

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZAVEDOS 10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de idarubicină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase cu corpul alb-opac, capacul roșu-portocaliu opac, inscripționate radial pe capac cu „Idarubicin 10” cu cerneală neagră, conținând o pulbere portocalie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clorhidratul de idarubicină, folosit de obicei în scheme chimioterapice asociate, care includ și alte medicamente citotoxice, este indicat în:

- leucemia mieloblastică acută (non-limfocitară) (LMA) pentru inducerea remisiunii la pacienții cu leucemie mieloblastică acută netratată anterior, recidivată sau refractară, atunci când medicamentul nu poate fi administrat intravenos din motive medicale, psihologice sau sociale;
- cancer mamar avansat, în monoterapie, după eșecul chimioterapiei de primă alegere, care nu a inclus antraciline.

4.2 Doze și mod de administrare

ZAVEDOS 10 mg se administrează pe cale orală.

Doza se calculează de obicei, în funcție de suprafața corporală, dar trebuie să se ia în considerare statusul hematologic al pacientului, precum și dozele altor medicamente citotoxice, în cazul administrării în asociere.

Clorhidratul de idarubicină poate fi folosit atât în monoterapie, cât și în cadrul schemelor polichimioterapice ce cuprind și alte medicamente citotoxice.

Capsulele trebuie înghițite întregi cu puțină apă; nu trebuie supte, zdrobite sau mestecate. Se pot administra și în timpul unei mese ușoare. Înaintea administrării se va verifica integritatea capsulelor.

Adulți:

Leucemie acută non-limfocitară: schema recomandată în cadrul monoterapiei este de 30 mg/m² și zi, administrată pe cale orală, timp de trei zile; în cazul asocierii cu alte medicamente antileucemice, doza recomandată este de 15-30 mg/m² și zi, administrată pe cale orală, timp de trei zile.

Cancer mamar avansat: schema recomandată în cazul administrării în monoterapie este de 45 mg/m², oral, fie într-o singură zi, fie fracționat pe parcursul a trei zile consecutive; cura se repetă la fiecare 3-4 săptămâni în funcție de gradul de refacere hematologică. În cadrul regimurilor polichimioterapice se poate administra oral o doză de 35 mg/m².
Se recomandă ca doza maximă cumulativă să nu depășească 400 mg idarubicină/m².

Copii: eficacitatea și siguranța administrării idarubicinei la copii nu a fost stabilită.

La pacienții cu insuficiență hepatică și renală: reducerea dozelor trebuie luată în considerare la pacienții cu valori plasmatiche ale bilirubinei și/sau creatininei mai mari de 2 mg%. Clorhidratul de idarubicină nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală severă (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la idarubicină, alte antraciline și antracendione sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- insuficiență hepatică severă;
- insuficiență renală severă;
- insuficiență cardiacă severă, infarct miocardic recent, aritmii severe;
- mielosupresie persistentă;
- sarcină și alăptare;
- tratament anterior cu doze cumulative maxime de idarubicină și/sau alte antraciline și antracendione (vezi pct. 4.4);
- alăptarea trebuie oprită în timpul terapiei cu idarubicină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ZAVEDOS 10 mg este destinat utilizării sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în folosirea chimioterapiei citostatice. Aceasta garantează că tratamentul complicațiilor severe ale bolii și/sau ale tratamentului acesteia (de exemplu, hemoragie, infecții) poate fi efectuat imediat și eficient. Este necesar să existe la dispoziție secții dotate cu laborator și echipamente de susținere adecvate, atât pentru monitorizarea toleranței la medicament, cât și pentru protejarea și susținerea unui pacient imunocompromis prin fenomene de toxicitate post-medicamentoasă. Trebuie să existe posibilități de tratament rapid și eficient al unei afecțiuni hemoragice și/sau al unor infecții severe. Având un efect citotoxic puternic, dacă pulberea din capsule vine în contact cu ochii, pielea sau mucoasele, acestea trebuie spălate imediat cu apă.

