

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Idarubicin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 1 mg chlorowodoru idarubicyny.

Idarubicyny chlorowodorek 5 mg w fiolce 5 ml.

Idarubicyny chlorowodorek 10 mg w fiolce 10 ml.

Idarubicyny chlorowodorek 20 mg w fiolce 20 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór przezroczysty o barwie od czerwonej do pomarańczowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Idarubicin-Ebewe wskazany jest do leczenia **ostrej białaczki szpikowej** (ang. acute myeloid leukemia lub acute myelogenous leukemia – **AML**) u dorosłych; ten typ białaczki był uprzednio określany jako ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ang. non-lymphoblastic leukemia – ANLL), w celu wywołania remisji u pacjentów nieleczonych bądź pacjentów z nawrotami lub opornością na leczenie.

Produkt leczniczy Idarubicin-Ebewe jest wskazany do leczenia nawrotów **ostrej białaczki limfoblastycznej** (ang. acute lymphoblastic leukemia – **ALL**), jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych i dzieci.

Produkt leczniczy Idarubicin-Ebewe jest często stosowany w chemioterapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tylko do podawania dożylnego.

Nie nadaje się do podawania dokanałowego.

Dawkę ustala się na podstawie powierzchni ciała.

#### Dawkowanie

##### Ostra białaczka szpikowa (AML)

##### ***Dorośli***

- 12 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę dożylnie przez 3 dni w skojarzeniu z cytarabiną.

lub

- 8 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę dożylnie przez 5 dni w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii.

## Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

### ***Dorośli***

Sugerowana dawka u dorosłych wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę dożylnie przez 3 dni w odpowiednich schematach leczenia.

### ***Dzieci i młodzież***

10 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę dożylnie przez 3 dni, w odpowiednich schematach terapii skojarzonej.

W leczeniu skojarzonym przy ustalaniu schematów dawkowania należy brać pod uwagę wyniki badań krwi pacjenta i dawki innych leków cytotoksycznych.

U pacjentów, u których rozwinęło się ciężkie zapalenie błon śluzowych, należy opóźnić rozpoczęcie drugiego cyklu do czasu ustąpienia zapalenia. Zaleca się wtedy zmniejszenie dawki o 25%.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki całkowitej wynoszącej 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek:***

Dostosowanie dawkowania może być konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

## **Sposób podania**

### ***Podanie dożylne:***

Produkt leczniczy Idarubicin-Ebewe można podawać jedynie drogą dożylną.

Roztwór do infuzji można przygotować rozcieńczając produkt leczniczy Idarubicin-Ebewe 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Można również podawać odpowiednią objętość nierozcieńczonego produktu przez 5 do 10 minut w powolnej infuzji dożylnej przez zestaw umożliwiający swobodny przepływ 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Nie zaleca się bezpośredniego wstrzyknięcia ze względu na ryzyko wynaczynienia, które może wystąpić nawet w przypadku właściwego umieszczenia igły w żyłę, potwierdzonego powrotem krwi do igły, patrz punkt 4.4.

Instrukcja rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na idarubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, inne antracykliny lub antybiotyki z grupy antracenodionów.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Ciężka kardiomiopatia.
- Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego.
- Ciężka arytmia.
- Długotrwała mielosupresja.
- Wcześniejsze leczenie maksymalnymi skumulowanymi dawkami idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami oraz antybiotykami z grupy antracenodionów (patrz punkt 4.4).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Stosowanie w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### ***Informacje ogólne***

Idarubicynę należy podawać pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii lekami cytotoksycznymi.

Zapewni to natychmiastowe i skuteczne leczenie choroby i (lub) poważnych jej powikłań choroby (tj. krwotok, ciężkie zakażenia).

Ostre rodzaje działania toksycznego (zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i zakażenia ogólnoustrojowe), spowodowane wcześniejszym leczeniem preparatami cytotoksycznymi, powinny ustąpić przed rozpoczęciem podawania idarubicyny.

