

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zavedos 10 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 10 mg idarubicinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 100 mg laktoze u obliku laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Sterilni, apirogeni, narančasto-crveni, liofilizirani prašak u bočici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Idarubicinklorid je indiciran:

- za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML), za indukciju remisije u neliječenih bolesnika, te bolesnika s relapsom ili refraktornom bolešću
- za liječenje relapsa akutne limfoblastične leukemije (ALL) kao druga linija terapije

Djeca

Idarubicinklorid je indiciran:

- u kombinaciji s citarabinom za indukciju remisije u prvoj liniji liječenja akutne mijeloične leukemije (AML), u neliječenih pedijatrijskih bolesnika
- za liječenje relapsa akutne limfoblastične leukemije (ALL) kao druga linija terapije

Idarubicinklorid se može primjenjivati u kombiniranim kemoterapijskim protokolima, zajedno s drugim citostaticima (vidjeti dio 4.2).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se određuje prema tjelesnoj površini.

Akutna mijeloična leukemija (AML)

Odrasli

- 12 mg/m² na dan, intravenski tijekom 3 dana, primijenjen u kombinaciji s citarabinom

ili

- 8 mg/m² na dan, intravenski tijekom 5 dana, primijenjen u kombinaciji ili samostalno.

Pedijatrijska populacija

- 10-12 mg/m² na dan, intravenski tijekom 3 dana, primijenjen u kombinaciji s citarabinom

Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

Odrasli

- 12 mg/m² na dan, intravenski tijekom 3 dana, primijenjen samostalno.

Pedijatrijska populacija

- 10 mg/m² na dan, intravenski tijekom 3 dana, primijenjen samostalno.

NAPOMENA: Ovo su općenite smjernice. Za točno doziranje, pogledajte individualne protokole.

Pri svim navedenim shemama doziranja mora se uzeti u obzir hematološki i opći status bolesnika te doziranje drugih citotoksičnih lijekova, ako se primjenjuju u kombinaciji.

U bolesnika kod kojih se javi teški mukozitis treba odgoditi drugi ciklus liječenja sve dok ne nastupi oporavak, uz smanjenje doze za 25%.

Način primjene

Idarubicinklorid je namijenjen za intravensku primjenu.

Nije za intratekalnu primjenu!

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Idarubicin se ne smije primjenjivati u bolesnika:

- s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- s preosjetljivošću na antracikline ili antracenedione
- s teškim oštećenjem jetre
- s teškim oštećenjem bubrega
- s nekontroliranim infekcijama
- s teškom insuficijencijom miokarda
- koji su nedavno preboljeli infarkt miokarda
- s teškim aritmijama
- s trajnom mijelosupresijom
- koji su prethodno liječeni maksimalnim kumulativnim dozama idarubicinklorida i/ili ostalim antraciklinima i antracenedionima (vidi dio 4.4.).

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja idarubicinom (vidi dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Idarubicin treba primjenjivati samo uz nadzor liječnika koji je iskusan u primjeni citostatika.

Prije početka primjene idarubicinklorida bolesnici se trebaju oporaviti od komplikacija nastalih uslijed prethodnog liječenja citostaticima (kao što su npr. stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizirane infekcije).

Hematološka toksičnost

Idarubicin je snažan supresor koštane srži. Teška mijelosupresija se javlja u svih bolesnika koji su primili terapijsku dozu lijeka.

Prije i tijekom svakog terapijskog ciklusa s idarubicinom mora se odrediti hematološki status bolesnika (kompletna krvna slika).

O dozi ovisna, reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) je najizraženiji znak hematološke toksičnosti idarubicina i predstavlja najčešću akutnu toksičnost koja ograničava dozu lijeka. Leukopenija i neutropenija su obično teške, a mogu se pojaviti i trombocitopenija i anemija. Broj neutrofila i trombocita obično dosežu svoje najniže vrijednosti 10-14 dana nakon primjene lijeka. Međutim, broj stanica se najčešće normalizira tijekom trećeg tjedna od početka liječenja. Teška mijelosupresija može dovesti do razvoja infekcije, sepse/septikemije, septičkog šoka, hemoragije, tkivne hipoksije ili smrti.