Înainte de începerea tratamentului cu ZAVEDOS 10 mg starea pacienților trebuie să fie ameliorată după eventualele tratamente citostatice anterioare (vindecarea stomatitei, neutropeniei, trombocitopeniei și a infecțiilor generalizate).

Este necesară o monitorizare hematologică atentă, pe linie granulocitară, eritrocitară și plachetară în timpul tratamentului cu ZAVEDOS 10 mg, datorită efectului puternic mielosupresor. Similar oricărui medicament citostatic, mielosupresia severă survine la doze terapeutice de idarubicină. Medicamentul nu trebuie administrat la pacienții cu mielosupresie preexistentă, indusă de chimioterapia sau radioterapia anterioare, decât dacă beneficiile astfel obținute depășesc riscurile.

Funcție cardiacă. Cardiotoxicitatea este un risc al tratamentului cu antraciline care poate fi manifestat prin evenimente precoce (acute) sau tardive (întârziate).

Evenimente imediate (acute). Cardiotoxicitatea imediată a idarubicinei se manifestă, în principal, ca tahicardie sinusală și/sau anomalii electrocardiografice (ECG), cum sunt modificări nespecifice de segment ST și undă T. Au mai fost semnalate tahiaritmii, inclusiv contracții ventriculare premature și tahicardie ventriculară, bradicardie, precum și bloc atrioventricular și de ramură. Aceste efecte nu anticipează, de obicei, dezvoltarea ulterioară a cardiotoxicității tardive, au rar importanță clinică și, în general, nu reprezintă un motiv pentru întreruperea tratamentului cu idarubicină.

Evenimente tardive (întârziate). Cardiotoxicitatea întârziată apare, de obicei, tardiv pe parcursul terapiei sau în 2-3 luni de la încheierea acesteia, dar au fost semnalate și reacții tardive apărute după câteva luni până la ani de la terminarea tratamentului. Cardiomiopatia tardivă se manifestă prin fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) redusă și/sau semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă (ICC), cum sunt dispneea, edemul pulmonar, edemul specific, cardiomegalia și hepatomegalia, oliguria, ascita, pleurezia și ritmul de galop. Au fost semnalate și reacții subacute, cum sunt pericardita/miocardita. ICC cu potențial letal este cea mai severă formă de cardiomiopatie indusă de antraciline și reprezintă toxicitatea cumulativă care limitează doza medicamentului.

Nu a fost definită o limită de doză cumulativă pentru idarubicină. Cu toate acestea, cardiomiopatia legată de idarubicină a fost raportată la 5% dintre pacienții cărora li s-au administrat intravenos doze cumulative totale de 150-290 mg/m². Datele disponibile privind pacienții care au primit idarubicină pe cale orală în doze cumulative de până la 400 mg/m² evidențiază o probabilitate scăzută de cardiotoxicitate.

Funcția cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienților să li se administreze idarubicină și trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a scădea la minim riscul de inducere a disfuncției cardiace severe. Riscul poate fi redus prin monitorizarea regulată a FEVS în cursul terapiei, cu întreruperea promptă a idarubicinei la primul semn de disfuncție. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcției cardiace (evaluarea FEVS) este arteriografia cu achiziție multiplă (MUGA) sau ecocardiografia (ECHO). Este recomandată o evaluare inițială cu o ECG și o MUGA, sau ECHO, în special la pacienții cu factori de risc pentru cardiotoxicitate crescută. Trebuie efectuate MUGA sau ECHO repetate pentru determinarea FEVS, în special la doze cumulative de antracicină mai mari. Tehnica utilizată pentru evaluare trebuie să fie aceeași pe tot parcursul urmăririi.

