

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Idarubicin Teva, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 1 mg idarubicyny chlorowodorku.

Jedna fiolka 5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg chlorowodorku idarubicyny.

Jedna fiolka 10 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 mg chlorowodorku idarubicyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, pomarańczowoczerwony roztwór, wolny od widocznych cząsteczek.

pH: 3.0-4.0

osmolarność: 281mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Idarubicyna jest wskazana w:

- leczeniu **ostrej białaczki szpikowej** (ang. Acute Myelogenous Leukaemia, AML). Ten rodzaj białaczki nazywano wcześniej „ostrą białaczką nieлимfoblastyczną” (ang. Acute Non-Lymphoblastic Leukemia, ANLL) u osób dorosłych, w celu uzyskania remisji u nieleczonych wcześniej pacjentów lub u pacjentów z nawrotem lub oporną postacią białaczki.
- leczeniu nawrotów **ostrej białaczki limfoblastycznej** (ang. Acute Lymphoblastic Leukaemia, ALL) jako lek drugiego rzutu u pacjentów dorosłych i dzieci.

Idarubicyna może być stosowana w schematach chemioterapii skojarzonej z innymi środkami cytotoksycznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ostrzeżenie: Wyłącznie do stosowania dożylnego! Lek nie jest przeznaczony do podawania dooponowego.

Sposób podawania

Chlorowodorek idarubicyny musi być podawany wyłącznie drogą dożylną, a przygotowany roztwór należy podawać cewnikami do wlewu dożylnego, przez które przepływa roztwór 0,9% chlorku sodu, we wstrzyknięciu trwającym od 5 do 10 minut. Technika ta minimalizuje ryzyko zakrzepicy i wynaczynienia leku wokół żyły, co mogłoby prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej i martwicy. Po wykonaniu wstrzyknięcia leku do małych żył lub po wykonaniu powtarzanych wstrzyknięć do tej samej żyły, może dojść do stwardnienia żyły.

Dawkowanie

Dawkę oblicza się na podstawie całkowitej powierzchni ciała pacjenta.

Ostra białaczka szpikowa (AML)

Dorośli:

- 12 mg/m² pc./dobę, dożylnie przez 3 dni w skojarzeniu z cytarabiną.
lub
- 8 mg/m² pc./dobę, dożylnie przez 5 dni w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Dorośli

- Sugerowana dawka dla dorosłych wynosi 12 mg/m² pc./dobę, dożylnie przez 3 dni zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego.

Dzieci

- 10 mg/m² pc./dobę, dożylnie przez 3 dni zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego.

Konieczne jest jednak dostosowanie powyższych schematów dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, do zastosowanego protokołu chemioterapii, a w przypadku leczenia skojarzonego – do dawek pozostałych leków cytotoksycznych.

Podanie w drugim cyklu należy opóźnić u pacjentów, u których wystąpi ciężkie zapalenie błony śluzowej do czasu ustąpienia objawów toksyczności. W takim przypadku zalecane jest zmniejszenie dawki o 25%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i(lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek idarubicyny lub jakąkolwiek inną substancję pomocniczą zawartą w tym produkcie, inne antracykliny lub antracenediony.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).
- Utrzymujące się zahamowanie czynności szpiku.
- Niekontrolowane infekcje
- Ciężka niewydolność serca
- Ciężka kardiomiopatia.
- Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego.
- Ciężka arytmia.
- Wcześniejsze leczenie maksymalnymi skumulowanymi dawkami idarubicyny i (lub) innych antracyklin lub antracenedionów (patrz punkt 4.4).
- Karmienie piersią należy zaprzestać w czasie terapii (patrz punkt 4.6).
- Skojarzenie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne: Idarubicynę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu cytostatyków.

Daje to pewność, że leczenie ciężkich powikłań wynikających z choroby i (lub) leczenia (np. krwotok, uogólnione zakażenia) będzie można wdrożyć natychmiastowo i skutecznie.

Leczenie idarubicyną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów toksyczności wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych (takich jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość oraz uogólnione zakażenie).

