

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZAVEDOS 5 mg prášek pro injekční roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje: idarubicini hydrochloridum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Popis přípravku: červenooranžový lyofilizát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Antimitotikum a cytostatikum.

Dospělí

Akutní nelymfocytární leukemie (ANLL).

Idarubicin-hydrochlorid je schopen indukce remise jak v terapii první linie, tak u pacientů s relapsem či u těch, kteří neodpověděli na léčbu.

Akutní lymfocytární leukemie (ALL) jako terapie druhé linie.

Děti

Akutní nelymfocytární leukemie (ANLL) v kombinaci s cytarabinem k indukci remise v terapii první linie u dříve neléčených dětí.

Akutní lymfocytární leukemie (ALL) jako terapie druhé linie.

Idarubicin-hydrochlorid lze použít v kombinačních léčebných režimech spolu s dalšími cytostatiky (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Akutní nelymfocytární leukemie (ANLL)

Dospělí: U ANLL je doporučená dávka idarubicin-hydrochloridu 12 mg/m²/den i.v. po dobu 3 dnů v kombinovaném léčebném režimu s cytarabinem.

Jiný dávkovací režim používaný u ANLL v monoterapii a v kombinované léčbě je 8 mg/m²/den i.v. po dobu 5 dní.

Pediatrická populace: U ANLL je doporučená denní dávka idarubicin-hydrochloridu 10–12 mg/m²/den, podávaná intravenózně po dobu 3 dnů v kombinovaném léčebném režimu s cytarabinem.

Akutní lymfocytární leukemie (ALL)

Dospělí: Jako monoterapie v léčbě ALL je doporučována dávka 12 mg/m²/den i.v. po dobu 3 dnů.

Pediatrická populace: Jako monoterapie v léčbě ALL je doporučována dávka 10 mg/m²/den i.v. po dobu 3 dnů.

UPOZORNĚNÍ: Toto jsou všeobecné pokyny. Pro přesné dávkování viz jednotlivé protokoly.

Doporučované dávky je nicméně nutné upravit s ohledem na hematologický stav individuálního pacienta a v případě kombinovaných režimů i s ohledem na dávku ostatních cytotoxických látek.

Dávka se zpravidla určuje na základě celkového povrchu těla.

Způsob podání

Idarubicin-hydrochlorid má být podáván výhradně intravenózní cestou.

Intravenózní podání jak rekonstituovaného, tak předem připraveného roztoku by mělo být provedeno během 5-10 minut již zavedeným infuzním setem s fyziologickým roztokem nebo s 5% roztokem glukosy poté, co se ujistíme, že je jehla opravdu dokonale zavedena v žíle. Tento postup snižuje riziko trombózy a perivenózního podání, což jsou komplikace, které mohou vést až k závažné celulitidě či nekróze.

Pokud byla infuze podána do žíly malého kalibru, případně opakovaně do téže žíly, byl popsán vznik žilní sklerotizace.

Úpravy dávkování

Jaterní nebo renální dysfunkce. Přestože neexistují žádná zvláštní doporučení podle omezených dostupných dat u pacientů s jaterním a/nebo renálním postižením, snížení dávky by se mělo zvážit u pacientů s hladinami bilirubinu a/nebo kreatininu v séru vyššími než 2,0 mg/dl.

Idarubicin-hydrochlorid se nemá podávat pacientům s těžkým jaterním a/nebo renálním postižením.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli složku přípravku, jiné antracykliny nebo antracendiony
- těžká porucha funkce jater
- těžká porucha funkce ledvin
- závažná kardiomyopatie
- recentní infarkt myokardu
- závažné arytmie
- přetrvávající myelosuprese
- předchozí léčba idarubicin-hydrochloridem a/nebo jinými antracykliny a antracendiony v maximální kumulativní dávce (viz bod 4.4)
- kojení musí být během léčby přerušeno (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Idarubicin má být podáván jen pod dohledem lékařů se zkušenostmi s cytotoxickou léčbou. To zajistí, aby byla okamžitě a účinně provedena léčba komplikací nemoci a/nebo její léčby (např. hemoragie, přerůstající infekce).

Pacienti se mají před zahájením léčby idarubicin-hydrochloridem zotavit z akutní toxicity předchozí cytotoxické léčby (jako je stomatitida, neutropenie, trombocytopenie a generalizované infekce)

Srdeční funkce

Kardiotoxicity představuje riziko léčby antracykliny, které se může manifestovat časnými (tedy akutními) nebo pozdními (tedy opožděnými) změnami.