Factorii de risc pentru cardiotoxicitate includ boala cardiovasculară activă sau latentă, radioterapia anterioară sau concomitentă pe mediastin/aria precordială, tratament anterior cu alte antraciline sau antracendione și utilizarea concomitentă a unor medicamente care inhibă contractilitatea inimii sau a medicamentelor cardiotoxice (de exemplu, trastuzumab). Nu se recomandă administrarea antracicinelor, incluzând idarubicina, în asociere cu alte medicamente cardiotoxice, cu excepția cazului în care funcția cardiacă a pacientului este monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.5). Pacienții care primesc antraciline după întreruperea tratamentului cu alte medicamente cardiotoxice, în special a celor cu timp de înjumătățire mare, cum ar fi trastuzumab, pot prezenta, de asemenea, un risc crescut de apariție a cardiotoxicității. Timpul de înjumătățire raportat pentru trastuzumab este variabil. Trastuzumab poate persista în circulație până la 7 luni. Prin urmare, atunci când este posibil, medicii trebuie să evite tratamentul cu antraciline pe o perioadă de până la 7 luni după încetarea tratamentului cu trastuzumab. Dacă sunt utilizate antracilinele înainte de acest moment, se recomandă monitorizarea atentă a funcției inimii.

Monitorizarea funcției cardiace trebuie să fie deosebit de strictă la pacienții cărora li se administrează doze cumulative mari și la cei cu factori de risc. Cu toate acestea, cardiotoxicitatea la idarubicină se poate produce la doze cumulative mai mici, independent de prezența sau absența factorilor de risc cardiaci.

Copiii și sugarii pot avea o sensibilitate mai mare pentru toxicitatea cardiacă indusă de antraciline și trebuie efectuată evaluarea periodică pe termen lung a funcției cardiace.

Este posibil ca toxicitatea idarubicinei și a altor antraciline și antracendione să fie aditivă.

Toxicitate hematologică. Idarubicina este un inhibitor puternic al măduvei osoase. La toți pacienții cărora li se administrează doze terapeutice din acest medicament va apărea mielosupresie severă. Statusul hematologic trebuie evaluat înainte și în timpul fiecărui ciclu terapeutic cu idarubicină, inclusiv număratoarea diferențială a celulelor albe sanguine. Manifestarea predominantă a toxicității hematologice a idarubicinei este leucopenia reversibilă și/sau granulocitopenia (neutropenia) dependentă de doză și este cea mai frecventă toxicitate limitantă a dozei pentru acest medicament. Leucopenia și neutropenia sunt, de obicei, severe; de asemenea, anemia și trombocitopenia pot să apară. De obicei, numărul neutrofilelor și trombocitelor atinge cea mai scăzută valoare la 10 până la

14 zile după administrarea medicamentului; cu toate acestea, numărul de celule revine, în general, la valori normale, în timpul celei de-a treia săptămâni. În timpul fazei de mielosupresie severă, au fost raportate decese datorate infecțiilor și/sau hemoragiilor. Consecințele clinice ale mielosupresiei severe includ febră, infecții, sepsis/septicemie, șoc septic, hemoragie, hipoxie tisulară sau deces. Dacă apare neutropenia febrilă este recomandat tratamentul cu un antibiotic intravenos.

Leucemie secundară. La pacienții cărora li s-au administrat antraciclina, inclusiv idarubicină, a fost raportată leucemie secundară, cu sau fără faza preleucemică. Leucemia secundară este mult mai frecventă când aceste medicamente sunt administrate în asociere cu medicamente antineoplazice care afectează ADN-ul, când pacienților li s-a administrat tratament anterior intensiv cu medicamente citotoxice sau când dozele de antraciclina au fost mărite. Aceste tipuri de leucemii pot avea o latență de apariție de 1 până la 3 ani.