Toksyczność hematologiczna

Idarubicyna wykazuje silne działanie hamujące czynność szpiku kostnego. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali terapeutyczną dawkę produktu, dochodzi do ciężkiej mielosupresji. Przed każdym cyklem leczenia idarubicyną oraz w czasie jego trwania należy oceniać parametry hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek wraz z rozmazem.

Głównym objawem toksyczności hematologicznej idarubicyny oraz najczęstszym ostrym powikłaniem zmuszającym do zmniejszenia dawki produktu jest zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia). Leukopenia i neutropenia zwykle mają ciężki przebieg; może również wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Liczba neutrofilów i płytek krwi jest najmniejsza zwykle 10-14 dni po podaniu produktu i wraca do normy w trzecim tygodniu od zakończenia leczenia. Podczas fazy ciężkiej mielosupresji odnotowano przypadki śmierci wskutek infekcji i (lub) krwotoków. Do powikłań klinicznych ciężkiej mielosupresji należą: gorączka, zakażenia, sepsa/posocznica, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon. Jeśli wystąpi neutropenia z gorączką zalecana jest antybiotykoterapia dożylna.

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 do 3 lat.

Czynność serca

Leczenie antracyklinami niesie ze sobą ryzyko kardiotoxyczności, która może objawiać się powikłaniami wczesnymi (tj. ostrymi) lub późnymi (tj. opóźnionymi).

Wczesne (tj. ostre) powikłania: Wczesne objawy toksycznego wpływu idarubicyny na serce obejmują głównie tachykardię zatokową i (lub) nieprawidłowości w zapisie EKG, takie jak niespecyficzne zmiany odcinka S-T. Opisywano również przypadki tachyarytmii, w tym przedwczesnych skurczów komorowych i tachykardii komorowej, bradykardii oraz bloku przedsionkowo-komorowego i bloku odnogi pęczka Hisa. Objawy te z reguły nie zwiększają ryzyka kardiotoxyczności późnej, rzadko są istotne klinicznie i zazwyczaj nie stanowią wskazania do przerwania leczenia idarubicyną.

Późne (tj. opóźnione) powikłania: Kardiotoxyczność późna zwykle rozwija się w późniejszym okresie leczenia lub w ciągu 2 do 3 miesięcy po jego zakończeniu, jednak jej objawy obserwowano również po kilku miesiącach, a nawet po latach od zakończenia terapii. Późna kardiomiopatia manifestuje się obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i (lub) objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki ortostatyczne, powiększenie serca i wątroby, oliguria, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Obserwowano również podostre objawy w postaci zapalenia osierdzia i (lub) mięśnia sercowego. Najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej stosowaniem antracyklin jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, będąca efektem toksyczności zależnej od wielkości dawki skumulowanej.

Nie została określona maksymalna, skumulowana dawka idarubicyny podawanej dożylnie lub doustnie. Kardiomiopatię spowodowaną leczeniem idarubicyną obserwowano u 5% pacjentów, otrzymujących skumulowane dawki dożylne idarubicyny od 150 do 290 mg/m² powierzchni ciała. Dostępne dane dotyczące pacjentów leczonych doustną idarubicyną otrzymujących całkowitą skumulowaną dawkę do 400 mg/m² powierzchni ciała sugerują niskie prawdopodobieństwo wystąpienia kardiotoxyczności.

Aby zminimalizować ryzyko ciężkiego uszkodzenia serca, przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną należy ocenić czynność serca, a następnie monitorować ją w trakcie terapii. Można zmniejszyć ryzyko poprzez regularne określanie frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie leczenia oraz natychmiastowe przerwanie podawania idarubicyny w momencie stwierdzenia pierwszych objawów zaburzenia czynności serca. Odpowiednimi metodami ilościowej oceny czynności serca (oceny frakcji wyrzutowej lewej komory) są wentrykulografia izotopowa (ang. Multiple Gated Acquisition MUGA)

oraz echokardiografia (ECHO). Zaleca się, by początkowej oceny funkcji serca dokonywać przy użyciu EKG oraz wentrykulografii lub echokardiografii, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka kardiotoksyczności. Należy powtarzać ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory (badania MUGA lub ECHO), zwłaszcza gdy skumulowana dawka antracyklin przyjęta przez pacjenta jest zwiększona. Przez cały czas obserwacji pacjenta, oceny należy dokonywać tą samą metodą.