Sekundarna leukemija

Sekundarna leukemija, sa ili bez preleukemijske faze, zabilježena je u bolesnika liječenih antraciklinima, uključujući i idarubicin. Sekundarna leukemija se češće javlja u bolesnika koji uzimaju takve lijekove u kombinaciji s antineoplastičnim lijekovima koji oštećuju DNK, koji su već prethodno liječeni s citotoksičnim lijekovima ili kod kojih su doze antraciklina povišene. Sekundarne leukemije mogu nastupiti s latencijom od 1-3 godine.

Funkcija srca

Kardiotoksičnost predstavlja rizik liječenja antraciklinima koji se može očitovati ranim (akutnim) ili kasnim (odgođenim) događajima.

Rani (akutni) događaji

Rana kardiotoksičnost idarubicina uglavnom se očituje kao sinusna tahikardija i/ili promjene u EKG-u kao što su nespecifične promjene ST-T vala. Tahiaritmije, uključujući i preuranjene ventrikularne kontrakcije i ventrikularne tahikardije, bradikardije te AV blok i blok grane, također su zabilježeni stoga se kao mjera opreza, savjetuje pratiti srčani ritam (EKG) tijekom liječenja. Ovi učinci obično nisu povezani s razvojem kasne kardiotoksičnosti i rijetko su klinički važni te ne predstavljaju razlog za prekidanje liječenja idarubicinom.

Kasni (odgođeni) događaji

Odgođena kardiotoksičnost se razvija kasnije u tijeku liječenja ili 2-3 mjeseca nakon završetka liječenja. Međutim, zabilježeni su kasni događaji i nekoliko mjeseci do godina nakon završetka liječenja.

Odgođena kardiotoksičnost se očituje kao kardiomiopatija sa smanjenom ejskijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF) i/ili znakovima i simptomima kongestivnog zatajivanja srca (KZS) kao što su dispneja, edem pluća, periferni edemi, kardiomegalija, hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralni izljev i galopni ritam.

Subakutni učinci poput perikarditisa/miokarditisa su također zabilježeni. Po život opasno kongestivno zatajivanje srca je najteži oblik antraciklinom uzrokovane kardiomiopatije te predstavlja kumulativnu toksičnost koja ograničava dozu lijeka.

Granice kumulativne doze za intravensku primjenu idarubicinklorida još nisu utvrđene. Međutim, kardiomiopatija povezana s primjenom idarubicina opažena je u 5% bolesnika koji su primili kumulativne intravenske doze 150-290 mg/m². Dostupni podaci o oralnoj primjeni idarubicinklorida u ukupnim kumulativnim dozama do 400 mg/m² ukazuju na nisku mogućnost razvoja kardiotoksičnosti.

Funkciju srca treba ispitati prije početka liječenja idarubicinom te je nadzirati tijekom liječenja u cilju smanjenja rizika od teškog oštećenja srca.

Rizik se može smanjiti redovitim mjerenjem LVEF tijekom liječenja idarubicinom uz mogućnost brzog prekida terapije pri pojavi prvih znakova oštećenja funkcije srca.

Primjerena kvantitativna metoda za periodičku procjenu funkcije srca (mjerenje LVEF) je ekvilibrijska radionuklidna ventrikulografija (MUGA, *eng.* Multi-gated Radionuclide Angiography) ili ultrazvuk srca (*eng.* ECHO).

Prije početka liječenja preporučuje se učiniti EKG te procijeniti funkciju srca primjenom MUGA ili ultrazvuka srca, osobito u bolesnika s rizičnim čimbenicima za razvoj kardiotoksičnosti. Procjenu LVEF treba ponavljati, osobito kada se primjenjuju visoke kumulativne doze antraciklina. Iste dijagnostičke metode treba koristiti i tijekom praćenja bolesnika nakon završetka liječenja.

Rizični čimbenici za razvoj kardiotoksičnosti obuhvaćaju aktivnu ili inaktivnu kardiovaskularnu bolest, prethodnu ili istodobnu radioterapiju medijastinalno-perikardijalnog područja, prethodno liječenje s drugim antraciklinima ili antracenedionima te istodobnu primjenu lijekova koji imaju sposobnost smanjenja srčane kontraktilnosti ili kardiotoksičnih lijekova, npr. trastuzumaba).