Časné (akutní) změny

Časná kardiotoxicity idarubicinu je představována především sinusovou tachykardií a/nebo abnormalitami na EKG, jako jsou nespecifické změny ST úseku a T vlny. Byly popsány také tachyarytmie, včetně předčasných komorových stahů a komorové tachykardie, bradykardie, stejně tak atrioventrikulární a raménkové blokády. Tyto změny většinou nepředznamenávají rozvoj pozdní toxicity, zřídka jsou klinicky významné a obecně nepředstavují důvod k přerušení léčby idarubicinem.

Pozdní (opožděné) změny

Pozdní kardiotoxicity se většinou objevuje opožděně v průběhu léčby idarubicinem nebo 2 až 3 měsíce po jejím ukončení, byly však popsány i změny pozdější, několik měsíců až let po ukončení terapie. Pozdní kardiomyopatie se projevuje snížením ejekční frakce levé komory (LVEF) a/nebo příznaky kongestivního srdečního selhání, jako jsou dyspnoe, plicní edém, gravitační otoky, kardiomegalie a hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurální výpotek a cválavý rytmus (galop). Byly popsány i změny subakutní, jako je perikarditida/myokarditida. Život ohrožující městnavé srdeční selhání je nejzávažnější formou antracykliny vyvolané kardiomyopatie a představuje toxicitu limitující kumulativní dávku léku.

Limity kumulativní dávky idarubicin-hydrochloridu podaného intravenózně nebo perorálně nebyly definovány. Nicméně kardiomyopatie spojené s idarubicinem byly hlášeny u 5 % pacientů používajících kumulativní intravenózní dávky 150 až 290 mg/m². Dostupná data od pacientů léčených perorálním idarubicin-hydrochloridem celkovými kumulativními dávkami až 400 mg/m² naznačují nízkou pravděpodobnost kardiotoxicity.

Předtím, než pacienti podstoupí léčbu idarubicinem, mají být zhodnoceny jejich srdeční funkce, které pak musí být sledovány po celou dobu terapie, aby se tak snížilo riziko vzniku závažného srdečního postižení. Riziko může být sníženo pravidelným monitorováním LVEF v průběhu léčby s jejím okamžitým přerušením v případě prvního příznaku zhoršení funkce. Příslušné kvantitativní metody pro opakované hodnocení srdečních funkcí (hodnocení LVEF) zahrnují radionuklidovou ventrikulografii (MUGA) nebo echokardiografii (ECHO). Doporučuje se zhodnocení výchozího stavu srdeční funkce pomocí EKG a buď MUGA nebo ECHO vyšetření, hlavně u pacientů s rizikovými faktory pro zvýšenou kardiotoxicitu. Opakované ECHO nebo MUGA zhodnocení LVEF má být prováděno hlavně u vyšších kumulativních dávek antracyklinů. Technika použitá k hodnocení funkcí má být konzistentní po celou dobu sledování pacienta.

Rizikové faktory pro srdeční toxicitu zahrnují aktivní či latentní kardiovaskulární onemocnění, předchozí či současnou radioterapii v mediastinální/perikardiální oblasti, předchozí terapii antracykliny nebo antracendiony a současné užívání léků snižujících srdeční kontraktilitu nebo kardiotoxických léků (např. trastuzumab). Antracykliny včetně idarubicinu nemají být podávány v kombinaci s dalšími kardiotoxickými léky, pokud nejsou pacientovy srdeční funkce pečlivě monitorovány (viz bod 4.5). Pacienti, kterým jsou podávány antracykliny po ukončení léčby jinými kardiotoxickými agens, zvláště takovými, které mají dlouhý biologický poločas, jako je trastuzumab,

mohou být také vystaveni zvýšenému riziku kardiotoxicity. Hlášený biologický poločas trastuzumabu je proměnlivý. Trastuzumab může přetrvávat v oběhu až 7 měsíců. Proto se lékaři mají vyhnout zahájení terapie antracykliny až 7 měsíců po ukončení léčby trastuzumabem, pokud je to možné. Pokud toto není možné, mají být srdeční funkce pacienta důkladně monitorovány.

U pacientů léčených vysokými kumulativními dávkami a u těch s rizikovými faktory musí být srdeční funkce pečlivě sledovány. Kardiotoxicita idarubicinu se však může projevit i při nižších kumulativních dávkách či u pacientů bez rizikových faktorů.