Czynnikami ryzyka kardiotoksyczności są: aktywna lub utajona choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsze lub jednoczesne napromienianie śródpiersia lub okolicy osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami oraz jednoczesne stosowanie leków, które mogą zaburzać kurczliwość mięśnia sercowego lub leków kardiotoksycznych (np. trastuzumabu). Nie należy podawać antracyklin, w tym idarubicyny w skojarzeniu z innymi lekami kardiotoksycznymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana. U pacjentów otrzymujących antracykliny po zakończeniu leczenia innymi lekami kardiotoksycznymi, szczególnie tymi z długim okresem półtrwania, jak na przykład trastuzumab, może również występować zwiększone ryzyko kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28,5 dnia i może być obecny w układzie krążenia do 24 tygodni. Z tego względu, lekarz powinien unikać leczenia opartego na antracyklinach do 24 tygodni po przerwaniu leczenia trastuzumabem, o ile jest to możliwe. Jeśli zastosuje się antracykliny przed upływem tego czasu, zalecane jest uważne monitorowanie czynności serca.

Monitorowanie czynności serca musi być szczególnie dokładne u pacjentów, u których osiągnięto wysokie skumulowane dawki produktu oraz u pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka. Jednak idarubicyna może działać kardiotoksycznie po mniejszych dawkach skumulowanych, niezależnie od występowania kardiologicznych czynników ryzyka.

U niemowląt oraz dzieci podatność na kardiotoksyczność antracyklin wydaje się być większa, dlatego też konieczne jest prowadzenie długoterminowych, okresowych badań czynności serca u tych pacjentów. Toksyczność idarubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów prawdopodobnie sumuje się.

Czynność wątroby i(lub) nerek

Ponieważ zaburzenie czynności wątroby i (lub) nerek może mieć wpływ na wydalanie idarubicyny, czynność tych narządów należy oceniać przed rozpoczęciem oraz w trakcie terapii, używając standardowych testów laboratoryjnych (stosując stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy jako parametry). W czasie licznych badań klinicznych III fazy podanie leku podawano było przeciwwskazane, jeśli stężenie bilirubiny i (lub) kreatyniny w surowicy przekraczało 2 mg%. Jeżeli stężenia bilirubiny i kreatyniny mieszczą się w zakresie 1,2 – 2 mg%, dawki innych antracyklin zwykle redukuje się o 50%.

Układ pokarmowy

Idarubicyna może powodować wymioty. Po podaniu produktu zwykle szybko dochodzi do zapalenia błony śluzowej (głównie błony śluzowej jamy ustnej, rzadziej przełyku), które w ciężkich postaciach mogą w ciągu kilku dni spowodować powstanie owrzodzeń błony śluzowej. U większości pacjentów zdarzenie niepożądane ustępuje w trzecim tygodniu leczenia.

Sporadyczne epizody ciężkich powikłań w przewodzie pokarmowym (takich jak perforacja lub krwawienia) były obserwowane u pacjentów otrzymujących doustną idarubicynę, którzy mieli ostrą białaczkę lub inne choroby przebyte wcześniej lub otrzymali leki znane z późniejszych powikłań żołądkowo-jelitowych. U pacjentów z czynną chorobą przewodu pokarmowego ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i(lub) perforacją, lekarz musi wyważyć korzyści z terapii doustnej idarubicyna przed ryzykiem.

Objawy w miejscu wstrzyknięcia

W wyniku wstrzyknięcia produktu do małego naczynia lub wielokrotnego podawania produktu do tej samej żyły może dojść do stwardnienia ścian naczynia żylnego. Podawanie produktu w sposób zgodny z zaleceniami może zminimalizować ryzyko zapalenia żyły, zakrzepowego zapalenia żyły w miejscu wstrzyknięcia produktu.

