

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZAVEDOS 5 mg pulbere pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține clorhidrat de idarubicină 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere de culoare cărămizie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Idarubicina este un medicament antimitotic și citotoxic, utilizat, de obicei, în scheme chimioterapice asociate, care includ și alte medicamente citotoxice, fiind indicată în următoarele tipuri de cancer:

#### Adulți

- Leucemia acută non-limfoblastică [LANL, cunoscută și sub denumirea de leucemie mieloblastică acută (LMA)], ca terapie de linia întâi pentru inducerea remisiunii sau pentru inducerea remisiunii la pacienții cu leucemie recidivată sau refractară.
- Tratament de linia a doua în leucemie acută limfocitară (LAL).

#### Copii și adolescenți

- Tratament de primă linie în leucemia acută non-limfoblastică (LANL), în asociere cu citarabină, pentru inducerea remisiunii.
- Tratament de linia a doua în leucemia limfoblastică acută (LLA).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

ZAVEDOS 5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează sub formă de soluție reconstituită numai pe cale intravenoasă (vezi pct. 6.6). Administrarea trebuie să se facă lent, pe parcursul a 5 până la 10 minute, prin perfuzie intravenoasă în clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5%, prin intermediul tubului cu o curgere liberă. Nu este recomandată injectarea directă datorită riscului de extravazare, care poate apărea chiar și în prezența întoarcerii adecvate de sânge la aspirare în ac (vezi pct. 4.4).

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală.

### **Leucemie acută non-limfoblastică (LANL/LMA)**

#### Adulți:

Schema recomandată este de 12 mg/m<sup>2</sup> și zi, administrată intravenos, timp de 3 zile, în cazul asocierii cu alte medicamente antileucemice (citarabină).

Idarubicina mai poate fi administrată în monoterapie sau asociată cu alte medicamente antitumorale, în doză de 8 mg/m<sup>2</sup> și zi, timp de 5 zile.

#### Copii și adolescenți:

10-12 mg/m<sup>2</sup> i.v. zilnic, timp de 3 zile, administrată intravenos lent, în asociere cu citarabină.

NOTĂ: Acestea sunt instrucțiuni orientative. Pentru dozele exacte, consultați protocoalele individuale.

### **Leucemie acută limfocitară (LAL)**

#### Adulți:

Schema recomandată în cadrul monoterapiei este de 12 mg/m<sup>2</sup> și zi, administrată intravenos, timp de trei zile.

#### Copii:

Schema recomandată în cadrul monoterapiei este de 10 mg/m<sup>2</sup> și zi, administrată intravenos, timp de trei zile.

NOTĂ: Acestea sunt instrucțiuni orientative. Pentru dozele exacte, consultați protocoalele individuale.

Totuși, aceste regimuri de doze trebuie să ia în considerare statusul hematologic al pacientului, precum și dozele altor medicamente citotoxice, în cazul administrării în asociere.

### **Ajustarea dozelor**

**Disfuncție hepatică și renală:** Deși pe baza datelor disponibile limitate nu se pot face recomandări speciale de dozaj la pacienții cu disfuncție hepatică și/sau renală, trebuie luată în considerare reducerea dozelor la pacienții cu valori plasmaticice ale bilirubinei și/sau creatininei mai mari de 2 mg% (vezi pct. 4.4).

Idarubicina nu trebuie administrată la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală severă (vezi pct. 4.3).

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare**

ZAVEDOS 5 mg pulbere pentru soluție injectabilă este destinat numai administrării intravenoase sub supravegherea unor medici de specialitate cu experiență în utilizarea 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.

Înainte de începerea tratamentului cu ZAVEDOS 5 mg pulbere pentru soluție injectabilă starea pacienților trebuie să fie ameliorată după eventualele tratamente citostatice anterioare (vindecarea stomatitei, neutropeniei, trombocitopeniei și a infecțiilor generalizate).