### ***Czynność serca***

Ryzyko leczenia antracyklinami obejmuje działania kardiotoksyczne, które mogą przejawiać się w postaci zaburzeń wczesnych (tj. ostrych) lub zaburzeń odległych (tj. występujących z opóźnieniem).

Objawy wczesne (ostre). Do wczesnych objawów działania kardiotoksycznego idarubicyny należą głównie częstoskurcz zatokowy i (lub) zmiany w zapisie EKG, takie jak niespecyficzne zmiany odcinka ST i załamka T. Zgłaszano przypadki tachyarytmii (w tym przedwczesne skurcze komorowe i częstoskurcz komorowy), bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego i bloku odnogi pęczka Hisa. Wymienione stany najczęściej nie prognozują rozwoju kardiotoksyczności opóźnionej, rzadko mają znaczenie kliniczne i najczęściej nie są przyczyną przerwania leczenia idarubicyną.

Objawy odległe (opóźnione). Kardiotoksyczność opóźniona występuje zwykle w końcowej fazie leczenia lub w ciągu 2 do 3 miesięcy od zakończenia leczenia, chociaż zgłaszano przypadki występujące kilka miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia objawia się zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction – LVEF) i (lub) przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zastoinowej niewydolności serca, np. dusznością, obrzękiem płuc, obrzękiem ortostatycznym, przerostem mięśnia sercowego, powiększeniem wątroby, skąpomoczem, wodobrzuszem, wysiękiem opłucnowym i rytmem cwałowym. Zgłaszano również występowanie objawów podostrych, takich jak zapalenie osierdzia lub zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywoływanej przez antracykliny i należy do grupy działań toksycznych ograniczających dawkę leku. Nie określono granic dawki skumulowanej dla idarubicyny podawanej dożylnie i doustnie. Jednak kardiomiopatię związaną z podawaniem idarubicyny zgłaszano u 5% pacjentów, którym podawano dożylnie dawkę skumulowaną od 150 do 290 mg/m<sup>2</sup> pc. Dostępne dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali doustnie całkowite dawki kumulacyjne do 400 mg/m<sup>2</sup> pc. wskazują na małe prawdopodobieństwo toksycznego działania na serce.

Czynność serca należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną i monitorować ją w trakcie leczenia w celu zmniejszenia ryzyka ciężkich zaburzeń czynności serca. Ryzyko można zmniejszyć przez regularne monitorowanie LVEF w trakcie leczenia i niezwłoczne przerwanie podawania idarubicyny po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Właściwymi ilościowymi metodami regularnej oceny czynności serca (pomiaru LVEF) jest wentrykulografia izotopowa (ang. multi-gated radionuclide angiography, MUGA) oraz echokardiografia (ECHO). Zaleca się wykonanie badania EKG oraz MUGA lub ECHO przed rozpoczęciem leczenia, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka nasilonej kardiotoksyczności. Pomiaru LVEF metodą MUGA lub ECHO należy powtórzyć, zwłaszcza u pacjentów leczonych dużymi skumulowanymi dawkami antracyklin. Do oceny LVEF należy stosować ten sam rodzaj badania w całym okresie obserwacji.

Czynnikami ryzyka kardiotoksyczności są m.in. aktywna lub zaleczona choroba układu krążenia, wcześniejsza lub trwająca radioterapia śródpiersia lub okolic serca, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami oraz jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które mogą hamować kurczliwość mięśnia sercowego lub działają kardiotoksycznie (np. trastuzumab). Antracyklin, w tym idarubicyny, nie należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu kardiotoksycznym, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana. U pacjentów otrzymujących antracykliny po zakończeniu leczenia innymi lekami o działaniu kardiotoksycznym, zwłaszcza o długim okresie półtrwania (takimi jak trastuzumab), może również wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28,5 dnia; lek może być obecny we krwi do 24 tygodni. Dlatego, jeśli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania leczenia opartego na podawaniu antracyklin do 24 tygodni po odstawieniu trastuzumabu. Jeśli

antracykliny stosowane są przed upływem tego okresu, zaleca się ściśle monitorowanie czynności serca.