Wynaczynienie

Wynaczynienie idarubicyny w czasie wstrzyknięcia dożylnego może spowodować miejscowy ból, poważne uszkodzenia tkanek (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki łącznej) oraz martwicę. Jeżeli wystąpią objawy wynaczynienia podczas dożylnego podania idarubicyny, infuzję leku należy natychmiast przerwać.

W przypadku wynaczynienia może być stosowany deksrazoksan w celu zapobiegania lub zmniejszania uszkodzenia tkanek.

Zespół rozpadu guza

Idarubicyna może powodować hiperurykemię, która jest wynikiem nasilonego katabolizmu puryn towarzyszącego gwałtownemu rozpadowi komórek nowotworowych pod wpływem produktu („zespół lizy guza”). Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, wapnia, fosforanów i kreatyniny. Nawodnienie, alkalizacja moczu oraz profilaktyczne podawanie allopurynolu w celu zapobieżenia hiperurykემii może zminimalizować potencjalne powikłania zespołu lizy guza.

Działanie immunosupresyjne/ zwiększona podatność na zakażenia

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek (jak żółta febra) pacjentom z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, w tym idarubicyny, może prowadzić do ciężkich infekcji lub zgonu. Należy unikać szczepienia za pomocą żywych szczepionek u pacjentów przyjmujących idarubicynę. Można podawać szczepionki tzw. martwe lub inaktywowane, ale reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

Układ rozrodczy

Pacjenci płci męskiej leczeni idarubicyną chlorowodorkiem powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia oraz jeśli to właściwe i możliwe, powinni poszukać porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej terapią (patrz punkt 4.6).

Inne

Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, podczas stosowania idarubicyny obserwowano epizody zakrzepowego zapalenia żył oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucną.

Produkt może powodować czerwone zabarwienie moczu przez 1 do 2 dni po podaniu. Pacjenci powinni być uprzedzeni o tym fakcie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Idarubicyna jest produktem silnie hamującym czynność szpiku kostnego, należy więc zakładać, że stosowanie skojarzonych schematów chemioterapii włączając inne produkty o podobnym działaniu może prowadzić do addycyjnego efektu hamowania czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).
- Stosowanie idarubicyny w połączeniu z innymi potencjalnie kardiotoksycznymi chemioterapeutykami, jak również jednoczesne podawanie z lekami wpływającymi na układ sercowo-naczyniowy (np. inhibitory kanału wapniowego), wymaga monitorowania czynności serca przez cały okres leczenia.
- Zmiany w czynności wątroby lub nerek spowodowane lekami stosowanymi równocześnie z idarubicyną mogą mieć wpływ na metabolizm, farmakokinetykę, skuteczność i (lub) toksyczność idarubicyny (patrz punkt 4.4).
- Zastosowanie radioterapii w czasie podawania produktu lub w okresie 2 do 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną może powodować nasiloną supresję szpiku kostnego.
- Należy unikać długotrwałego kontaktu z dowolnym roztworem o pH alkalicznym, gdyż będzie to prowadziło do degradacji leku. Nie należy mieszać Idarubicyny z heparyną, ponieważ może wytrącić się osad. Nie zaleca się mieszania Idarubicyny z innymi lekami.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania żywych atenuowanych szczepionek (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze) ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej mogącej zakończyć się zgonem. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów ze zmniejszoną odpornością spowodowaną chorobą podstawową. Należy podawać szczepionki inaktywowane, jeśli są dostępne.

Fenytoina i fosfenytoina: ryzyko nasilenia drgawek na skutek zmniejszenia wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny lub ryzyko nasilenia działania toksycznego bądź utraty skuteczności leku cytotoksycznego na skutek zwiększonego metabolizmu wątrobowego fenytoiny.

Cyklosporyna A: Leczenie skojarzone cyklosporyną A jako czynnikiem zwiększający wrażliwość na chemioterapię znacząco podwyższa wartość AUC idarubicyny (1.78 razy) i idarubicynolu (2.46-razy) u pacjentów z ostrą białaczką. Znaczenie kliniczne tej interakcji jest nieznane. U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki.