Zdá se, že u kojenců a dětí je náchylnost ke kardiotoxicitě indukované antracykliny vyšší a je nutné provádět dlouhodobé a pravidelné sledování srdečních funkcí.

Je pravděpodobné, že toxicita idarubicinu a ostatních antracyklinů a antracendonů se sčítá.

Hematologická toxicita

Idarubicin je silné supresivum kostní dřeně. Závažná myelosuprese se objevuje u všech pacientů užívajících tuto látku v terapeutických dávkách.

Před každým cyklem terapie idarubicinem a během něj má být vyhodnocen hematologický profil pacienta, včetně diferenciálního počtu leukocytů.

Hlavním projevem hematologické toxicity idarubicinu je přechodná na dávce závislá leukopenie a/nebo granulocytopenie (neutropenie), které představují nejčastější akutní toxicitu limitující dávkování tohoto léku.

Leukopenie a neutropenie jsou obvykle závažné, může se též objevit trombocytopenie a anémie. Počet neutrofilů a destiček obecně dosahují svého maxima mezi 10. a 14. dnem aplikace, nicméně počet leukocytů/neutrofilů se ve většině případů navrácí k normálním hodnotám během třetího týdne. V průběhu závažné myelosuprese byla hlášena úmrtí v důsledku infekcí a/nebo krvácení.

Klinické důsledky závažné myelosuprese zahrnují horečku, infekce, sepsi/septikemii, septický šok, krvácení, hypoxii tkání či smrt.

Pokud se objeví febrilní neutropenie, doporučuje se léčba intravenózními antibiotiky.

Sekundární leukemie

Sekundární leukemie, s preleukemickou fází či bez ní, byla popsána u pacientů léčených antracykliny (včetně idarubicinu). Sekundární leukemie je častější, pokud jsou tyto léky podávány spolu s antineoplastickými látkami poškozujícími DNA, v kombinaci s radioterapií či pokud byli pacienti předléčení cytotoxickými látkami, případně pokud byly dávky antracyklinů postupně zvyšovány. Tyto leukemie mohou mít 1-3letou latenci.

Gastrointestinální

Idarubicin má emetogenní účinek. Mukozitida (především stomatitida, méně ezofagitida) se obecně objevují časně po podání léku a pokud jsou závažné, mohou během několika dnů progredovat do slizničních ulcerací. Většina pacientů se z těchto nežádoucích účinků zotaví do třetího týdne terapie.

Příležitostně byly pozorovány závažné gastrointestinální příhody (jako perforace a krvácení) u pacientů léčených idarubicinem, kteří měli akutní leukemii nebo jiné patologie v anamnéze, nebo dostávali léčiva, která jsou spojena s možnými gastrointestinálními komplikacemi. U pacientů s aktivní gastrointestinální chorobou a zvýšeným rizikem krvácení a/nebo perforace musí lékař zvážit přínos a riziko léčby idarubicinem.

Jaterní a/nebo renální funkce

Protože zhoršení funkce jater či ledvin může ovlivnit distribuci idarubicinu, mají být tyto funkce hodnoceny pomocí běžných laboratorních a klinických testů před zahájením léčby a potom v jejím průběhu (s použitím sérové hladiny bilirubinu a kreatininu jako indikátorů). V některých studiích III. fáze byla léčba idarubicinem kontraindikována, pokud sérová hladina bilirubinu a/nebo kreatininu

přesáhla 2.0 mg/dl (bilirubin > 34 µmol/l a/nebo kreatinin > 177 µmol/l). U ostatních antracyklinů se při hladinách bilirubinu a kreatininu v rozmezí 1,2 - 2,0 mg/dl (bilirubin 20 – 34 µmol/l a kreatinin 106 -177 µmol/l) snižuje dávka na 50 %.

Účinky v místě aplikace

Aplikace do malé žíly či opakovaná aplikace do téže žíly mohou vést ke vzniku flebosklerózy. Riziko vzniku flebitidy/tromboflebitidy v místě injekce lze snížit dodržováním doporučené metody aplikace.

Extravazace

Extravazace idarubicinu během intravenózního podání může vést k lokální bolestivosti, závažnému poškození tkání (tvorba puchýřů, závažná celulitida) a nekróze. Pokud se během intravenózního podávání idarubicinu objeví příznaky či známky extravazace, má být infuze léku okamžitě ukončena.