**Funcție cardiacă.** Cardiotoxicitatea este un risc al tratamentului cu antracicline 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 antracicline 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/m<sup>2</sup>. Datele disponibile privind pacienții care au primit idarubicină pe cale orală în doze cumulative de până la 400 mg/m<sup>2</sup> 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 antraciclină 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 antracicline sau antracendione și utilizarea concomitentă a unor medicamente care inhibă contractilitatea inimii sau a medicamentelor cardiotoxice (de exemplu, trastuzumab). Nu se recomandă administrarea antraciclinelor, 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 antracicline 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 antracicline pe o perioadă de până la 7 luni după încetarea tratamentului cu trastuzumab. Dacă sunt utilizate antraciclinele 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 antraciline, 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 antraciline 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 ulceratii ale mucoasei. La cei mai mulți pacienți acest eveniment advers dispare 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.** Întrucât alterarea funcției hepatice și/sau renale poate afecta distribuția idarubicinei, se recomandă evaluarea funcției hepatice și renale prin teste de laborator clinice convenționale (utilizând ca indicatori bilirubina serică și creatinina serică) înainte începerii și pe toată durata tratamentului. În mai multe studii clinice de fază III, tratamentul a fost contraindicat dacă nivelurile serice de bilirubină și/sau creatinină au depășit 2,0 mg%. În general, în cazul altor antraciline, se practică o reducere cu 50% a dozei dacă nivelurile de bilirubină se găsesc în intervalul 1,2 – 2,0 mg% (vezi pct. 4.2).

**Efecte la locul injectării.** Injectarea într-un vas mic sau administrările repetate în aceeași venă pot determina apariția sclerozei venoase. Respectarea procedurilor recomandate de administrare reduce la minimum riscul flebitei/tromboflebitei la locul injectării (vezi pct. 4.2).

**Extravazare.** Extravazarea idarubicinei în timpul injectării intravenoase poate determina durere locală, leziuni tisulare severe (veziculare, celulită severă) și necroză tisulară. În cazul apariției semnelor sau simptomelor de extravazare pe durata administrării intravenoase a idarubicinei, perfuzia trebuie întreruptă imediat.

În cazuri de extravazare, poate fi utilizat dexrazoxane pentru a preveni sau a reduce leziunea tisulară.

**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.

**Efecte imunosupresoare/cresștere 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 cărora li s-a administrat 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.** Similar altor medicamente citotoxice, au fost semnalate cazuri de fenomene tromboflebitice și tromboembolice, inclusiv embolism pulmonar la utilizarea idarubicinei. 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, în special privind efectele medulare/hematologice și gastro-intestinale (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.

Modificările funcției hepatice sau renale induse de terapii concomitente pot afecta metabolizarea, farmacocinetica și eficacitatea terapeutică și/sau toxicitatea idarubicinei (vezi pct. 4.4).

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

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. Pacienta trebuie informată 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 parteneri 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 antracicline 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 spermatozoidelor 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:* Tromboembolie, 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 la nivelul părții inferioare a abdomenului

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

*Foarte rare:* Eroziuni sau ulcerații gastrice

### *Tulburări hepatobiliare:*

*Frecvente:* Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice și bilirubinei

### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

*Foarte frecvente:* Alopecie

*Frecvente:* Erupecie 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 antraciclina și reprezintă toxicitatea cumulativă a medicamentului care limitează doza (vezi pct. 4.4).

### *Gastrointestinale*

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

### *La nivelul locului de administrare*

Flebită/tromboflebită și măsurile de prevenție discutate la pct. 4.2; infiltratele paravenoase neintenționate pot provoca durere, celulită severă și necroză tisulară.

### *Alte reacții adverse: hiperuricemia*

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

### Copii și adolescenți

Reacțiile adverse sunt similare la adulți, copii și adolescenți, cu excepția unei susceptibilități mai mari a copiilor la cardiotoxicitatea indusă de antraciline (vezi pct. 4.4).

### 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](mailto:adr@anm.ro)

website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Doze foarte mari de idarubicină pot determina fenomene de toxicitate miocardică acută, în interval de 24 ore și mielosupresie severă în interval de 1-2 săptămâni. A fost observată insuficiență cardiacă tardivă până la câteva luni după administrarea unei supradoze de antraciline.

Pacientul trebuie ținut sub observație, fiind posibilă apariția de hemoragii digestive și leziuni severe ale mucoaselor.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Idarubicina este un analog al daunorubicinei care determină alterarea ADN-ului prin procese de intercalare, exercitând un efect inhibitor asupra sintezei acizilor nucleici și interferează cu activitatea enzimei topoizomerază II. Absența grupării metoxi în poziția 4 a structurii de antracilină conferă compusului un caracter puternic lipofil, determinând o rată mai mare de preluare celulară comparativ cu doxorubicina și daunorubicina.

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.

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

Studii la animale privind cardiotoxicitatea au indicat faptul că idarubicina are în indice terapeutic mai mare comparativ cu daunorubicina și doxorubicina.