Ze względu na brak możliwości wykluczenia wystąpienia interakcji w przypadku stosowania u pacjentów kombinacji doustnych leków przeciwzakrzepowych i chemioterapii przeciwnowotworowej, zaleca się zwiększenie częstości monitorowania wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio – INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz powinien poradzić, aby nie zachodziły w ciążę w czasie leczenia idarubicyną oraz stosowały skuteczne metody zapobiegania ciąży na czas trwania terapii.

Ciąża

Potencjalne embriotoksyczne działanie idarubicyny wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*, jednakże brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych na temat stosowania idarubicyny u kobiet w ciąży. Dla każdego przypadku należy osobno rozważyć korzyści z leczenia dla matki i ryzyko dla płodu. Pacjentka powinna być poinformowana o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Po zakończeniu leczenia pacjenci pragnący mieć dzieci powinni być w pierwszej kolejności skierowani w celu uzyskania porady genetycznej, jeśli właściwe i dostępne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy idarubicyna lub jej produkty metabolizmu przenikają do mleka kobiecego. Kobiety nie powinny karmić piersią w czasie trwania terapii idarubicyny chlorowodorkiem.

Płodność

Idarubicyna może uszkadzać chromosomy ludzkich plemników. Z tego powodu mężczyźni w czasie trwania terapii idarubicyną powinni stosować skuteczną antykoncepcję do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu idarubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym:

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)	

Klasyfikacja według układów i narządów

Częstość	Działania niepożądane
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Bardzo często	- epizody zakażeń
Niezbyt często	- sepsa, posocznica
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>	
Niezbyt często	- białaczka wtórna (ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny)
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Bardzo często	- niedokrwistość
	- ciężka leukopenia i neutropenia
	- małopłytkowość
Częstość nieznana	- pancytopenia
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Bardzo rzadko	- anafilaksja
	-
<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>	
Bardzo często	- anoreksja
Niezbyt często	- odwodnienie
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	
Niezbyt często	- hiperurykemia
Częstość nieznana	- zespół rozpadu guza
	- hiperfosfatemia
	- hiperkaliemia
	- hipokalcemia
	- hipofosfaturia
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Rzadko	- krwotok mózgowy
<u>Zaburzenia serca</u>	
Często	- kardiomiopatia ¹
	- bradykardia
	- tachykardia zatokowa
	- tachyarytmia
	- bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory
	- zawał mięśnia sercowego
Niezbyt często	- nieprawidłowości w obrazie EKG ²
	- zastoinowa niewydolność serca
Bardzo rzadko	- zapalenie mięśnia sercowego
	- blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa
	- zapalenie osierdzia
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Często	- miejscowe zapalenie żył

Klasyfikacja według układów i narządów

<u>Częstość</u>	<u>Działania niepożądane</u>
	- zakrzepowe zapalenie żył głębokich
	- krwotoki
Niezbyt często	- wstrząs
Bardzo rzadko	- zatorowość płucna
	- uderzenia gorąca

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często	- nudności
	- wymioty
	- zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej
	- biegunka
	- ból brzucha lub uczucie pieczenia
Często	- krwawienie z przewodu pokarmowego, ból brzucha
Niezbyt często	- zapalenie przełyku
	- zapalenie okrężnicy ³
Bardzo rzadko	- nadżerki lub owrzodzenia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często	- podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny
--------	---

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	- łysienie
Często	- wysypka
	- świąd
	- nadwrażliwość napromienianej skóry ⁴
Niezbyt często	- zwiększona pigmentacja skóry i paznokci
	- pokrzywka
	- zapalenie tkanki podskórnej ⁵
	- martwica tkanki
Bardzo rzadko	- rumień powierzchowny akralny
Częstość nieznana	- reakcje miejscowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często	- czerwony kolor moczu przez 1 do 2 dni po podaniu produktu
---------------	---

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często	- gorączka
	- dreszcze
	- ból głowy

¹ Patrz punkt 4.4 for associated signs and symptoms

² Niespecyficzne zmiany odcinka ST

³ , W tym ciężkie zapalenie jelit/ neutropeniczne zapalenie jelit z perforacją

⁴ "Nawrót objawów niepożądanych radioterapii "

⁵ To zdarzenie może być ciężkie

Układ krwiotwórczy

Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego jest najcięższym działaniem niepożądanym leczenia idarubicyną. Jest to jednak konieczne do usunięcia komórek białaczki (patrz punkt 4.4).