Należy szczególnie uważnie monitorować czynność serca u pacjentów leczonych dużymi dawkami skumulowanymi i u pacjentów z czynnikami ryzyka.

Kardiotoksyczne działanie idarubicyny może jednak wystąpić po zastosowaniu mniejszych dawek skumulowanych, bez względu na obecność czynników ryzyka. Wydaje się, że niemowlęta i dzieci są bardziej wrażliwe na toksyczne działanie antracyklin na serce; należy przeprowadzać u nich długotrwałą, okresową kontrolę czynności serca. Istnieje prawdopodobieństwo, że toksyczne działanie idarubicyny i innych antracyklin lub antybiotyków z grupy antracenodionów podlega kumulacji.

### ***Toksyczność hematologiczna***

Idarubicyna jest silnym inhibitorem czynności szpiku kostnego. Zahamowanie czynności szpiku kostnego wystąpi u wszystkich pacjentów po podaniu terapeutycznej dawki leku.

Przed i w trakcie każdego cyklu leczenia idarubicyną należy kontrolować parametry hematologiczne, w tym wzór odsetkowy krwinek białych.

Główną postacią toksyczności hematologicznej po podaniu idarubicyny jest zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia). Jest to jednocześnie najczęstszy czynnik ograniczający dawkę tego leku. Leukopenia i neutropenia są zazwyczaj ciężkie; ponadto mogą wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Najmniejsza liczba (nadir) neutrofilów i płytek krwi zwykle występuje po upływie 10 do 14 dni od rozpoczęcia podawania produktu leczniczego; jednak wartości te na ogół wracają do stanu wyjściowego w trzecim tygodniu leczenia. Opisywano przypadki zgonów na skutek zakażeń i (lub) krwotoków podczas fazy ciężkiej mielosupresji. Do klinicznych skutków poważnego zahamowania czynności szpiku kostnego należą gorączka, zakażenia, posocznica, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon. Jeśli wystąpi gorączka neutropeniczna, zaleca się leczenie antybiotykiem podawanym dożylnie.

### ***Białaczka wtórna***

U pacjentów leczonych antybiotykami z grupy antracyklin, w tym idarubicyną, zgłaszano przypadki wystąpienia białaczki wtórnej, z fazą przedbiałaczkową lub bez niej. Białaczka wtórna występuje częściej w przypadku podawania leków z tej grupy w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, gdy pacjenci byli intensywnie leczeni lekami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. Okres utajenia białaczki tego typu może wynosić od 1 roku do 3 lat.

### ***Działania żołądkowo-jelitowe***

Idarubicyna może wywoływać wymioty. Zapalenie błon śluzowych (głównie zapalenie jamy ustnej, rzadziej zapalenie przełyku) występuje na ogół krótko po podaniu produktu leczniczego, a w cięższej postaci może się przekształcić w ciągu kilku dni w owrzodzenie błon śluzowych. U większości pacjentów zapalenie przemija w trzecim tygodniu leczenia.

Sporadycznie obserwowano epizody ciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych (takich jak perforacja lub krwawienie) u otrzymujących doustnie idarubicynę pacjentów z ostrą białaczką lub z innymi chorobami w wywiadzie albo otrzymujących produkty lecznicze, których działanie powoduje powikłania żołądkowo-jelitowe. U pacjentów z czynną chorobą przewodu pokarmowego i zwiększonym ryzykiem krwawienia i (lub) perforacji lekarz musi ocenić stosunek korzyści z doustnego stosowania idarubicyny wobec ryzyka.

### ***Czynność wątroby i nerek***

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek mogą wpływać na dystrybucję idarubicyny w organizmie, dlatego przed i w trakcie leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby i nerek (stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy), stosując standardowe metody laboratoryjne. W kilku badaniach klinicznych III fazy leczenie idarubicyną było przeciwwskazane, jeśli stężenie bilirubiny i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 2,0 mg/dl. Dawkę innych antracyklin zmniejsza się zazwyczaj o 50%, gdy stężenie bilirubiny mieści się w zakresie 1,2-2,0 mg/dl.