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



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

La adulți, după administrarea orală a 10 până la 60 mg/m<sup>2</sup> idarubicină, idarubicina a fost rapid absorbită cu atingerea unei concentrații plasmatiche maxime de 4-12,65 ng/ml în 1 până la 4 ore de la administrare. Timpul de înjumătățire terminal a fost de 12,7±6,0 ore (mediu±DS). După administrarea intravenoasă a idarubicinei la adulți, timpul de înjumătățire terminal a fost de 13,9±5,9 ore, asemănător cu cel observat după administrarea orală.

După administrarea intravenoasă la pacienți cu funcție renală și hepatică normale, idarubicina este eliminată din circulația sistemică (timpul de înjumătățire plasmatică variind între 11-25 h) și este transformată masiv într-un metabolit activ, idarubicinol, care este eliminat lent, cu un timp de înjumătățire plasmatică între 41-69 h. Medicamentul este în majoritate eliminat prin excreție biliară, în principal, sub formă de idarubicinol. La pacienții cu afecțiune hepatică se recomandă reducerea dozelor.

Studiile privind concentrațiile intracelulare (elementele figurate ale sângelui și celulele măduvei osoase) ale medicamentului la pacienții cu leucemie au arătat că concentrațiile celulare de vârf ale idarubicinei se ating la câteva minute după administrare. Concentrațiile de idarubicină și idarubicinol din celulele nucleate sanguine și medulare sunt de peste 100 ori mai mari decât cele plasmatiche. Rata de dispariție a idarubicinei din plasmă și celule a fost comparabilă cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 15 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al idarubicinolului din celule a fost de aproximativ 72 ore.

### Grupe speciale de pacienți

**Insuficiență hepatică și renală.** Proprietățile farmacocinetice ale idarubicinei la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau insuficiență renală nu au fost pe deplin evaluate. Este de așteptat ca la pacienții cu disfuncție hepatică moderată sau severă, metabolizarea idarubicinei să fie afectată putând conduce la concentrații plasmatiche mai mari de medicament. Distribuția idarubicinei poate fi, de asemenea, afectată de insuficiența renală. Prin urmare, o reducere a dozei ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4), idarubicina fiind contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau insuficiență renală (vezi pct. 4.3).

**Copii și adolescenți.** Determinări farmacocinetice la 7 pacienți pediatrici cărora li s-a administrat intravenos idarubicină în doze cuprinse între 15 și 40 mg/m<sup>2</sup> în 3 zile de tratament au evidențiat un timp de înjumătățire mediu de 8,5 ore (interval: 3,6 – 26,4 ore). Metabolitul activ, idarubicinol, s-a acumulat în timpul celor 3 zile de tratament, având un timp de înjumătățire mediu de 43,7 ore (interval: 27,8-131 ore). Într-un studiu separat, determinările de farmacocinetică la 15 pacienți copii și adolescenți la care s-a administrat idarubicină oral în doze cuprinse între 30 și 50 mg/m<sup>2</sup> în decursul a 3 zile de tratament, concentrația plasmatică maximă de idarubicină a fost de 10,6 ng/ml (interval cuprins între 2,7-16,7 ng/ml în doză de 40 mg/m<sup>2</sup>). Timpul de înjumătățire terminal median al idarubicinei a fost de 9,2 ore (interval: 6,4-25,5 ore). După cele 3 zile de tratament s-a observat o acumulare semnificativă de idarubicinol. La copii și adolescenți, valoarea timpului de înjumătățire terminal al idarubicinei după administrarea i.v. a fost comparabil cu cel observat după administrarea intravenoasă.

Deoarece C<sub>max</sub> al idarubicinei este similar la copii, adolescenți și adulți după administrarea orală, cinetica absorbției nu pare să fie diferită la adulți față de copii și adolescenți.

Atât după administrarea orală, cât și după cea i.v., valorile timpilor de înjumătățire de eliminare ale idarubicinei la copii și adolescenți sunt diferite de cele observate la adulți.

