αυτές συνήθως δεν οδηγούν σε εμφάνιση καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας, σπάνια είναι κλινικής σημασίας και γενικά δεν αποτελούν αιτία διακοπής της θεραπείας με idarubicin.

Όψιμα (δηλ. Καθυστερημένα) Συμβάματα: Καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα συνήθως εμφανίζεται αργά κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 2 έως 3 μηνών από το τέλος της θεραπείας. Ωστόσο ακόμη πιο καθυστερημένα συμβάματα έχουν αναφερθεί αρκετούς μήνες έως χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Καθυστερημένη καρδιομυοπάθεια εκδηλώνεται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) και/ή σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, εξαρτώμενο οίδημα, καρδιομεγαλία, ηπατομεγαλία, ολιγουρία, ασκίτη, υπερζωκοτική συλλογή και καλπαστικός ρυθμός. Έχουν επίσης αναφερθεί υποξείες δράσεις όπως περικαρδίτιδα/μυοκαρδίτιδα. Η απειλητική για τη ζωή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) είναι η πλέον σοβαρή μορφή επαγόμενη από ανθρακυκλίνες καρδιομυοπάθειας και αντιπροσωπεύει την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου.

Δεν έχουν καθοριστεί τα όρια αθροιστικής δόσης για την ενδοφλέβια (IV) και την από στόματος χορηγούμενη idarubicin. Ωστόσο, έχει αναφερθεί καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με την idarubicin στο 5% των ασθενών που έλαβαν αθροιστικά IV δόσεις της τάξεως των 150 έως 290 mg/m². Διαθέσιμα στοιχεία από ασθενείς που έλαβαν από του στόματος αθροιστικές δόσεις συνολικά έως 400 mg/m² υποδεικνύουν ότι υπάρχει μικρή πιθανότητα καρδιοτοξικότητας.

Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να αξιολογηθεί πριν οι ασθενείς υποβληθούν σε θεραπεία με idarubicin και πρέπει να παρακολουθείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πρόκλησης σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας.

Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με τακτική παρακολούθηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άμεση διακοπή της idarubicin με το πρώτο σημείο δυσλειτουργίας.

Η κατάλληλη ποσοτική μέθοδος για επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (αξιολόγηση του LVEF) περιλαμβάνει Διερευνητικό σπινθιογράφημα πολλαπλών θυρών (MUGA scan) ή ηχοκαρδιογράφημα (ECHO). Συνιστάται μία αρχική αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και είτε με Διερευνητικό σπινθιογράφημα πολλαπλών θυρών (MUGA scan) είτε με ηχοκαρδιογράφημα (ECHO), ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αυξημένη καρδιοτοξικότητα. Η αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πρέπει να επαναλαμβάνεται με Διερευνητικό σπινθιογράφημα πολλαπλών θυρών (MUGA scan) ή με ηχοκαρδιογράφημα (ECHO) ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερη αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης. Η τεχνική που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση πρέπει να είναι ίδια καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Οι παράγοντες κινδύνου καρδιοτοξικότητας περιλαμβάνουν ενεργή ή μη καρδιαγγειακή νόσο, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου/περικαρδίου, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενεδιόνες, και ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων με την ικανότητα να καταστέλλουν την καρδιακή συσταλτικότητα ή καρδιοτοξικά φάρμακα (π.χ trastuzumab).

Οι ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβανομένου του idarubicin δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες εκτός και αν η καρδιακή λειτουργία παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά από διακοπή άλλων καρδιοτοξικών παραγόντων, ιδιαιτέρως αυτών με μεγάλους χρόνους ημιζωής όπως το trastuzumab, είναι δυνατόν να βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξουν

καρδιοτοξικότητα. Η χρονos ημιζωής του trastuzumab είναι περίπου 28,5 ημέρες και μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία έως 24 εβδομάδες. Για τον λόγο αυτό, οι γιατροί πρέπει να αποφεύγουν την θεραπεία με ανθρακυκλίνες για διάστημα μέχρι 24 εβδομάδες μετά την διακοπή αγωγής με trastuzumab, εφόσον αυτό είναι δυνατό. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθούν ανθρακυκλίνες πριν το διάστημα αυτό συνιστάται στενή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας του ασθενούς.