Toxicitate gastro-intestinală. Idarubicina este emetogenă. Mucozita (în principal stomatită, mai puțin frecvent esofagită), apare, în general, imediat după administrarea medicamentului și, dacă este severă, poate evolua în câteva zile până la ulcerarea mucoasei. La cei mai mulți pacienți acest eveniment advers dispune până în a treia săptămână de terapie. Ocazional, la pacienții cărora li s-a administrat idarubicină pe cale orală și care au avut leucemie acută sau antecedente de alte patologii sau li s-au administrat medicamente cunoscute pentru complicațiile gastro-intestinale, au fost observate episoade de evenimente gastro-intestinale grave (cum sunt perforația sau hemoragia). La pacienții cu boală gastro-intestinală activă cu creșterea riscului de hemoragie și/sau perforație, medicul trebuie să evalueze beneficiul administrării terapiei cu idarubicină comparativ cu riscul implicat.

Funcție hepatică și/sau renală. La pacienții cu insuficiență severă hepatică sau renală este necesară ajustarea dozelor, întrucât alterările funcției hepatice și/sau renale pot afecta distribuția idarubicinei. Funcția acestor organe trebuie evaluată cu ajutorul testelor clinice de laborator convenționale (utilizând drept indicatori bilirubina și creatinina plasmatică), înainte și în timpul tratamentului. În câteva studii clinice de faza III, tratamentul a fost contraindicat dacă valorile plasmatiche ale bilirubinei și/sau creatininei au depășit 2 mg%. În cazul altor antraciclina se utilizează, în general, reducerea cu 50% a dozei atunci când valorile plasmatiche ale bilirubinei sunt între 1,2-2 mg% (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu ZAVEDOS 10 mg necesită atât o supraveghere clinică atentă a pacientului, cât și monitorizarea parametrilor de laborator. Înainte de inițierea tratamentului, trebuie să se ia măsurile adecvate pentru controlarea oricărei infecții sistemice. În leucemia acută limfocitară, pacienților cu vârsta peste 55 ani trebuie să li se administreze un tratament eficient de susținere în cursul perioadei aplastice.

Sindrom de liză tumorală. Idarubicina poate induce hiperuricemie datorită catabolizării crescute a purinelor care însoțește liza rapidă indusă de medicament a celulelor neoplazice („sindrom de liză tumorală”). Valorile plasmatiche ale acidului uric, potasiului, calciului, fosfatului și creatininei trebuie evaluate după tratamentul inițial. Hidratarea, alcalinizarea urinei și profilaxia cu alopurinol pentru prevenirea hiperuricemiei pot reduce complicațiile posibile ale sindromului de liză tumorală. Clorhidratul de idarubicină poate colora urina în roșu timp de 1-2 zile după administrare, fiind necesară avertizarea pacienților.

Efecte imunosupresoare/creștere a sensibilității la infecții. La pacienții imunocompromiși, administrarea vaccinurilor vii sau a vaccinurilor vii atenuate (precum cel pentru febra galbenă) poate determina infecții serioase sau letale, ca urmare a administrării medicamentelor chimioterapeutice, inclusiv idarubicina. Vaccinarea cu vaccinuri vii trebuie evitată la pacienții care primesc idarubicină. Pot fi administrate vaccinuri cu bacterii/virusuri omorâte sau inactivate; cu toate acestea, răspunsul imun la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

Sistemul reproducător. Idarubicina poate provoca genotoxicitate. Pacienții de sex masculin și feminin tratați cu clorhidrat de idarubicină sunt sfătuiți să adopte măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și o perioadă după tratament. Bărbații tratați cu clorhidrat de idarubicină sunt sfătuiți, dacă este cazul și dacă există disponibilitate, să solicite consiliere despre prezervarea spermei, datorită posibilității de infertilitate ireversibilă

provocată de tratament (vezi pct. 4.6). Pacienții care doresc să aibă copii după încheierea tratamentului trebuie să fie sfătuiți să discute mai întâi cu specialistul potrivit.