Antraciklini, uključujući idarubicin, se ne smiju primjenjivati u kombinaciji s drugim kardiotoksičnim lijekovima, osim ako se srčana funkcija bolesnika pomno nadzire (vidjeti dio 4.5). Bolesnici koji primaju antracikline nakon prestanka liječenja nekim drugim kardiotoksičnim lijekovima, osobito onima s dugim poluvijekom poput trastuzumaba, mogu također imati povećani rizik za razvoj kardiotoksičnosti. Prijavljeni poluvijek trastuzumaba je promjenjiv. Trastuzumab u cirkulaciji može biti prisutan i do 7 mjeseci nakon završetka liječenja. Zbog toga, liječnici trebaju izbjegavati primjenu antraciklina do 7 mjeseci nakon završetka liječenja trastuzumabom, kad god je to moguće. Ako se ipak s primjenom antraciklina započne prije isteka navedenog roka, preporuča se pažljivo nadziranje srčane funkcije.

Strogi nadzor funkcije srca osobito se mora provoditi u bolesnika koji primaju visoke kumulativne doze lijeka kao i u onih s prisutnim rizičnim čimbenicima za razvoj kardiotoksičnosti. Međutim, kardiotoksičnost povezana s idarubicinom može se pojaviti i pri nižim kumulativnim dozama neovisno o prisutnosti rizičnih čimbenika.

Čini se da su dojenčad i djeca osjetljivija na razvoj kardiotoksičnosti uslijed primjene antraciklina zbog čega se u njih mora provoditi dugotrajna periodička procjena funkcije srca.

Toksičnost idarubicina te ostalih antraciklina ili antracenediona vjerojatno ima aditivni učinak.

Funkcija jetre i bubrega

Budući da oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega može utjecati na raspoloživost idarubicina, potrebno je procijeniti funkciju jetre i bubrega primjenom uobičajenih laboratorijskih testova prije početka i tijekom liječenja. U brojnim kliničkim ispitivanjima faze III liječenje je bilo kontraindicirano kod serumske razine bilirubina i/ili kreatinina iznad 2,0 mg/dl. Kod primjene ostalih antraciklina, doza lijeka se obično smanjuje za 50% ukoliko je razina bilirubina 1,2-2,0 mg/dl.

Probavni sustav

Idarubicin ima emetogeno djelovanje.

Mukozitis (uglavnom stomatitis, manje često ezofagitis) se obično pojavljuje rano nakon primjene lijeka te se, ukoliko je teškog stupnja, kroz nekoliko dana može razviti u ulceracije sluznice. Većina bolesnika se oporavi od ove nuspojave do kraja trećeg tjedna liječenja. Uočeni su i ozbiljni gastrointestinalni događaji (poput perforacije ili krvarenja) u bolesnika koji su primali oralni idarubicin, a koji su imali akutnu leukemiju ili druge bolesti u anamnezi ili su uzimali lijekove za koje je poznato da uzrokuju gastrointestinalne komplikacije. U bolesnika s aktivnom gastrointestinalnom bolešću visokog rizika od krvarenja i/ili perforacije, liječnik mora procijeniti korist od oralne primjene idarubicina u odnosu na rizik.

Učinci na mjestu primjene

Može se razviti fleboskleroza kao posljedica primjene injekcije u male krvne žile ili prethodne injekcije u istu venu. Pridržavanjem uputa za pravilnu primjenu lijeka može se smanjiti rizik od nastanka flebitisa/tromboflebitisa na mjestu primjene.

Ekstravazacija

Ekstravazacija idarubicina tijekom primjene intravenske injekcije može uzrokovati lokalnu bol, teško oštećenje tkiva (mjehuri, teški celulitis) i nekrozu. Ukoliko znakovi ili simptomi ekstravazacije nastupe tijekom intravenske primjene idarubicina, treba odmah prekinuti s primjenom lijeka.