Η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρή σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές αθροιστικές δόσεις και σε αυτούς που έχουν παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, μπορεί να παρουσιαστεί καρδιοτοξικότητα με τη λήψη idarubicin σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ή όχι.

Σε βρέφη και παιδιά φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε επαγόμενη από ανθρακυκλίνες καρδιοτοξικότητα και πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε μακροχρόνια βάση.

Είναι πιθανόν η τοξικότητα της idarubicin και των άλλων ανθρακυκλινών ή ανθρακενεδιονών να είναι αθροιστική.

Αιματολογική τοξικότητα. Η idarubicin είναι ένα ισχυρό κατασταλτικό του μυελού των οστών. Σοβαρή μυελοκαταστολή προκαλείται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγείται μία θεραπευτική δόση αυτού του παράγοντα. Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της αιματολογικής κατάστασης κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας με idarubicin, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων.

Μία δοσοεξαρτώμενη αναστρέψιμη λευκοπενία και/ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) είναι η κυρίαρχη εκδήλωση της αιματολογικής τοξικότητας της idarubicin και είναι η πλέον συχνή οξεία δοσοπεριοριστική τοξικότητα αυτού του φαρμάκου. Η λευκοπενία και η ουδετεροπενία είναι συνήθως σοβαρές. Μπορεί ακόμη να παρουσιαστούν θρομβοπενία και αναιμία. Τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια φθάνουν συνήθως στο ναδίρ εντός 10 έως 14 ημερών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο γενικά η αιματολογική κατάσταση επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της 3^{ης} εβδομάδας. Οι κλινικές επιπτώσεις της σοβαρής μυελοκαταστολής περιλαμβάνουν πυρετό, λοιμώξεις, σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, αιμορραγία, υποξία των ιστών ή θάνατο.

Δευτεροπαθής Λευχαιμία. Δευτεροπαθής λευχαιμία με ή χωρίς προλευχαιμική φάση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβανομένης της idarubicin. Η δευτεροπαθής λευχαιμία είναι περισσότερο συχνή όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, όταν οι ασθενείς είναι βαρέως προθεραπευμένοι με κυτταροτοξικά φάρμακα ή όταν οι δόσεις των ανθρακυκλινών έχουν αυξηθεί κλιμακωτά. Αυτές οι λευχαιμίες μπορεί να έχουν λανθάνουσα περίοδο 1 έως 3 έτη.

Γαστρεντερικό. Η idarubicin προκαλεί έμετο. Βλεννογονίτιδα (κυρίως στοματίτιδα, λιγότερο συχνά οισοφαγίτιδα) εμφανίζεται γενικά σύντομα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και, αν είναι σοβαρή, μπορεί να εξελιχθεί εντός ολίγων ημερών σε εξελκώσεις βλεννογόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν από αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας.

Περιστασιακά, έχουν παρατηρηθεί επεισόδια σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων (όπως διάτρηση ή αιμορραγία) σε ασθενείς που λαμβάνουν idarubicin από το στόμα και είχαν οξεία λευχαιμία ή ιστορικό άλλων παθολογικών διαταραχών ή είχαν λάβει φάρμακα που είναι γνωστά ότι οδηγούν σε γαστρεντερικές επιπλοκές. Σε ασθενείς με ενεργή γαστρεντερική νόσο με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και/ή διάτρησης, ο ιατρός πρέπει να σταθμίσει το όφελος της από του στόματος idarubicin έναντι του

κινδύνου.

Ηπατική και/ή Νεφρική Λειτουργία. Καθώς η επηρεασμένη ηπατική και/ή νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση της idarubicin, πρέπει να αξιολογείται η λειτουργία του ήπατος και των νεφρών με καθιερωμένες κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες (χρησιμοποιώντας τη χολερυθρίνη και την κρεατινίνη του ορού ως δείκτες) τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε μερικές κλινικές δοκιμές Φάσης III, η θεραπεία αντενδείκνυτο εάν τα επίπεδα χολερυθρίνης και/ή κρεατινίνης στον ορό υπερέβαιναν τα 2,0 mg%. Με άλλες ανθρακυκλίνες εφαρμόζεται γενικά μείωση της δόσης κατά 50% εάν τα επίπεδα της χολερυθρίνης βρίσκονται μεταξύ 1,2 και 2,0 mg %.