### **Stany w miejscu podania**

Wstrzyknięcie do małego naczynia krwionośnego lub wstrzykiwanie do tego samego naczynia krwionośnego może spowodować stwardnienie ścian żył. Stosowanie się do zaleceń dotyczących podawania produktu leczniczego może zmniejszyć ryzyko zapalenia żył lub zakrzepowego zapalenia żył w miejscu podania.

### **Wynaczynienie**

Wynaczynienie w czasie dożylnego podania idarubicyny może spowodować ból w miejscu wynaczynienia i ciężkie zmiany w tkankach (powstawanie pęcherzy, ostre zapalenie tkanki łącznej) oraz martwicę. W przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów wynaczynienia w trakcie dożylnego podawania idarubicyny, infuzję należy natychmiast przerwać. W razie wynaczynienia można zastosować deksrazoksan w celu zapobiegania lub zmniejszenia nasilenia uszkodzenia tkanek.

### **Zespół rozpadu guza**

Idarubicyna może wywoływać hiperurykemię na skutek nasilonego rozpadu puryn, który towarzyszy szybkiej lizie komórek nowotworowych pod wpływem produktu leczniczego („zespół rozpadu guza”). Po rozpoczęciu leczenia należy kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi, stężenie potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny. Nawadnianie, alkalizacja moczu i profilaktyczne podawanie allopurynolu zapobiegające hiperurykemii mogą zmniejszyć potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza.

### **Działanie immunosupresyjne / zwiększona podatność na zakażenia**

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek (takich jak przeciw żółtej febrze) pacjentom ze zmniejszoną odpornością wskutek stosowania chemioterapeutyków, w tym idarubicyny, może być przyczyną ciężkich lub zakończonych zgonem zakażeń. Należy unikać podawania szczepionek żywych pacjentom otrzymujących idarubicynę. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

### **Układ rozrodczy**

Mężczyznom leczonym idarubicyną chlorowodorkiem należy zalecić stosowanie antykoncepcji podczas leczenia i, jeśli to wskazane i dostępne, zwrócić się po poradę dotyczącą możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko nieodwracalnej niepłodności spowodowanej przez leczenie (patrz punkt 4.6).

### **Inne**

Tak jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, podczas stosowania idarubicyny zgłaszano występowanie zakrzepowego zapalenia żył i choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej.

Ten produkt leczniczy może spowodować czerwone zabarwienie moczu, utrzymujące się przez 1 do 2 dni po podaniu. Należy o tym poinformować pacjentów.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Idarubicyna jest silnie działającym inhibitorem czynności szpiku kostnego. Schematy leczenia skojarzonego z innymi produktami o podobnym działaniu mogą prowadzić do addytywnego działania mielosupresyjnego (patrz punkt 4.4).

Stosowanie idarubicyny w chemioterapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi o potencjalnym działaniu kardi toksycznym oraz jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na serce (tj. antagoniści kanału wapniowego), wymaga monitorowania czynności serca przez cały czas trwania leczenia. Zmiany czynności wątroby lub nerek wywołane przez jednocześnie stosowane terapie mogą wpływać na metabolizm, właściwości farmakokinetyczne oraz skuteczność terapeutyczną i (lub) toksyczność idarubicyny (patrz punkt 4.4).

Efekt addytywny mielosupresji może wystąpić, gdy radioterapia jest stosowana jednocześnie lub w okresie 2-3 tygodni przed leczeniem idarubicyną.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania żywych szczepionek atenuowanych (np. szczepionki przeciw żółtej gorączce) ze względu na ryzyko choroby układowej mogącej prowadzić do zgonu. Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów z obniżoną odpornością na skutek choroby zasadniczej. Należy stosować szczepionki nieaktywne, jeśli są dostępne.

Podczas skojarzonego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i chemioterapii przeciwnowotworowej zaleca się częstsze kontrolowanie wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego), gdyż nie można wykluczyć ryzyka interakcji.