V případě extravazace může být použit dexrazoxan k prevenci nebo snížení poškození tkáně.

Syndrom nádorového rozpadu

Idarubicin může způsobovat hyperurikémii jako důsledek rozsáhlého katabolismu purinů, který doprovází lékem způsobenou rychlou lýzu neoplastických buněk (syndrom nádorového rozpadu). Po zahájení léčby mají být vyhodnoceny krevní hladiny kyseliny močové, draslíku, vápníku a kreatininu. Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem k prevenci hyperurikémie mohou snížit riziko možných komplikací syndromu nádorového rozpadu.

Imunosupresivní účinky/zvýšená vnímavost vůči infekcím

Podání živých či atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaným v důsledku podání chemoterapeutických agens včetně idarubicinu může mít za následek vážné či fatální infekce. Pacienti používající idarubicin se mají vyvarovat vakcinací živou vakcínou. Usmrcené či inaktivované vakcíny mohou být použity, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

Reprodukční systém

Idarubicin může způsobovat genotoxicitu. Pacienti a pacientky léčení idarubicinem mají v průběhu léčby a po určitou dobu po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži, kteří jsou léčení idarubicin-hydrochloridem se mají, je-li vhodné a dostupné, poradit o konzervaci spermatu pro případ nevratné neplodnosti způsobené léčbou (viz bod 4.6). Pacientům, kteří chtějí mít po ukončení léčby děti, je třeba doporučit, aby se nejprve poradili s příslušným specialistou.

Ostatní

Stejně jako u ostatních cytotoxických látek byly během léčby idarubicinem hlášeny případy tromboflebitidy a trombembolických příhod, včetně plicní embolie.

Pacienti by měli být informováni, že přípravek může způsobit červené zbarvení moči 1 až 2 dny po podání.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Idarubicin je silně myelosupresivní a režimy kombinované chemoterapie, které zahrnují přípravek s podobným účinkem, může vést k aditivní toxicitě, zejména v ohledu na účinek na kostní dřeň (viz bod 4.4). Použití idarubicinu současně s jinými potenciálně kardiotoxickými či s kardioaktivními látkami (např. blokátory kalciového kanálu) vyžaduje sledování srdečních funkcí během léčby.

Změny jaterních a renálních funkcí indukované současnou terapií může ovlivnit metabolismus, farmakokinetiku a terapeutickou účinnost a/nebo toxicitu idarubicinu (viz bod 4.4).

Aditivní myelosupresivní účinek se může objevit, pokud je používána radioterapie současně nebo 2 – 3 týdny před zahájením léčby idarubicinem.

Současné podání živých atenuovaných vakcín (např. žlutá zimnice) se nedoporučuje z důvodu rizika fatální infekce. Riziko se zvyšuje u pacientů, u kterých došlo k supresi imunity jejich onemocněním. Usmrcené či inaktivované vakcíny mohou být použity, jsou-li dostupné.

Při kombinaci perorálních antikoagulant a protinádorové chemoterapie nelze vyloučit riziko interakcí a doporučuje se proto zvýšená frekvence monitorování INR (International Normalised Ratio).

Cyklosporin A: Současné podávání cyklosporinu A jako jednoduché chemosenzitizace významně zvýšilo AUC idarubicinu (1,78násobek) a AUC idarubicinolu (2,47násobek) u pacientů s akutní leukemií. Klinický význam této interakce není znám. U těchto pacientů může být nezbytná úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání idarubicinu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Idarubicin se nemá používat v těhotenství, pokud potenciální přínos neospravedlňuje potenciální riziko pro plod. Pacientka musí být o potenciálním riziku pro plod informována.

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby neotěhotněly a aby používaly během léčby idarubicinem a nejméně 6,5 měsíce po poslední dávce účinnou antikoncepci. Mužům s partnerkami ve fertilním věku se doporučuje, aby používali během léčby idarubicinem a nejméně 3,5 měsíce po poslední dávce účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda jsou idarubicin nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že jiné antracykliny jsou vylučovány do lidského mléka, a vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům idarubicinu u kojených dětí, je třeba ženám doporučit, aby během léčby idarubicinem a po dobu nejméně 14 dnů po poslední dávce nekojily.

Fertilita

Idarubicin může způsobovat poškození chromozomů v lidských spermiích. Z tohoto důvodu mají muži, kteří podstupují léčbu idarubicinem, používat účinné metody antikoncepce po dobu nejméně 3,5 měsíce po poslední dávce (viz bod 4.4). Ženy i muži se mají před léčbou poradit o zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky idarubicinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly systematicky hodnoceny.