Επίδραση στη θέση της ένεσης. Μπορεί να προκληθεί φλεβοσκλήρυνση από ένεση σε μικρό αγγείο ή από προηγούμενες ενέσεις στην ίδια φλέβα. Ο κίνδυνος για φλεβίτιδα/θρομβοφλεβίτιδα στη θέση της ένεσης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί αν ακολουθηθεί η διαδικασία χορήγησης που συνιστάται (Βλ. παράγραφο 4.2).

Εξαγγείωση. Η εξαγγείωση της idarubicin κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας ένεσης μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο, σοβαρές βλάβες των ιστών (σχηματισμό φυσαλίδων, σοβαρή κυτταρίτιδα) και νέκρωση. Εάν παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης της idarubicin, η έγχυση του φαρμάκου πρέπει να σταματήσει αμέσως.

Σύνδρομο λύσης όγκου. Η idarubicin μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία ως αποτέλεσμα του εκτεταμένου καταβολισμού της πουρίνης που συνοδεύει την ταχεία – επαγόμενη από το φάρμακο – λύση των νεοπλαστικών κυττάρων («σύνδρομο λύσης όγκου»). Τα επίπεδα του ουρικού οξέος, του καλίου, του φωσφορικού ασβεστίου και της κρεατινίνης πρέπει να αξιολογούνται μετά την αρχική θεραπεία. Η ενυδάτωση, η αλκαλινοποίηση των ούρων καθώς και η προφύλαξη με αλοπουρινόλη προκειμένου να προληφθεί η υπερουριχαιμία μπορεί να ελαχιστοποιήσουν πιθανές επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου.

Ανοσοκατασταλτική Επίδραση/Αυξημένη Ευαισθησία σε Λοιμώξεις. Η χορήγηση ζώντων ή ζώντων-εξασθενημένων εμβολίων σε ανοσοκατεσταλμένους από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ασθενείς περιλαμβανομένης της idarubicin, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν idarubicin. Νεκρά ή απενεργοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν ωστόσο, η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

Αναπαραγωγικό σύστημα. Συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με idarubicin hydrochloride να λαμβάνουν αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και, εάν αυτό κριθεί κατάλληλο και υπάρχει η δυνατότητα, να αναζητήσουν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, εξαιτίας της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης στη θεραπεία.

Άλλα. Όπως και με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, θρομβοφλεβίτιδα και θρομβοεμβολικά φαινόμενα περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση της idarubicin.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η idarubicin είναι ισχυρός μυελοκατασταλτικός παράγοντας και τα σχήματα συνδυασμένης χημειοθεραπείας που περιλαμβάνουν άλλους παράγοντες με παρόμοια δράση μπορεί να

προκαλέσουν αθροιστική τοξικότητα, επιδρώντας ιδιαίτερα στο μυελό των οστών/αιματολογικό και στο γαστρεντερικό σύστημα (Βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση της idarubicin σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με άλλα δυνητικά καρδιοτοξικά φάρμακα, όπως και η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων με καρδιακή δράση (π.χ. αναστολείς διαύλων ασβεστίου), απαιτεί παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Μεταβολές της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας επαγόμενες από ταυτόχρονες θεραπείες μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική και τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και/ή τοξικότητα της idarubicin (Βλ. παράγραφο 4.4).

Μία αθροιστική μυελοκατασταλτική δράση μπορεί να παρουσιαστεί όταν η ακτινοθεραπεία γίνεται ταυτόχρονα ή εντός 2-3 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία με idarubicin.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Επηρεασμένη γονιμότητα. Η idarubicin μπορεί να προκαλέσει χρωμοσωμική βλάβη στα ανθρώπινα σπερματοζώαρια. Για αυτό το λόγο, άρρενες που υποβάλλονται σε θεραπεία με idarubicin πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους (Βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση. Η εμβρυοτοξική δράση της idarubicin έχει δειχθεί σε μελέτες *in vitro* και *in vivo*. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Πρέπει να δίδεται συμβουλή στις γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η idarubicin πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το κύημα/έμβρυο. Η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο για το κύημα/έμβρυο. Πρέπει να καθοδηγούνται οι γονείς που επιθυμούν να αποκτήσουν τέκνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, να ζητήσουν προηγουμένως τη συμβουλή γενετιστή εάν αυτό κριθεί κατάλληλο και υπάρχει η δυνατότητα.