Altele

Medicamentul poate provoca o colorare în roșu a urinei pentru 1-2 zile după administrare și pacienții trebuie să fie informați cu privire la acest fapt.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Idarubicina fiind un mielosupresor puternic, schemele chimioterapice asociate care conțin și alte medicamente cu acțiune similară pot duce la o toxicitate aditivă, mai ales în privința reacțiilor medulare/hematologice și gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Utilizarea idarubicinei în chimioterapie asociată cu alte medicamente cu potențial cardiotoxic, precum și utilizarea concomitentă a altor compuși activi la nivel cardiac (de exemplu beta blocante) necesită monitorizarea atentă a funcției cardiace pe parcursul tratamentului, datorită cumulării efectelor toxice cardiace. Este posibil ca toxicitatea cardiacă a idarubicinei și a altor antraciline și antracendione să fie aditivă. Modificările funcției hepatice sau renale induse de terapii concomitente pot afecta metabolizarea, farmacocinetica și eficacitatea terapeutică și/sau toxicitatea idarubicinei.

Radioterapia efectuată concomitent sau cu 2-3 săptămâni anterior tratamentului cu idarubicină determină un efect mielosupresor aditiv.

Alimentele nu par a reduce absorbția idarubicinei, astfel încât ZAVEDOS 10 mg poate fi luat împreună cu o masă ușoară.

Administrarea concomitentă a vaccinurilor vii atenuate (de exemplu, cel pentru febra galbenă) nu se recomandă, din cauza unui risc de boală sistemică cu potențial letal. Riscul este crescut la subiecții care sunt deja imunodeprimați din cauza afecțiunii lor de fond. Dacă este disponibil, trebuie administrat un vaccin inactivat.

La asocierea anticoagulantelor orale cu chimioterapie antineoplazică, se recomandă o frecvență crescută a monitorizării INR (raportul internațional normalizat), deoarece riscul unei interacțiuni nu poate fi exclus.

Ciclosporina A: Administrarea în asociere de ciclosporină A în calitate de chimiosensibilizator unic a crescut semnificativ ASC a idarubicinei (de 1,78 ori) și ASC a idarubicinol (de 2,46 ori) la pacienții cu leucemie acută. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută.

Poate fi necesară o ajustare a dozei la unii pacienți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina. Există date limitate provenite din utilizarea idarubicinei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Idarubicina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului. Pacientul trebuie informat despre pericolul potențial pentru făt.

Femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână gravide și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu idarubicină și timp de cel puțin 6,5 luni după ultima doză. Bărbații cu partener de sex feminin cu potențial fertil trebuie să fie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu idarubicină și timp de cel puțin 3,5 luni după ultima doză (vezi pct. 4.4).

Alăptarea. Nu se cunoaște dacă idarubicina sau metaboliții acesteia sunt excretați în laptele matern. Deoarece alte antraciline sunt excretate în laptele matern și datorită potențialului idarubicinei pentru reacții adverse grave la sugari, femeile trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu idarubicină și timp de cel puțin 14 zile după ultima doză.

Fertilitatea. Idarubicina poate determina modificări cromozomiale ale spermatozoizilor umani. De aceea, bărbații care urmează tratament cu idarubicină trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente timp de cel puțin 3,5 luni după ultima doză (vezi pct. 4.4). Atât bărbații, cât și femeile trebuie să solicite recomandări privind prezervarea fertilității înainte de tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectele idarubicinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu au fost evaluate sistematic.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu idarubicină (vezi și pct. 4.4), cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Foarte frecvente: Infecții

Frecvente: Sepsis/septicemie

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Mai puțin frecvente: Leucemie secundară (leucemie acută mieloidă și sindrom mielodisplazic)-

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie

Cu frecvență necunoscută: Pancitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Anafilaxie

Tulburări endocrine

Foarte frecvente: Anorexie

Mai puțin frecvente: Deshidratare

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hiperuricemie

Cu frecvență necunoscută: Sindrom de liză tumorală

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Hemoragii cerebrale

Tulburări cardiace

Frecvente: Insuficiență cardiacă congestivă, bradicardie, tahicardie sinusală, tahiaritmii, reducerea asimptomatică a fracției de ejeție a ventriculului stâng, cardiomiopatii**