Cyklosporyna A: U pacjentów z ostrą białaczką zastosowanie cyklosporyny A (jako pojedynczego leku zwiększającego wrażliwość komórek na chemioterapię) zwiększało 1,78-krotnie wartość AUC jednocześnie podawanej idarubicyny i 2,46-krotnie wartość AUC idarubicynolu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. U niektórych pacjentów konieczne może być dostosowanie dawki.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### ***Zaburzenia płodności***

Idarubicyna może powodować uszkodzenia w chromosomach plemników u ludzi. Dlatego mężczyźni leczeni idarubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

##### ***Ciąża***

Embriotoksyczne działanie idarubicyny wykazano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. Jednak nie ma wystarczających i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy odradzić zajście w ciążę w czasie leczenia i zalecić stosowanie w trakcie terapii odpowiednich metod zapobiegania ciąży (zgodnie ze wskazówkami lekarza).

Idarubicynę należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść uzasadnia możliwe ryzyko dla płodu. Pacjentkę należy poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu. Pacjentkom, które planują ciążę po zakończeniu leczenia, należy zalecić uprzednie skorzystanie z poradnictwa genetycznego, jeśli jest ono wskazane i dostępne.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie oceniano w sposób systematyczny wpływu idarubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ciężka mielosupresja i kardiotoxyczność to dwa główne działania niepożądane. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.4.

Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z konwencją częstości MedDRA. W obrębie każdej grupy działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                                              |                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Częstość</b>                                                                     | <b>Działania niepożądane</b>                                                                                                                                                      |
| <b><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</u></b>                                   |                                                                                                                                                                                   |
| Bardzo często                                                                       | - zakażenie                                                                                                                                                                       |
| Niezbyt często                                                                      | - posocznica                                                                                                                                                                      |
| <b><u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):</u></b> |                                                                                                                                                                                   |
| Niezbyt często                                                                      | - białaczka wtórna (ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny)                                                                                                         |
| <b><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</u></b>                                   |                                                                                                                                                                                   |
| Bardzo często                                                                       | - niedokrwistość<br>- ciężka leukopenia<br>- neutropenia<br>- małopłytkowość<br>- pancytopenia                                                                                    |
| <b><u>Zaburzenia układu immunologicznego:</u></b>                                   |                                                                                                                                                                                   |
| Bardzo rzadko                                                                       | - reakcja anafilaktyczna                                                                                                                                                          |
| <b><u>Zaburzenia endokrynologiczne:</u></b>                                         |                                                                                                                                                                                   |
| Bardzo często                                                                       | - jadłowstręt                                                                                                                                                                     |
| Niezbyt często                                                                      | - odwodnienie                                                                                                                                                                     |
| <b><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</u></b>                                  |                                                                                                                                                                                   |
| Niezbyt często                                                                      | - zespół lizy guza<br>- hiperurykemia                                                                                                                                             |
| <b><u>Zaburzenia układu nerwowego:</u></b>                                          |                                                                                                                                                                                   |
| Rzadko                                                                              | - krwawienie do mózgu                                                                                                                                                             |
| <b><u>Zaburzenia serca:</u></b>                                                     |                                                                                                                                                                                   |
| Często                                                                              | - zastoinowa niewydolność serca<br>- kardiomiopatie**<br>- bradykardia<br>- częstoskurcz zatokowy<br>- tachyarytmia<br>- bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory |
| Niezbyt często                                                                      | - zmiany w zapisie EKG*<br>- zawał mięśnia sercowego                                                                                                                              |
| Bardzo rzadko                                                                       | - zapalenie mięśnia sercowego<br>- blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa<br>- zapalenie osierdzia                                                                 |
| <b><u>Zaburzenia naczyniowe:</u></b>                                                |                                                                                                                                                                                   |
| Często                                                                              | - miejscowe zapalenie żyły<br>- zapalenie zakrzepowe żył<br>- krwotok                                                                                                             |
| Niezbyt często                                                                      | - wstrząs                                                                                                                                                                         |
| Bardzo rzadko                                                                       | - choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zatorowość tętnicy płucnej)<br>- nagłe zacinienie                                                                                            |
| <b><u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u></b>                                           |                                                                                                                                                                                   |
| Bardzo często                                                                       | - nudności<br>- wymioty<br>- zapalenie błon śluzowych/zapalenie błony śluzowej jamy ustnej<br>- biegunka<br>- ból w jamie brzusznej lub odczucie pieczenia                        |
| Często                                                                              | - krwawienie z przewodu pokarmowego, ból brzucha                                                                                                                                  |
| Niezbyt często                                                                      | - zapalenie przełyku<br>- zapalenie okrężnicy†                                                                                                                                    |
| Bardzo rzadko                                                                       | - nadżerki lub owrzodzenie błony śluzowej żołądka                                                                                                                                 |