Γαλουχία. Δεν είναι γνωστό εάν η idarubicin ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Πρέπει να δίδεται συμβουλή στις μητέρες να μην θηλάζουν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας τους με το φάρμακο αυτό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η επίδραση της idarubicin στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν καταγράφονται με σειρά συχνότητας) έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με idarubicin (Βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: λοίμωξη, σηψαιμία

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα: δευτεροπαθείς λευχαιμίες (οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: αναφυλαξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: ανορεξία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία

Καρδιακές διαταραχές: κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σκελικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμίες, βραδυκαρδία, έμφραγμα μυοκαρδίου

Αγγειακές διαταραχές: αιμορραγία, εξάψεις, φλεβίτιδα, καταπληξία, θρομβοφλεβίτιδα, θρομβοεμβολή

Διαταραχές του γαστρεντερικού: κοιλιακό άλγος ή αίσθημα καύσου, κολίτιδα, (περιλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας/ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας με διάτρηση), διάρροια, διαβρώσεις/εξελκώσεις, οισοφαγίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, βλεννογονίτιδα/στοματίτιδα, ναυτία, έμετος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: ερύθημα των άκρων, αλωπεκία, υπερευαισθησία ερεθισμένου δέρματος («αντίδραση από αναμνηστική ακτινοβολία»), τοπική τοξικότητα, εξάνθημα/κνησμός, μεταβολές του δέρματος, υπερμελάγχρωση δέρματος και ονύχων, κνίδωση

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: κόκκινη χρώση των ούρων για 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: πυρετός

Έρευνες: ασυμπτωματικές μειώσεις του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης

Αιμοποιητικό Σύστημα

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που οφείλεται στην αγωγή με idarubicin είναι η έκδηλη μυελοκαταστολή. Ωστόσο είναι απαραίτητη για την εξάλειψη των λευχαιμικών κυττάρων (βλέπε 4.4).

Ο αριθμός των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων φθάνουν συνήθως στο ναδίρ εντός 10 έως 14 ημερών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Ο αριθμός των κυττάρων επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της 3^{ης} εβδομάδας. Κατά την διάρκεια της φάσης σοβαρής μυελοκαταστολής έχουν αναφερθεί θάνατοι λόγω λοιμώξεων και/ή αιμορραγιών.

Οι κλινικές επιπτώσεις της μυελοκαταστολής περιλαμβάνουν πυρετό, λοιμώξεις, σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, αιμορραγία, υποξία των ιστών και μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο. Σε περίπτωση εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας συνιστάται ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή.

Καρδιοτοξικότητα

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) που απειλεί τη ζωή είναι η πιο σοβαρή μορφή της καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες και αντιπροσωπεύει την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου (βλέπε 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι πολύ υψηλές δόσεις της idarubicin μπορεί να προκαλέσουν οξεία τοξικότητα του μυοκαρδίου μέσα σε 24 ώρες και σοβαρή μυελοκαταστολή μέσα σε μία έως δύο εβδομάδες. Έχει παρατηρηθεί καθυστερημένη καρδιακή ανεπάρκεια για πολλούς μήνες μετά από υπερδοσολογία ανθρακυκλινών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος idarubicin θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή αιμορραγία του γαστρεντερικού και σοβαρή βλάβη του βλεννογόνου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η idarubicin είναι ένας παράγοντας που παρεμβάλλεται στο DNA και αλληλεπιδρά με την τοποϊσομεράση II προκαλώντας ανασταλτική δράση στη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων.. Η απουσία μεθόξυ ομάδας στη θέση 4 της δομής της ανθρακυκλίνης παρέχει στο μόριο υψηλή λιποφιλικότητα, η οποία επιφέρει αυξημένη ταχύτητα κυτταρικής πρόσληψης σε σύγκριση με τη doxorubicin και τη daunorubicin.