Sindrom lize tumora

Idarubicin može dovesti do hiperuricemije uzrokovane opsežnim katabolizmom purina koji nastupa zbog brze lize tumorskih stanica pod utjecajem lijeka („sindrom lize tumora“). Nakon početka liječenja treba kontrolirati razinu mokraćne kiseline u krvi, kalij, kalcijev fosfat i kreatinin. Mjere prevencije hiperuricemije, poput hidracije, alkalizacije mokraće i profilakse alopurinolom, mogu smanjiti rizik komplikacija uslijed lize tumora.

Imunosupresivni učinci/Povećana osjetljivost na infekcije

Primjena živih ili atenuiranih cjepiva u imunokomprimiranih bolesnika koji primaju kemoterapiju, uključujući i idarubicin, može dovesti do teških ili smrtonosnih infekcija. Treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivom. Mrtva ili inaktivirana cjepiva se mogu primjenjivati uz napomenu da imunološki odgovor može biti smanjen.

Reproduktivni sustav

Idarubicin može uzrokovati genotoksičnost. Tijekom terapije i tijekom određenog razdoblja nakon liječenja potrebno je muške i ženske bolesnike generativne dobi savjetovati o primjeni učinkovitih kontracepcijskih metoda. Muškarcima liječenim idarubicinkloridom preporučuje se mogućnost pohranjivanja sperme zbog ireverzibilne neplodnosti koja se može razviti pod utjecajem liječenja. Bolesnicima koji žele imati djecu nakon završetka terapije treba preporučiti da se prije terapije posavjetuju s odgovarajućim specijalistom.

Ostalo

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, kod primjene idarubicina zabilježena je pojava tromboflebitisa i tromboembolije, uključujući i plućnu emboliju.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Bolesnike je potrebno upozoriti na činjenicu da lijek može izazvati crvenu obojenost mokraće tijekom 1-2 dana nakon primjene lijeka.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Idarubicin je snažan mijelosupresiv koji u kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima sličnog mehanizma djelovanja može dovesti do aditivnog mijelosupresivnog učinka (vidi dio 4.4.).

Promjene funkcije jetre ili bubrega, koje nastaju kao posljedica djelovanja lijekova pri istodobnoj primjeni, mogu djelovati na metabolizam, farmakokinetiku i terapijsku učinkovitost i/ili toksičnost idarubicina (vidi dio 4.4.).

Primjena idarubicina u kombiniranoj terapiji s ostalim potencijalno kardiotskičnim lijekovima kao i istodobna primjena lijekova s učinkom na srce (npr. blokatora kalcijevih kanala) zahtijevaju ponniji nadzor nad funkcijom srca tijekom liječenja.

Pri radioterapiji koja se provodi istodobno ili 2-3 tjedna prije liječenja idarubicinom može nastupiti aditivni mijelosupresivni učinak.

Ne preporučuje se primjena živih, atenuiranih cjepiva (npr. cjepiva protiv žute groznice) tijekom liječenja idarubicinom zbog rizika moguće smrtonosne sustavne bolesti. Rizik je povećan u osoba koje su već imunosuprimirane zbog postojeće bolesti. Potrebno je primijeniti inaktivirano cjepivo, ako je to moguće.

Istodobna primjena oralnih antikoagulansa i kemoterapeutika, povećava rizik interakcija, a time i razvoja potencijalnih nuspojava zbog čega se preporučuje pažljiviji nadzor bolesnika.

Istovremena primjena ciklosporina A koji povećava osjetljivost stanica tumora na kemoterapiju, značajno povećava AUC idarubicina (za 1,78 puta) i AUC idarubicinola (za 2,46 puta) u bolesnika s akutnom leukemijom. Klinička važnost te interakcije nije poznata. U nekih bolesnika je potrebna prilagodba doze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni idarubicina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Idarubicin se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim u slučaju da moguća korist opravdava mogući rizik za fetus. Bolesnicu treba obavijestiti o mogućem hazardu po fetus.

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da ne zatrudne i da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja idarubicinom i najmanje 6,5 mjeseci nakon zadnje doze. Muškarce koji imaju partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja idarubicinom i najmanje 3,5 mjeseci nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.4.).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se idarubicin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Budući da se drugi antraciklini izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava idarubicina u dojenčadi, žene treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja idarubicinom i najmanje 14 dana nakon zadnje doze.