|                                                     |                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</b>        |                                                                                                     |
| Często                                              | - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny                                  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>        |                                                                                                     |
| Bardzo często                                       | - wypadanie włosów (zazwyczaj odwracalne)                                                           |
| Często                                              | - wysypka<br>- świąd<br>- nadwrażliwość napromienianej skóry†                                       |
| Niezbędnie często                                   | - przebarwienie skóry i paznokci<br>- pokrzywka<br>- zapalenie tkanki łącznej§<br>- martwica tkanki |
| Bardzo rzadko                                       | - rumień obwodowy                                                                                   |
| Częstość nieznana                                   | - reakcja miejscowa                                                                                 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</b>           |                                                                                                     |
| Bardzo często                                       | - czerwone zabarwienie moczu przez 1-2 dni po zakończeniu leczenia                                  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b> |                                                                                                     |
| Bardzo często                                       | - gorączka<br>- ból głowy<br>- dreszcze                                                             |

\* Niespecyficzne zmiany odstępu ST

\*\* Związane z kardiomiopatią objawy przedmiotowe i podmiotowe – patrz punkt 4.4

† W tym ciężkie zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy lub zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy z neutropenią i perforacją

‡ Reakcja po radioterapii (ang. „radiation recall reaction”)

§ Działanie to może być ciężkie

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Układ krwiotwórczy

Najcięższym działaniem niepożądanym idarubicyny jest znaczna mielosupresja. Jest to jednak stan konieczny dla zniszczenia komórek białaczkowych (patrz punkt 4.4).

##### Kardiotoksyczność

Zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywoływanej przez antracykliny i należy do grupy działań toksycznych, które wymagają zmniejszenia dawki leku (patrz punkt 4.4).

##### Działania na przewód pokarmowy

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i w cięższych przypadkach owrzodzenie błony śluzowej, odwodnienie na skutek silnych wymiotów i biegunki; ryzyko perforacji jelita grubego itp.

##### Działania w miejscu podania

Zapalenie żyły/zakrzepowe zapalenie żyły oraz postępowanie zapobiegawcze omówiono w punkcie 4.2; niezamierzone naciekanie poza żyłę może spowodować ból, ciężkie zapalenie tkanki łącznej i martwicę tkanki.

##### Inne reakcje niepożądane: hiperurykemia

Potencjalne powikłania i objawy zespołu rozpadu guza można zminimalizować przez nawodnienie pacjenta, alkalizację moczu i zapobiegawcze podawanie allopurynolu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Bardzo duże dawki idarubicyny mogą spowodować ostre działanie toksyczne na mięsień sercowy w ciągu 24 godzin oraz ciężką mielosupresję w ciągu 1-2 tygodni.

Obserwowano opóźnioną niewydolność serca, wynikającą ze stosowania antracyklin, która występowała nawet po kilku miesiącach od przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne, antracykliny i substancje pochodne.  
Kod ATC: L01DB06

#### Mechanizm działania

Idarubicyna jest antracykliną, która wbudowuje się w DNA, wchodzi w interakcję z enzymem topoizomerasą II i hamuje syntezę kwasu nukleinowego.

Idarubicyna podana zarówno dożylnie, jak i doustnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe w mysiej białaczce i chłoniakach. Badania *in vitro* na komórkach ludzkich i mysich opornych na antracykliny wykazały małą częstość oporności krzyżowej.