4.8 Nežádoucí účinky

Uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby idarubicinem s četností výskytu definovanými jako: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$), není známo (dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce
	Méně časté	Sepse/septikemie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Sekundární leukemie (akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie, závažná leukopenie a neutropenie, anemie

	Není známo	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaxe
Endokrinní poruchy	Velmi časté	Anorexie
	Méně časté	Dehydratace
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hyperurikémie
	Není známo	Syndrom nádorového rozpadu
Poruchy nervového systému	Vzácné	Cerebrální krvácení
Srdeční poruchy	Časté	Městnavé srdeční selhání, bradykardie, sinusová tachykardie, tachyarytmie, asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory, kardiomyopatie**
	Méně časté	Srdeční infarkt, abnormality EKG*
	Velmi vzácné	Perikarditida, myokarditida, atrioventrikulární a raménkové blokády
Cévní poruchy	Časté	Krvácení, lokální flebitida, tromboflebitida
	Méně časté	Šok
	Velmi vzácné	Tromboembolie, návaly horka
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, zvracení, mukozitida/stomatitida, průjem, abdominální bolest nebo pocit pálení
	Časté	Krvácení do gastrointestinálního traktu, bolesti břicha
	Méně časté	Ezofagitida, kolitida†
	Velmi vzácné	Žaludeční eroze nebo ulcerace
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alopecie
	Časté	Vyrážka, svědění hypersenzitivita ozáření kůže‡
	Méně časté	Kopřivka, hyperpigmentace kůže a nehtů, celulitida§, nekróza tkání
	Velmi vzácné	Akrální erytém
	Není známo	Lokální reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Červené zabarvení moče po dobu 1 až 2 dny po podání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka, bolest hlavy, zimnice

* Nespecifické změny ST úseku

** Související známky a příznaky viz bod 4.4

† Včetně závažné enterokolitidy / neutropenické enterokolitidy s perforací

‡ 'Radiation recall reaction'

§ Tento účinek může být závažný

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematopoetický systém

Silná myelosuprese je nejzávažnějším nežádoucím účinkem při léčbě idarubicinem. Nicméně je nezbytná pro eradikaci leukemických buněk (viz bod 4.4)

Kardiotoxicita

Život ohrožující městnavé srdeční selhání je nezávažnější formou antracykliny vyvolané kardiomyopatie a představuje toxicitu limitující kumulativní dávku léku.

Gastrointestinální

Stomatitida a v závažných případech slizniční ulcerace, dehydratace způsobená silným zvracením a průjmem; riziko perforace střev atd.

Účinky v místě aplikace

Flebitida/tromboflebitida a preventivní opatření diskutovaná v bodě 4.2; nechtěné paravenózní infiltráty mohou způsobit bolest, závažnou celulitidu a nekrózu tkání.

Další nežádoucí účinky: hyperurikemie

Hydratace, alkalizace moči a profylaxe alopurinolem mohou snížit riziko možných komplikací syndromu nádorového rozpadu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Velmi vysoké dávky idarubicinu často vedou do 24 hodin k poškození myokardu a do jednoho až dvou týdnů k těžkému útlumu kostní dřeně.

Byly popsány případy srdečního selhání i několik měsíců po předávkování antracykliny.

Pacienti léčení perorálním idarubicinem musí být sledováni z důvodu možného gastrointestinálního krvácení a závažného poškození sliznic.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antracykliny a příbuzné látky, ATC kód: L01DB06

Idarubicin je antracyklin s interkalačním účinkem na DNA, který vstupuje do interakce s topoizomerázou II a má inhibiční účinky na syntézu nukleových kyselin. Záměna ve struktuře antracyklinů na 4. pozici dává sloučenině ve srovnání s doxorubicinem a daunorubicinem vyšší lipofilitu s následným zlepšením průniku do buněk.