Mai puțin frecvente: Infarct miocardic, anomalii ECG*

Foarte rare: Pericardită, miocardită, bloc atrioventricular și bloc de ramură

Tulburări vasculare

Frecvente: Hemoragie, flebită, tromboflebită,

Mai puțin frecvente: Șoc

Foarte rare: Tromboembolism, bufeuri

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Greață, vărsături, mucozită/stomatită, diaree, durere abdominală sau senzație de arsură, eroziuni/ulcerații

Frecvente: Hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal, durere de burtă

Mai puțin frecvente: Esofagită, colită† (incluzând enterocolită severă/enterocolită neutropenică cu perforare)

Foarte rare: Eroziuni sau ulceratii gastrice

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice și bilirubinei

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Alopecie

Frecvente: Erupție cutanată tranzitorie/prurit și hipersensibilitate a tegumentelor iradiate („reacție de iradiere de rebound”)‡

Mai puțin frecvente: Urticarie, hiperpigmentare a tegumentelor și unghiilor, celulită§, necroză tisulară

Foarte rare: Eritem acral

Cu frecvență necunoscută: Toxicitate locală, modificări cutanate

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte frecvente: Colorarea în roșu a urinei timp de 1-2 zile după administrare

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Febră, cefalee, frisoane

* Modificări nespecifice ale segmentului ST

** Vezi pct. 4.4 pentru semne și simptome asociate

† Inclusiv enterocolită severă/enterocolită neutropenică cu perforație

‡ „Reacția de iradiere de rebound”

§ Acest eveniment poate fi sever

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sistemul hematopoietic

Mielosupresia pronunțată este cea mai severă reacție adversă a tratamentului cu idarubicină. Totuși, aceasta este necesară pentru eradicarea celulelor leucemice (vezi pct. 4.4).

Cardiotoxicitate

ICC este cea mai severă formă de cardiomiopatie indusă de antraciline și reprezintă toxicitatea cumulativă a medicamentului care limitează doza (vezi pct. 4.4).

Gastrointestinale

Stomatită și în cazuri severe ulceratia mucoasei, deshidratare provocată de vărsături severe și diaree; risc de perforație a colonului etc.

Alte reacții adverse: hiperuricemia

Prevenirea simptomelor prin hidratare, alcalinizarea urinei și profilaxia cu alopurinol pot minimiza complicațiile potențiale ale sindromului de liză tumorală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cazurile de supradozaj raportate la administrarea de **ZAVEDOS 10 mg** sunt foarte rare. Ambalajul în doză unică este astfel conceput pentru a reduce la minimum riscul de supradozaj.

Simptomele supradozajului cu idarubicină includ, în special, fenomene de toxicitate miocardică acută, în interval de 24 ore și mielosupresie severă în interval de 1-2 săptămâni. Pacientul trebuie ținut sub observație, fiind posibilă apariția de hemoragii digestive și leziuni severe ale mucoaselor.

Nu există antidot specific. Trebuie efectuat cât mai curând posibil lavajul gastric. Tratamentul constă în măsuri suportive ale funcțiilor vitale și tratament simptomatic. Sunt necesare transfuzii de sânge și izolarea pacientului.

Insuficiența cardiacă congestivă poate apare la mai multe luni după un episod de supradozaj, astfel încât pacienții trebuie atent monitorizați pentru a depista primele semne de insuficiență cardiacă și pentru a institui tratament corespunzător cât mai precoce.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: **agenți antineoplazici și imunomodulatori, agenți antineoplazici**, antibiotice citotoxice și substanțe înrudite, **antraciline și substanțe înrudite**, idarubicin, codul ATC: L01DB06

Idarubicina face parte din grupa antraciclinelor, antibiotice antitumorale, fiind un derivat sintetic al daunorubicinei.