Plodnost

Idarubicin može izazvati oštećenje kromosoma ljudskih spermija. Zbog toga muškarci koji primaju idarubicin trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije najmanje 3,5 mjeseci nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.4). I muškarci i žene trebaju potražiti savjet o očuvanju plodnosti prije početka liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj idarubicina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nije utvrđen.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava kategorizirana je na sljedeći način:

Vrlo često $\geq 1/10$

Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$

Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$

Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$

Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcije
Manje često	Sepsa, septikemija
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često	Sekundarne leukemije (akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Anemija, teška leukopenija i neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko	Anafilaksija
Endokrini poremećaji	
Vrlo često	Anoreksija
Manje često	Dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	
Rijetko	Intracerebralna krvarenja
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija, sinusna tahikardija, tahiaritmija, asimptomatsko smanjenje ejectiveske frakcije lijeve klijetke, kongestivno zatajivanje srca
Manje često	Promjene u EKG-u (npr. nespecifične promjene ST-segmenta), infarkt miokarda
Vrlo rijetko	Perikarditis, miokarditis, atrioventrikularni blok, blok grane

Krvožilni poremećaji	
Često	Lokalni flebitis, tromboflebitis
Manje često	Šok
Vrlo rijetko	Tromboembolija, valovi vrućine
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Mučnina, povraćanje, mukozitis/stomatitis, proljev, bol ili osjećaj pečenja u abdomenu

Često	Krvarenje u probavnom sustavu, bol u želucu
Manje često	Ezofagitis, kolitis (uključujući teški enterokolitis/neutropenični enterokolitis s perforacijom)
Vrlo rijetko	Erozije ili ulceracije želuca
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Porast enzima jetre i bilirubina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Alopecija
Često	Osip, svrbež, preosjetljivost ozračene kože
Manje često	Hiperpigmentacija kože ili noktiju, urtikarija
Vrlo rijetko	Akralni eritem
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo često	Crveno obojana mokraća 1-2 dana nakon primjene lijeka
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Vrućica
Često	Krvarenja
Manje često	Dehidracija

Opis izabраниh nuspojava:

Hematopoetski sustav

Izražena mijelosupresija, koja predstavlja najtežu nuspojavu liječenja idarubicinom, potrebna je za eradikaciju leukemičnih stanica (vidi dio 4.4.).

Broj leukocita i trombocita obično dostiže svoje najniže vrijednosti 10-14 dana nakon početka liječenja idarubicinom. Broj stanica se najčešće normalizira tijekom trećeg tjedna od početka liječenja. Tijekom perioda teške mijelosupresije zabilježeni su smrtni slučajevi uslijed infekcija i/ili krvarenja.

Kao kliničke posljedice mijelosupresije mogu se pojaviti vrućica, infekcije, sepsa, septički šok, krvarenja i tkivna hipoksija koje mogu prouzročiti smrt. U slučaju febrilne neutropenije preporučuje se intravensko antibiotsko liječenje.

Kardiotoksičnost

Po život opasno kongestivno zatajivanje srca je najteži oblik kardiomiopatije uzrokovane antraciklinima te predstavlja toksičnost koja ograničava dozu lijeka (vidi dio 4.4.).

Probavni sustav

Mogu se javiti stomatitis, ulceracije sluznice, dehidracija uzrokovana teškim povraćanjem i proljevom, postoji i rizik od perforacije crijeva, krvarenja iz probavnog sustava itd.

Mjesto primjene lijeka

Može doći do razvoja flebitisa/tromboflebitisa - preventivne mjere opisane su u dijelu 4.2. Paravenski ekstravazati mogu uzrokovati bol, celulitis i nekrozu tkiva.

Ostale nuspojave

Zbog lize tumorskih stanica može nastati hiperuricemija – mjere prevencije opisane su u dijelu 4.4.