Działanie toksyczne na serce

Zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej antracyklinami i jest działaniem toksycznym leku ograniczającym dawkę skumulowaną (patrz punkt 4.4).

Przewód pokarmowy

Zapalenie jamy ustnej w ciężkich przypadkach owrzodzenie błony śluzowej, odwodnienie spowodowane ciężkimi wymiotami i biegunką, ryzyko perforacji jelita itp.

Miejsce podania

Zapalenie żył / zakrzepowe zapalenie żył i zapobieganie omówione w punkcie 4.2 ChPL, niezamierzone nacieki poza żyłę mogą powodować ból, ciężkie zapalenie tkanek podskórnych i martwicę tkanek.

Inne działania niepożądane: hiperurykemia

Zapobieganie objawom przez nawodnienie, alkalizacja moczu i profilaktyka allopurynolem w celu zminimalizowania potencjalnych powikłań zespołu lizy guza.

4.9 Przedawkowanie

Bardzo duże dawki idarubicyny mogą spowodować w ciągu 24 godzin ostre działanie toksyczne na mięsień sercowy oraz ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w ciągu jednego do dwóch tygodni. Przypadki opóźnionego pojawienia się niewydolności serca zgłaszano nawet po kilku miesiącach od przedawkowania antracyklin. Pacjentów leczonych doustną idarubicyną należy obserwować pod kątem wystąpienia ewentualnego krwawienia w przewodzie pokarmowym i ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne, antracykliny i substancje pokrewne
Kod ATC: L01D B06

Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.

Idarubicyna wykazuje działanie przeciwnowotworowe w mysiej białaczce i chłoniakach, zarówno podawana dożylnie jak i doustnie. Badania *in vitro* na ludzkich i mysich komórkach opornych na antracykliny wykazują mniejszy stopień oporności krzyżowej na idarubicynę.

Zmiana w pozycji 4. cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny.

Stwierdzono, że idarubicyna działa silniej niż daunorubicyna i jest skuteczniejsza od niej w leczeniu mysiej białaczki i chłoniaków zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. W badaniach *in vitro* na ludzkich i mysich komórkach opornych na antracykliny wykazano zmniejszoną częstość występowania oporności krzyżowej na idarubicynę w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny. Badania kardiotoksyczności na zwierzętach sugerują, że idarubicyna cechuje się szerszym indeksem terapeutycznym niż daunorubicyna i doksorubicyna. Jej główny metabolit, idarubicynol, wywierał działanie przeciwnowotworowe w badaniach na modelach doświadczalnych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Idarubicynol okazał się mniej kardiotoksyczny niż idarubicyna w doświadczeniach na szczurach, którym podawano go w takich samych dawkach co związek macierzysty.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby, idarubicyna jest eliminowana z krążenia ogólnego z szybkością odpowiadającą okresowi półtrwania w osoczu wynoszącemu 11 do 25 godzin i jest intensywnie metabolizowana przez cytochromy CYP2C9 i

CYP2D6 do czynnego metabolitu, idarubicynolu, który jest wolniej wydalany z organizmu, okres jego półtrwania w osoczu wynosi 41 do 69 godzin. Produkt jest wydalany głównie z żółcią i w moczu, przede wszystkim w postaci idarubicynolu.

Badania stężenia produktu w komórkach (jądrzastych komórkach krwi i komórkach szpiku kostnego) u pacjentów z białaczką wykazały, że idarubicyna osiąga maksymalne stężenie komórkowe w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu. Stężenie idarubicyny i idarubicynolu w jądrzastych komórkach krwi i w komórkach szpiku kostnego jest ponad sto razy większe niż stężenie w osoczu. Szybkość eliminacji idarubicyny z osocza i z komórek jest prawie identyczna, przy czym okres półtrwania wynosi około 15 godzin. Okres półtrwania idarubicynolu w komórkach wynosi około 72 godziny.