Έχει αποδειχθεί ότι η idarubicin είναι πιο ισχυρή από τη daunorubicin και ότι είναι αποτελεσματικός παράγοντας κατά των λευχαιμιών και των λεμφωμάτων στα ποντίκια, τόσο σε ενδοφλέβια χορήγηση όσο και σε από του στόματος χορήγηση. Οι μελέτες in vitro σε ανθρώπινα κύτταρα καθώς και σε κύτταρα ποντικών, που εμφανίζουν αντίσταση στις ανθρακυκλίνες, επέδειξαν χαμηλότερο βαθμό διασταυρούμενης αντίστασης της idarubicin σε σύγκριση με τη doxorubicin και τη daunorubicin. Οι μελέτες καρδιοτοξικότητας σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η idarubicin εμφανίζει καλύτερο θεραπευτικό δείκτη σε σχέση με τη daunorubicin και τη doxorubicin. Ο κυριότερος μεταβολίτης, η idarubicinol, εμφάνισε in vitro και in vivo, αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε πειραματικά μοντέλα. Στον αρουραίο, η idarubicinol που χορηγήθηκε στις ίδιες δόσεις όπως και το αρχικό φάρμακο, εμφάνισε σαφώς χαμηλότερη καρδιοτοξικότητα από την idarubicin.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, η idarubicin αποβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία με τελικό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα που κυμαίνεται από 11 μέχρι 25 ώρες και μεταβολίζεται εκτεταμένα στο δραστικό μεταβολίτη, την idarubicinol, η οποία αποβάλλεται βραδύτερα με χρόνο ημιζωής στο πλάσμα που κυμαίνεται από 41 μέχρι 69 ώρες.

Το φάρμακο απεκκρίνεται από τη χολή και από τους νεφρούς, κυρίως σε μορφή idarubicinol. Οι μελέτες αναφορικά με τη συγκέντρωση του φαρμάκου σε κύτταρα (εμπύρηνα κύτταρα αίματος και μυελού των οστών) σε ασθενείς με λευχαιμία έδειξαν ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της idarubicin στα κύτταρα επιτυγχάνονται μερικά λεπτά μετά την ένεση. Οι συγκεντρώσεις της idarubicin και της idarubicinol στα εμπύρηνα κύτταρα του αίματος και του μυελού των οστών είναι περισσότερο από εκατονταπλάσιες των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Οι ταχύτητες απομάκρυνσης της idarubicin από το πλάσμα και από τα κύτταρα είναι σχεδόν συγκρίσιμες με τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 15 ωρών. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της idarubicinol στα κύτταρα ήταν περίπου 72 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της idarubicin σε ασθενείς με ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως. Αναμένεται ότι σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ο μεταβολισμός της idarubicin μπορεί να επηρεασθεί και να οδηγήσει σε υψηλότερα συστηματικά επίπεδα φαρμάκου. Η διάθεση της idarubicin μπορεί να επηρεασθεί επίσης από τη νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης σε ασθενείς με ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία (Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4) και η idarubicin αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική και/ή νεφρική ανεπάρκεια (Βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η idarubicin ήταν γενοτοξική στις περισσότερες δοκιμασίες in vitro και in vivo που διεξάχθηκαν. Η ενδοφλέβια idarubicin ήταν καρκινογόνος, τοξική στα όργανα

αναπαραγωγής, και εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους. Καμία αξιοσημείωτη επίδραση στις μητέρες ή στα νεογνά δεν παρατηρήθηκε σε αρουραίους που έλαβαν ενδοφλέβια idarubicin κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής και της μεταγεννητικής περιόδου, μέχρι τη δόση των 0,2 mg/kg ημερησίως. Δεν είναι γνωστό αν η ουσία απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ενδοφλέβια idarubicin, όμοια με άλλες ανθρακυκλίνες και κυτταροτοξικά φάρμακα, ήταν καρκινογόνος σε αρουραίους. Μία μελέτη ασφάλειας σε σκύλους έδειξε ότι η εξαγγείωση του φαρμάκου προκαλεί νέκρωση των ιστών.

Η LD₅₀ (μέσες τιμές) της ενδοφλέβιας idarubicin ήταν 4,4 mg/kg για ποντίκια, 2,9 mg/kg για αρουραίους και περίπου 1,0 mg/kg για σκύλους. Οι κυριότεροι στόχοι μετά από εφ' άπαξ δόση ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα και, ειδικά στους σκύλους, ο γαστρεντερικός σωλήνας.