#### Działania farmakodynamiczne

Modyfikacja struktury cząsteczki antracykliny w pozycji 4 tworzy związek o dużej lipofilności, co prowadzi do zwiększenia stopnia wychwytu przez komórki w porównaniu z doksorubicyną i daunorubicyną. Wykazano, że idarubicyna działa silniej niż daunorubicyna i jest skutecznie leczy białaczki i chłoniaki u myszy zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. W badaniach *in vitro* na komórkach ludzkich i mysich opornych na antracykliny wykazano, że oporność krzyżowa na idarubicynę jest mniejsza niż na doksorubicynę i daunorubicynę.

W badaniach kardiotoksyczności u zwierząt stwierdzono, że idarubicyna ma lepszy wskaźnik terapeutyczny niż daunorubicyna i doksorubicyna. Główny metabolit, idarubicynol, również wykazywał działanie przeciwnowotworowe w modelach eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo*. Idarubicynol podawany szczurom w takich samych dawkach, jak substancja macierzysta, wykazywał mniejszą kardiotoksyczność niż idarubicyna.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Dystrybucja

Badania dystrybucji idarubicyny w komórkach jądrzastych krwi i szpiku kostnego pacjentów z białaczką wykazały, że maksymalne stężenie idarubicyny w komórkach osiągane jest w ciągu kilku minut od podania. Wiązanie z białkami osocza (idarubicyna 97%, idarubicynol 94%) i dystrybucja tkankowa, włącznie z tkanką nowotworową, są duże ze względu na wysoką lipofilność. Stężenie idarubicyny i idarubicynolu w komórkach jądrzastych krwi i szpiku kostnego jest ponad sto razy większe niż stężenie w osoczu. Objętość dystrybucji wynosi około 1500 l/m<sup>2</sup> pc. lub około 13 l/kg mc. przy założeniu średniej powierzchni ciała 1,7 m<sup>2</sup> i masy ciała 70 kg.

#### Metabolizm

Idarubicyna jest w dużym stopniu metabolizowana do aktywnego metabolitu, idarubicynolu, przez izoenzymy CYP2C9 i CYP2D6, które są obecne w wątrobie i w innych tkankach.

#### Wydalanie

Po podaniu dożylnym pacjentom z prawidłową czynnością nerek i wątroby idarubicyna jest eliminowana z krążenia, a końcowy okres półtrwania  $T_{1/2}$  w osoczu wynosi 11-25 godzin. Końcowy okres półtrwania  $T_{1/2}$  aktywnego metabolitu wynosi od 41 do 69 godzin. Szybkość usuwania idarubicyny z osocza i komórek była porównywalna; końcowy okres półtrwania wyniósł około 15 godzin. Końcowy okres półtrwania idarubicynolu w komórkach wyniósł około 72 godzin.

Idarubicyna jest wydalana z żółcią i przez nerki (przez nerki wydalone jest mniej niż 10% substancji czynnej i metabolitów), głównie w postaci idarubicynolu.

### **Szczególne grupy pacjentów**

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą spowodować zwiększenie stężenia idarubicyny w osoczu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Narządem docelowym po dożylnym podaniu pojedynczej dawki jest u myszy, szczurów i psów układ krwiotwórczy, a u psów dodatkowo przewód pokarmowy.

W ciągu 13 tygodni szczurom i psom podawano dożylnie przez 3 kolejne dni pojedynczą dawkę 0,4 mg/kg mc. i 0,3 mg/kg mc. Narządami docelowymi były: układ krwiotwórczy (zmniejszenie liczby leukocytów, erytrocytów oraz parametrów powiązanych oraz płytek krwi; atrofia i zanik śledziony oraz grasicy), przewód pokarmowy (zapalenie jelita i (lub) nadżerki), wątroba (martwica, stłuszczenie), nerki (zwyrodnienie kanalików lub atrofia), jądra (zahamowanie spermatogenezy).

Idarubicyna ma właściwości mutagenne. W wielu modelach badawczych substancja ta indukuje mutacje genowe i chromosomalne.