Idarubicin byl shledán silnějším než daunorubicin a účinnější látkou pro léčbu leukemie a lymfomů u myší, a to jak při intravenózním, tak při perorálním podání. *In vitro* studie na myších a lidských buňkách rezistentních na antracykliny ukázaly nižší míru zkřížené rezistence u idarubicinu než v případě doxorubicinu či daunorubicinu. Studie kardiotoxicity na zvířatech ukázaly, že má idarubicin lepší terapeutický index než doxorubicin nebo daunorubicin. Hlavní metabolit, idarubicinol, má v experimentálních modelech také prokázané protinádorové působení, jak *in vitro*, tak *in vivo*. Pokud je podáván potkanům ve stejných dávkách jako látka, ze které je odvozen, je idarubicinol zřetelně méně kardiotoxický než idarubicin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U dospělých po perorálním dávce 10 - 60 mg/m² se idarubicin rychle absorboval s maximálními plazmatickými koncentracemi v plazmě 4–12,65 ng/ml dosaženými 1 - 4 hodiny po podání. Terminální poločas byl 12,7 ± 6,0 hodin (průměr ± směrodatná odchylka). Po intravenózním podání idarubicinu byl u dospělých pacientů terminální poločas 13,9 ± 5,9 hodin, podobný poločasu zjištěnému po perorálním podání.

Po intravenózním podání je idarubicin rozsáhle přeměňován na aktivní metabolit, idarubicinol, který je pomalu eliminován s plazmatickým poločasem 41-69 hodin. Léčivá látka je eliminována prostřednictvím biliární a renální exkrece, především ve formě idarubicinolu.

Studie koncentrací léčivé látky v buňkách (jaderné krevní buňky a buňky kostní dřeně) ukázaly, že vrcholu intracelulární koncentrace idarubicinu je dosaženo již během několika minut. Koncentrace idarubicinu a idarubicinolu v jaderných krevních buňkách a buňkách kostní dřeně jsou více než stokrát vyšší než koncentrace v plazmě. Rychlost eliminace z buněk a plazmy je takřka identická, terminální poločas je kolem 15 hodin. Terminální poločas idarubicinolu je 72 hodin.

Zvláštní populace

Jaterní a renální poškození

Farmakokinetika idarubicinu u pacientů s jaterním a/nebo renálním poškozením nebyla hodnocena. Očekává se, že u pacientů se středně závažnou až závažnou jaterní dysfunkcí se může metabolismus idarubicinu zhoršit a vést k vyšším systémovým hladinám léku. Účinek idarubicinu může být rovněž ovlivněn renálním onemocněním. Je nutné proto zvážit snížení dávky u pacientů s jaterním a/nebo renálním poškozením (viz body 4.2 a 4.4). Idarubicin je kontraindikován u pacientů se závažným jaterním a/nebo renálním selháním (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Farmakokinetická měření u 7 pediatrických pacientů, kterým byl podáván idarubicin-hydrochlorid intravenózně v dávkách v rozmezí 15 až 40 mg/m²/3 dny, ukázala střední poločas idarubicinu 8,5 hodiny (rozmezí: 3,6 – 26,4 hodin). Aktivní metabolit, idarubicinol, akumulovaný během 3denní léčby, vykázal střední poločas 43,7 hodin (rozmezí: 27,8-131 hodin). Farmakokinetická měření v samostatné studii u 15 pediatrických pacientů, kterým byl podáván idarubicin-hydrochlorid perorálně v dávkách v rozmezí 30 až 50 mg/m²/3 dny, ukázala maximální plazmatické koncentrace idarubicinu 10,6 ng/ml (rozmezí 2,7–16,7 ng/ml při dávce 40 mg/m²). Střední terminální poločas idarubicinu byl 9,2 hodin (rozmezí: 6,4–25,5 hodin).

Během 3 dnů léčby byla zaznamenána signifikantní akumulace idarubicinolu. U pediatrických pacientů byl zjištěn terminální poločas idarubicinu po intravenózním podání srovnatelný s poločasem po perorálním podání.

Protože hodnoty C_{max} idarubicinu jsou po perorálním podání u dětí i u dospělých podobné, zdá se, že absorpční kinetika se u těchto dvou skupin neliší.

Jak po perorálním, tak po intravenózním podání se hodnoty eliminačního poločasu u dětí a dospělých liší.