Idarubicina este un agent antimitotic și citotoxic ce determină alterări ale ADN-ului prin procese de intercalare, prin chelarea ionilor metalici de fier și cupru sau prin generarea radicalilor liberi. Inhibă topoizomeraza II, permițând realizarea rupturii dublu catenare determinată de această enzimă, împiedicând totodată reatașarea porțiunilor desprinse, cu efect inhibitor asupra sintezei acizilor nucleici.

S-a demonstrat că idarubicina are o activitate mai crescută comparativ cu daunorubicina și este eficientă în leucemii și limfoame, atât în administrare i.v., cât și orală.

Rezistența apare prin modificări dobândite ale membranelor celulare, care produc scăderea concentrației intracelulare a medicamentului, ca urmare a accelerării efluxului antraciclinelor din celule, cât și prin mecanisme dependente de glicoproteina P, sintetizată în cantități crescute ca urmare a amplificării genice și prin mecanisme dependente de fenotipul MDR (multi drug resistance) cu creșterea activității glutatation peroxidazei și scăderea activității topoizomerazei II.

Studiile *in vitro* pe celule umane și murine rezistente la antraciclină au demonstrat un grad mai redus de rezistență încrucișată pentru idarubicină în comparație cu doxorubicina și daunorubicina.

Principalul metabolit, idarubicinol, s-a demonstrat a avea activitate antitumorală atât *in vitro*, cât și *in vivo*, dar este mai puțin cardiotoxic. La șobolan, idarubicinolul administrat în aceleași doze ca și idarubicina, este în mod evident mai puțin cardiotoxic decât aceasta.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală la pacienții cu funcție renală și hepatică normală, idarubicina este rapid absorbită, cu un timp de atingere a concentrației plasmatiche maxime de 2-4 ore; este eliminată din circulația sistemică cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare între 10-35 ore și este extensiv metabolizată într-un derivat activ, idarubicinolul, care este eliminat mai lent, având un timp de înjumătățire plasmatică între 33-60 ore. Medicamentul este în majoritate eliminat prin excreție biliară, în principal sub formă de idarubicinol, excreția urinară reprezentând 1-2% din doză sub formă nemodificată și până la 4,6% ca idarubicinol. Nu traversează bariera hematoencefalică.

La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă scăderea dozei.

S-a arătat că valorile medii ale biodisponibilității absolute variază între 18 și 39% (valorile individuale observate în studii au fost cuprinse între 3 și 77%), în timp ce valorile medii calculate pe baza datelor referitoare la metabolitul activ, idarubicinolul, sunt mai mari (29-58%; valori extreme 12-153%).

Alimentele nu influențează absorbția idarubicinei, astfel încât capsulele pot fi administrate în timpul unei mese ușoare.

Studiile privind concentrațiile intracelulare (elementele figurate ale sângelui și celulele măduvei osoase) ale medicamentului la pacienții leucemici au arătat că preluarea este rapidă, aproape concomitent cu apariția medicamentului în plasmă. Concentrațiile idarubicinei în celulele nucleate sangvine și medulare sunt de peste 200 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice. Ratele de dispariție ale idarubicinei și idarubicinolului din plasmă și celule au fost comparabile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind potențialul mutagen și carcinogen au evidențiat faptul că idarubicina este genotoxică în majoritatea testelor *in vitro* și *in vivo* și are potențial carcinogen, ca majoritatea medicamentelor citotoxice.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri, au demonstrat faptul că idarubicina este embriotoxică și teratogenă la șobolani la doze de 1,2 mg/m² și zi, i.v. și este embriotoxică, dar nu și teratogenă la iepuri la doze de 2,4 mg/m² și zi, i.v. fără efecte toxice la mame.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Celuloză microcristalină
Stearat de palmitogliceril

Capacul capsulei:

Oxid roșu de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Corpul capsulei:

Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Cerneală de inscripționare:

Shellac
Oxid **negru** de fer (E 172)
Propilen glicol
Soluție concentrată de amoniu
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună ce conține o capsulă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11180/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.