Idarubicyna wykazywała działanie teratogenne i embriotoksyczne u szczurów, ale nie u królików.

Idarubicyna wykazywała działanie rakotwórcze u szczurów, nawet po dożylnym podaniu pojedynczej dawki.

W badaniach tolerancji miejscowej u psów podanie poza naczyniem krwionośnym powodowało martwicę tkanek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glicerol  
Kwas solny rozcieńczony  
Sodu wodorotlenek 10% Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 14 dni w temperaturze 2-8°C i przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Raz otwarty produkt można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1, 5 lub 10 fiolek zawierających 5 ml, 10 ml lub 20 ml jałowego roztworu chlorowodoru idarubicyny o stężeniu 1 mg/ml. Fiolka pakowana lub niepakowana w zabezpieczającą plastikową folię „Onco-Safe”, w tekturowym pudełku.

Fiolki pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięte korkiem z gumy halobutyłowej pokrytej fluoropolimerem, zawierające 5 mg chlorowodoru idarubicyny.  
Fiolki pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięte korkiem z gumy halobutyłowej pokrytej fluoropolimerem, zawierające 10 mg chlorowodoru idarubicyny.  
Fiolki pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięte korkiem z gumy halobutyłowej pokrytej fluoropolimerem, zawierające 20 mg chlorowodoru idarubicyny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ze względu na właściwości toksyczne substancji należy stosować się do następujących zaleceń:

- Produkt leczniczy powinien być przygotowywany tylko przez personel przeszkolony w bezpiecznym postępowaniu z tego typu lekami.
- Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z tym produktem leczniczym.
- Personel przygotowujący produkt leczniczy Idarubicin-Ebewe musi być wyposażony w odzież ochronną (tj. fartuchy ochronne, rękawiczki jednorazowego użytku, okulary i maski ochronne).
- Produkt leczniczy powinien być przygotowany w miejscu wyznaczonym do tego celu.
- Powierzchnia robocza powinna być pokryta chłonnym podkładem z wodoodporną folią do jednorazowego użycia.
- Wszystkie przedmioty użyte do podania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, należy umieścić w torbach na odpady wysokiego ryzyka przeznaczone do spopielenia.
- Rozlany roztwór należy polać rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (dostępny jest 1% roztwór), najlepiej nasączając, a następnie polać wodą. Odbarwienie roztworu wskazuje na utratę działania cytostatycznego.
- Wszelkie materiały użyte do czyszczenia należy zutylizować w sposób opisany wyżej.
- W przypadku dostania się produktu leczniczego do oczu lub kontaktu ze skórą, oczy lub skórę należy natychmiast bardzo obficie przemyć wodą lub roztworem wodorowęglanu sodu i udać się do lekarza.
- Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.
- Produkt Idarubicin-Ebewe jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania!
- Można używać wyłącznie przeźroczystych roztworów.
- Przed podaniem roztwór należy doprowadzić do temperatury pokojowej.
- Roztwór należy przygotować nie wcześniej niż 24 godziny przed podaniem.
- Podczas przygotowywania leku należy pamiętać o ryzyku zanieczyszczenia bakteriami.

### Podanie dożylnie:

Produkt leczniczy Idarubicin-Ebewe wolno podawać jedynie dożylnie.

Roztwór do infuzji można przygotować, rozcieńczając koncentrat Idarubicin-Ebewe 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Można również podawać odpowiednią objętość nierozcieńczonego produktu przez 5 do 10 minut w infuzji dożylniej przez zestaw umożliwiający swobodny przepływ 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Nie zaleca się bezpośredniego wstrzyknięcia ze względu na ryzyko wynaczynienia, które może wystąpić nawet w przypadku właściwego umieszczenia igły w żyłę, potwierdzonego powrotem krwi do igły, patrz punkt 4.4.

Usuwanie odpadów:

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu lub materiałów użytych do jego odtworzenia, rozcieńczenia i podania należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitala dotyczącymi leków cytotoksycznych.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
4866 Unterach, Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18367

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

16.06.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2012-11-11