Οι τοξικές επιδράσεις μετά από επανειλημμένη χορήγηση ενδοφλέβιας idarubicin ερευνήθηκαν σε αρουραίους και σε σκύλους. Οι κυριότεροι στόχοι της ενδοφλέβιας idarubicin στα πιο πάνω πειραματόζωα ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, ο νεφρός, το ήπαρ και τα όργανα αναπαραγωγής σε αρσενικά και σε θηλυκά πειραματόζωα.

Όσον αφορά την καρδιά, μελέτες υποξείας καρδιοτοξικότητας δείχνουν ότι η ενδοφλέβια idarubicin είναι καρδιοτοξική σε χαμηλό μέχρι μέτριο βαθμό μόνο σε θανατηφόρες δόσεις ενώ η doxorubicin και η daunorubicin προκάλεσαν σαφή βλάβη στο μυοκάρδιο σε μη θανατηφόρες δόσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική

6.2 Ασυμβατότητες

Η idarubicin δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φάρμακα. Η επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα αλκαλικού pH πρέπει να αποφεύγεται επειδή θα προκληθεί αποικοδόμηση του φαρμάκου. Η idarubicin δεν πρέπει να αναμιχθεί με ηπαρίνη λόγω της χημικής ασυμβατότητας η οποία μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό ιζήματος.

6.3 Διάρκεια Ζωής

36 μήνες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να διατηρείται 48 ώρες σε ψυγείο (2 – 8° C). Μπορεί να διατηρείται 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 – 25° C), συνιστάται ωστόσο το διάλυμα να φυλάσσεται σε θερμοκρασία +2° μέχρι +8° C (ψυγείο).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν διατίθεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ελαστικό πώμα, πώμα από αλουμίνιο και πώμα ασφαλείας.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη χρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος ή

υπολειμμάτων που προέρχονται από τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Παρασκευή του διαλύματος

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου Zavedos 5mg και 10mg διαλύεται μόνο σε 5 και 10 ενέσιμο ύδωρ, αντίστοιχα. Το διάλυμα που προκύπτει είναι υπότονο και θα πρέπει να τηρηθεί η διαδικασία χορήγησης που περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Προστατευτικά μέτρα

Πρέπει να τηρούνται οι ακόλουθες συστάσεις για προστασία, λόγω της τοξικής φύσης της ουσίας αυτής.

- Το προσωπικό θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο όσον αφορά το σωστό τρόπο ανασύστασης και χειρισμού
- Οι γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείονται από τον οποιονδήποτε χειρισμό του φαρμάκου
- Το νοσηλευτικό προσωπικό που χειρίζεται το φάρμακο θα πρέπει να φορά προστατευτικά ρούχα: ειδικά γυαλιά, ρόμπα, και γάντια και μάσκα μιας χρήσεως
- Πρέπει να υπάρχει ειδικός χώρος για την ανασύσταση του προϊόντος (κατά προτίμηση κάτω από σύστημα κάθετης γραμμικής ροής). Ο πάγκος εργασίας θα πρέπει να προστατεύεται με πλαστικοποιημένο απορροφητικό χαρτί μιας χρήσεως
- Όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε πλαστικές σακούλες απορριμμάτων και να αποτεφρώνονται σε κλίβανο
- Έκχυση ή διαρροή (διαφυγή) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αραιό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (1% διαθέσιμο χλώριο), κατά προτίμηση με διαβροχή και απορρόφηση και στη συνέχεια ξέπλυμα με νερό.
- Όλα τα υλικά καθαρισμού θα πρέπει, μετά τη χρήση τους, να απορρίπτονται όπως περιγράφεται πιο πάνω
- Η τυχαία επαφή με το δέρμα ή με τα μάτια πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με πλύσιμο με άφθονο νερό, ή σαπούνι και νερό, ή διάλυμα διττανθρακικού νατρίου. Θα πρέπει να αναζητηθεί ιατρική περίθαλψη
- Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, κρατήστε τα βλέφαρα ανοικτά και ξεπλύνετε τα μάτια με άφθονο νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Στη συνέχεια αναζητήστε ιατρική αξιολόγηση από ιατρό.
- Να πλένετε πάντοτε τα χέρια σας αφού αφαιρέσετε τα γάντια.
- Το μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 243
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5 mg : 39186/97/25.5.98
10 mg : 39187/97/25.5.98

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

3.5.91

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2011