Hodnoty celkové tělesné clearance idarubicinu u dospělých (30–107,9 l/h/m²) jsou vyšší než tyto hodnoty v pediatrické populaci (18–33 l/h/m²). I když idarubicin má velmi velký distribuční objem jak u dospělých, tak u dětí, což značí, že velká část léčivého přípravku se váže ve tkáních, kratší eliminační poločas a nižší celková clearance nelze zcela vysvětlit menším zdánlivým distribučním objemem u dětí v porovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Idarubicin byl ve většině provedených zkoušek *in vitro* i *in vivo* genotoxický. Bylo také prokázáno jeho toxické působení na reprodukční orgány, embryotoxita a teratogenita u potkanů. U potkanů nebyly po intravenózním podání idarubicinu v dávkách 0,2 mg/kg/den v peri- a postnatálním období pozorovány žádné relevantní účinky na matky nebo jejich potomky. Není známo, zda se tato léčivá látka vylučuje do mateřského mléka. Intravenózně podávaný idarubicin, stejně jako ostatní antracykliny, má prokázané karcinogenní účinky u potkanů. Studie lokální snášenlivosti provedené na psech ukázaly, že extravazace léku způsobuje nekrózu tkáně.

Po intravenózním podání idarubicin-hydrochlorid je hodnota LD₅₀ u myši 4,4 mg/kg, u potkanů 2,9 mg/kg a u psů 1,0 mg/kg. Hlavními cílovými orgány po podání jednotlivé dávky byly hematopoetický systém a, především u psů, gastrointestinální trakt.

Po opakovaném intravenózním podání idarubicinu potkanům a psům byly hlavními cílovými orgány hematopoetický systém, gastrointestinální trakt, ledviny, játra a samčí i samičí reprodukční orgány.

Studie akutní a subakutní kardiotoxicity odhalily, že intravenózně podávaný idarubicin je mírně kardiotoxický jen při letálních dávkách, zatímco podání doxorubicinu a daunorubicinu vede k evidentnímu poškození myokardu již při dávkách neletálních.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

6.2 Inkompatibility

Idarubicin se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky. Je nutno zabránit delšímu styku s jakýmkoli roztokem se zásaditým pH, protože by mohlo dojít k rozpadu idarubicinu. Zavedos se nesmí mísit s heparinem, protože by se mohla vytvořit sraženina.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu až 48 hodin při 2 až 8 °C nebo 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužitý roztok je nutno zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: bezbarvá skleněná lahvička s pryžovou zátkou, odtrhovacím víčkem a krytem.

Velikost balení: 1 lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aby se zamezilo vzniku aerosolu během rekonstituce, je v lahvičce s idarubicinem podtlak. Při zavádění jehly do lahvičky je nutné postupovat se zvýšenou opatrností a vyvarovat se vdechnutí případného aerosolu.

Příprava roztoku

Při přípravě se obsah lahvičky rozpouští výhradně v 5 ml vody pro injekci. Vzniklý roztok je hypotonický a je nutné dodržet postup podání popsany níže.

Intravenózní podání

Rozpuštěný roztok se podává pouze intravenózně, volně tekoucí intravenózní infuzí 0,9% chloridu sodného nebo 5% roztoku glukosy po dobu 5-10 minut. Přímá injekce do žíly se nedoporučuje pro riziko extravazace, k níž může dojít i v případě správného krevního návratu po nasátí jehlou (viz bod 4.4).

Bezpečnostní opatření

Následující bezpečnostní doporučení jsou dána toxickou povahou léčivé látky a jsou platná pro všechna cytostatika:

- Personál musí být vyškolen ve správných technikách rekonstituce a zacházení s přípravkem.
- Těhotné ženy nesmí pracovat s tímto léčivým přípravkem.
- Personál manipulující s idarubicinem musí nosit ochranné prostředky: ochranné brýle, plášť, rukavice na jedno použití a respirátor.
- Pro rekonstituci musí být určen/vyhrazen zvláštní/oddělený prostor (pokud možno s laminárním prouděním vzduchu). Pracovní plochy musí být chráněny absorpčním papírem na jedno použití s vrstvou plastu na spodní straně.
- Veškerý materiál použitý pro rekonstituci, aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být umístěn do odpadních nádob pro vysoce nebezpečný odpad, určený ke spalování za vysokých teplot.
- Povrch pokapaný nebo politý přípravkem nebo jeho roztokem je třeba očistit 1% roztokem chlornanu sodného a omýt vodou.
- Veškeré předměty použité při čištění je nutné zlikvidovat výše uvedeným způsobem.
- Náhodný kontakt roztoku s kůží nebo s očima je nutné okamžitě ošetřit opakovaným výplachem vodou, mýdlem a vodou nebo roztokem hydrogenuhličitanu sodného a je nutné vyhledat lékařskou pomoc.
- Nepoužitý roztok je nutné zlikvidovat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/651/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 9. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 8. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 12. 2023