Pedijatrijska populacija

Nuspojave su slične u odraslih i djece, osim veće osjetljivosti djece na kardiotsičnost izazvanu antraciklinima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Vrlo visoke doze idarubicina mogu dovesti do akutne miokardijalne toksičnosti unutar 24 sata i teške mijelosupresije unutar 1-2 tjedna. Odgođeno zatajivanje srca nakon primjene antraciklina može se javiti i do nekoliko mjeseci nakon predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici), citostatski antibiotici, antraciklini.
ATK oznaka: L01DB06

Mehanizam djelovanja

Idarubicin je DNK-interkalirajući antraciklin koji ostvaruje interakciju s enzimom topoizomerazom II i inhibira sintezu nukleinske kiseline.

Modifikacija pozicije 4 antraciklinske strukture rezultira visokom lipofilnošću lijeka, što dovodi do povećane stope pohrane u stanice u usporedbi s doksorubicinom i daunorubicinom.

Pokazalo se da idarubicin ima jače djelovanje od daunorubicina i da je učinkovitiji u liječenju leukemije i limfoma miša. Studije *in vitro* na humanim i mišjim stanicama otpornim na antracikline pokazale su niži stupanj križne otpornosti idarubicina u usporedbi s doksorubicinom i daunorubicinom. Studije kardiotsičnosti na životinjama pokazale su da idarubicin ima bolji terapijski indeks u odnosu na daunorubicin i doksorubicin. Glavni metabolit, idarubicinol, pokazao je u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima antitumorsko djelovanje u eksperimentalnim modelima. U štakora je idarubicinol, primijenjen u istim dozama kao izvorni lijek, jasno pokazao manju kardiotsičnost od idarubicina.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, vezivanje idarubicina za bjelančevine plazme iznosi najmanje 95% što treba uzeti u obzir prilikom njegove primjene u kombinaciji s drugim lijekovima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U odraslih, nakon oralne primjene 10 do 60 mg/m² idarubicina, idarubicin se brzo apsorbirao s najvišom koncentracijom u plazmi od 4 – 12,65 ng/mL, koja se postigla kroz 1 do 4 sata nakon primjene. Terminalno poluvrijeme života bilo je 12,7±6.0 sati (srednja vrijednost±SD). Nakon intravenske primjene idarubicina u odraslih, terminalno poluvrijeme života bilo je 13,9±5,9 sati, slično onome opaženom nakon oralne primjene.

Biotransformacija

Nakon intravenske primjene idarubicin se ekstenzivno metabolizira do aktivnog metabolita idarubicinola.

Eliminacija

Idarubicinol se sporo izlučuje, uz poluvrijeme izlučivanja od 41-69 sati. Lijek se izlučuje putem bilijarne i bubrežne ekskrecije, uglavnom u obliku idarubicinola.

Ispitivanja stanica (nukleirane krvne stanice i stanice koštane srži) u bolesnika koji boluju od leukemije pokazala su da se vršne stanične koncentracije idarubicina dostižu u roku od nekoliko minuta nakon injiciranja. Koncentracije idarubicina i idarubicinola u nukleiranim krvnim stanicama i stanicama koštane srži su više od sto puta veće od koncentracija u plazmi. Stope nestanka idarubicina iz plazme i stanica bile su slične, uz terminalni poluživot od oko 15 sati. Terminalni poluživot idarubicinola u stanicama bio je oko 72 sata.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička mjerenja u 7 pedijatrijskih bolesnika, koji su primali idarubicinklorid intravenski u dozama od 15 do 40 mg/m² tijekom 3 dana, pokazala su medijan poluživota idarubicina od 8,5 sati (raspon 3,6 – 26,4 sati). Aktivni metabolit, idarubicinol, akumuliran tijekom 3 dana liječenja, imao je medijan poluživota od 43,7 sati (raspon: 27,8-131 sat). U drugom ispitivanju, farmakokinetička mjerenja u 15 pedijatrijskih bolesnika koji su primali idarubicinklorid oralno u dozama od 30 to 50 mg/m² tijekom 3 dana liječenja, pokazala su najvišu koncentraciju idarubicina u plazmi od 10,6 ng/mL (raspon 2,7–16,7 ng/mL pri dozi od 40 mg/m²). Medijan terminalnog poluvremena života idarubicina bio je 9,2 sati (raspon: 6,4-25,5 sati). Utvrđeno je značajno nakupljanje idarubicinola tijekom razdoblja liječenja od 3 dana. U pedijatrijskih bolesnika, opažena vrijednost terminalnog poluživota idarubicina nakon iv. primjene bila je usporediva s onom nakon oralne primjene.