Valorile clearance-ului complet din organism al idarubicinei raportate la adulți de 30-107,9 l/oră/m<sup>2</sup> sunt mai mari decât valorile de 18-33 l/oră/m<sup>2</sup> raportate la copii și adolescenți. Deși idarubicina are un volum foarte mare de distribuție atât la adulți, cât și la copii și adolescenți, sugerând faptul că mare parte din medicament este legat de țesuturi, timpul de înjumătățire de eliminare mai scurt și clearance-

ul complet din organism mai mic nu sunt în întregime explicate de volumul de distribuție aparent mai mic la copii și adolescenți în comparație cu cel de la adulți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Majoritatea studiilor *in vitro* și *in vivo* desfășurate au evidențiat faptul că idarubicina este genotoxică. Idarubicina administrată intravenos s-a demonstrat a fi carcinogenă, toxică asupra organelor de reproducere și embriotoxică și teratogenică la șobolan. Nu s-au observat efecte notabile asupra mamelor sau descendenților la șobolan după administrarea intravenoasă în timpul perioadelor peri și post natale a unei doze de până la 0,2 mg/kg/zi. Nu se cunoaște dacă idarubicina se excretă în laptele matern.

Idarubicina administrată intravenos, asemănător altor medicamente citotoxice cu structură de antraciclină, a fost carcinogenă la șobolan. Un studiu local privind siguranța a arătat faptul că extravazarea medicamentului determină necroză tisulară.

DL<sub>50</sub> (valori medii) a idarubicinei administrată intravenos a fost 4,4 mg/kg la șoarece, 2,9 mg/kg la șobolan și aproximativ 1,0 mg/kg la câine. Sistemele-țintă principale, după administrarea unei doze unice au fost sistemul hemolimfopoietic și, în mod special la câine, tractul gastrointestinal.

Efectele toxice după administrare repetată a idarubicinei pe cale intravenoasă au fost investigate la șobolan și câine. Sistemele-țintă principale, după administrarea intravenoasă a idarubicinei la speciile de animale mai sus menționate, au fost sistemul hemolimfopoietic, tractul gastrointestinal, rinichii, ficatul și organele reproducătoare masculine și feminine.

În ceea ce privește inima, studiile subacute și de cardiotoxicitate au indicat faptul că idarubicina administrată intravenos a determinat cardiotoxicitate ușoară până la moderată numai la doze letale, în timp ce doxorubicina și daunorubicina au determinat o afectare evidentă a miocardului la doze neletale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză anhidră.

### **6.2 Incompatibilități**

Administrarea concomitentă în aceeași seringă cu alte medicamente trebuie evitată. Trebuie evitat contactul cu orice soluție cu pH alcalin, deoarece va duce la degradarea medicamentului. Idarubicina nu trebuie amestecată cu heparina, datorită incompatibilității chimice care poate conduce la precipitare.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 3 ani

Soluția reconstituită: A se utiliza imediat după preparare.

### **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 incoloră cu pulbere pentru soluție injectabilă.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

***Prepararea soluției și administrarea intravenoasă***

Idarubicina trebuie dizolvată în 5 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția rezultată este hipotonă și trebuie urmată procedura recomandată pentru administrare, descrisă mai jos.

### **Măsuri de protecție**

Datorită naturii toxice a acestei substanțe se fac următoarele recomandări:

- personalul trebuie instruit în privința tehnicii adecvate de reconstituire și manipulare;
- femeile gravide din personal nu trebuie să lucreze cu acest medicament;
- personalul care manevrează idarubicina trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție (ochelari, halate, precum și mănuși și măști de unică folosință);
- trebuie stabilită o anumită arie pentru reconstituire (preferabil sub un sistem cu curgere laminară); suprafața de lucru trebuie protejată cu hârtie absorbantă de unică folosință, cu fața posterioară plastifiată;
- toate instrumentele utilizate pentru reconstituire, administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie plasate în pungi pentru deșeurii cu risc crescut, pentru a fi incinerate la temperatură înaltă;
- vărsarea sau scurgerea trebuie tratate cu o soluție diluată de hipoclorit de sodiu (1% clor liber), preferabil prin absorbție, apoi cu apă;
- toate materialele pentru curățare trebuie înlăturate după cum s-a indicat anterior;
- contactul accidental cu pielea sau ochii trebuie tratat imediat prin spălare cu cantități mari de apă sau săpun și apă sau soluție de bicarbonat de sodiu și apoi trebuie consultat medicul;
- în cazul contactului cu ochiul (ochii), ridicăți pleopa (pleoapele) și clătiți ochiul (ochii) afectați cu cantități mari de apă, timp de cel puțin 15 minute, apoi consultați medicul;
- spălați-vă întotdeauna pe mâini după scoaterea mănușilor;
- se va arunca orice soluție neutilizată.

### **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**

11181/2018/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024

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