W badaniach *in vitro* wykazano, że stopień wiązania tego produktu z białkami osocza wynosi co najmniej 95%. Należy to wziąć pod uwagę przy rozważaniu zastosowania terapii skojarzonej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po jednokrotnym podaniu produktu drogą dożylną myszom, szczurom i psom stwierdzono, że głównymi narządami docelowymi są układ hemolimfopoetyczny, a w przypadku psów również układ pokarmowy.

W okresie 13 tygodni szczurom i psom podawano pojedyncze dawki wynoszące 0,4 mg/kg mc. i 0,3 mg/kg mc. dożylnie przez trzy kolejne dni; narządami docelowymi były: układ hemolimfopoetyczny (zmniejszenie stężenia leukocytów, erytrocytów i powiązanych parametrów oraz płytek krwi; atrofia i inwolucja śledziony i grasicy), układ pokarmowy (zapalenie jelit i (lub) nadżerki), wątroba (martwica, stłuszczenie), nerki (degeneracja lub atrofia kanalików nerkowych), jądra (zahamowanie spermatogenezy).

Idarubicyna wykazuje działanie mutagenne. W przeprowadzonych badaniach substancja ta powodowała mutacje genowe i chromosomowe.

Idarubicyna wykazywała właściwości teratogenne i embriotoksyczne u szczurów, natomiast nie wykazywała ich u królików.

Idarubicyna wykazywała właściwości rakotwórcze u szczurów już po podaniu jednej dawki drogą dożylną.

W badaniu tolerancji miejscowej z udziałem psów zaobserwowano martwicę tkanki po podaniu okołonaczyniowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać dłuższego kontaktu z roztworem o zasadowym pH, gdyż może to doprowadzić do rozkładu produktu. Idarubicyny w postaci do wstrzykiwań nie należy mieszać z heparyną ze względu na możliwość wytrącenia osadu; nie zaleca się również mieszania idarubicyny z innymi produktami leczniczymi.

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

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C — 8°C (w lodówce). Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu, zawartość fiolki należy zużyć natychmiast.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Idarubicin Teva, 5 mg/5ml, roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka, zawierająca 5 ml roztworu, z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy bromobutyłowej, niebieskim aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Idarubicin Teva, 10 mg/ 10 ml, roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka, zawierająca 10 ml roztworu, z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy bromobutyłowej, niebieskim aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ze względu na toksyczność substancji, należy przestrzegać następujących zalecanych środków ostrożności:

- Ten produkt powinien być przygotowywany wyłącznie przez personel przeszkolony w zakresie bezpiecznego obchodzenia się z takimi substancjami.
- Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać tego produktu.
- Personel przygotowujący idarubicynę do wstrzykiwań musi nosić odzież ochronną: okulary ochronne, fartuchy oraz jednorazowe rękawice i maski.
- Cały sprzęt wykorzystany do podawania produktu i usuwania jego pozostałości, w tym rękawice ochronne, należy spakować w jednorazowe torby przeznaczone na odpady wysokiego ryzyka i spalić w wysokiej temperaturze.
- Roztwór ma charakter hipotoniczny. Należy przestrzegać zalecanej procedury podawania opisanej poniżej.

Podawanie dożylnie:

Idarubicynę w postaci do wstrzykiwań należy podawać wyłącznie dożylnie. Należy zastosować powolne wstrzyknięcie trwające 5 do 10 minut przez przewód wlewu ciągłego o swobodnym przepływie 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań podawanego po wstrzyknięciu idarubicyny. Bezpośrednie wstrzyknięcie nie jest zalecane ze względu na ryzyko wynaczynienia, do którego może dojść nawet w przypadku odpowiedniego powrotu krwi po aspiracji igłą, patrz punkt 4.4.

W przypadku wycieku lub rozlania produktu, należy oczyścić powierzchnię, najlepiej płuczając ją rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (1% wolnego chloru), a następnie przepłukać wodą.

Wszystkie materiały użyte do usuwania pozostałości produktu należy usuwać w sposób opisany powyżej. Przypadkowy kontakt ze skórą lub oczami wymaga natychmiastowego przepłukania dużą ilością wody lub roztworu wodorowęglanu sodu. Należy skontaktować się z lekarzem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17340

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

13.09.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.04.2013 r.