Obzirom da je c_{max} idarubicina sličan u djece i odraslih nakon oralne primjene, čini se da nema razlike u apsorpciji u djece i odraslih.

Nakon oralne i iv. primjene, poluvrijeme eliminacije idarubicina u djece i odraslih se razlikuje. Vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa od 30-107.9 L/h/m² za idarubicin zabilježene u odraslih više su od vrijednosti 18-33 L/h/m² zabilježenih u pedijatrijskoj populaciji. Iako idarubicin ima vrlo veliki volumen distribucije u djece i odraslih, što upućuje da se lijek u velikom mjeri veže za tkiva, kraće poluvrijeme eliminacije i manji ukupni klirens nisu u potpunosti objašnjeni manjim prividnim volumenom distribucije u djece u odnosu na odrasle.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Idarubicin ima mutagena svojstva i kancerogen je u štakora.

Reprodukcijske studije na životinjama pokazale su da je idarubicin embriotoksičan i teratogen u štakora, ali ne i u zečeva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat.

6.2. Inkompatibilnosti

Produženi kontakt s bilo kojom lužnatom otopinom potrebno je izbjegavati zbog mogućnosti razgradnje lijeka.

Zavedos se ne smije miješati s heparinom zbog mogućnosti stvaranja taloga.

Također nije preporučljivo miješanje s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rekonstituirana otopina: Rekonstituirana otopina je kemijski stabilna najmanje tijekom 48 sati ako se čuva na temperaturi od 2-8°C, a tijekom 24 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi (20-25°C).

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena otopina se treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti pohrane nakon pripreme otopine odgovornost su onoga tko lijek priprema. Taj period ne smije biti duži od 24 sata ukoliko se otopina čuva na temperaturi 2-8 °C, osim ako se priprema u kontroliranim i aseptičkim uvjetima.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u staklenoj bočici s gumenim čepom.

Bezbojna staklena bočica tipa I s klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s umetnutim žutim polipropilenskim diskom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Preporuke u svrhu zaštite zbog toksične prirode tvari:

- s lijekom smije rukovati jedino stručno osoblje
- trudnice ne smiju raditi s ovim lijekom
- osoblje koje rukuje s idarubicinom mora nositi zaštitnu odjeću: zaštitne naočale, kute te gumene rukavice i maske za jednokratnu uporabu
- svi predmeti koji su korišteni za primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vrećice za visoko-rizični otpadni materijal i spaliti na visokoj temperaturi
- razrijeđena otopina je hipotonična i preporučeni način primjene lijeka je dolje opisan

Injekcija od 10 mg: pripremiti s 10 ml vode za injekcije da se dobije otopina za iv. injekciju koncentracije 1mg/ml. Vidjeti također dio 6.4.

Rekonstituirana otopina je bistra crveno-narančasta otopina, bez vidljivih stranih primjesa. Vidjeti također dio 6.4.

Intravenska primjena:

Zavedos, u razrijeđenoj otopini, se primjenjuje isključivo intravenski.

Mora se primjenjivati polagano tijekom 5-10 minuta putem sustava intravenske infuzije s 0,9% natrijevim kloridom. Primjena injekcije na direktan potisak se ne preporučuje zbog rizika od ekstravazacije do koje može doći čak i kod adekvatne aspiracije krvi putem igle. Vidjeti dio 4.4.

Prolivena ili otopina koja je iscurila, čisti se razrijeđenom otopinom natrijevog hipoklorita (1% aktivnog klora), prvo nanošenjem otopine, a zatim vode.

Sav pribor korišten za čišćenje mora se uništiti na prethodno opisan način. U slučaju kontakta lijeka s kožom ili očima potrebno je odmah to mjesto isprati većim količinama vode ili otopinom natrijevog bikarbonata te osigurati medicinski nadzor.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-362248325

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19. listopada 1995./10. listopada 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. veljače 2023.