

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zavedos 5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Zavedos 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zavedos 5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής ιδαρουβικίνης.

Zavedos 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής ιδαρουβικίνης.

Μετά την ανασύσταση κάθε 1 ml διαλύματος περιέχει 1 mg υδροχλωρικής ιδαρουβικίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Zavedos 5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα: κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Zavedos 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα: κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η υδροχλωρική ιδαρουβικίνη είναι ένας αντιμυτωτικός και κυτταροτοξικός παράγοντας που χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυαστικά χημειοθεραπευτικά σχήματα μαζί με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Η υδροχλωρική ιδαρουβικίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων νεοπλασιών:

Ενήλικες

- Οξεία μη-λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ANLL, AML) για την πρόκληση ύφεσης ως πρώτης γραμμής θεραπεία ή/και την πρόκληση ύφεσης σε υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς ασθενείς.
- Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ALL) ως δεύτερης γραμμής θεραπεία.

Παιδιά

- Οξεία μη-λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ANLL, AML) σε συνδυασμό με κυταραβίνη για την πρόκληση ύφεσης ως πρώτης γραμμής θεραπεία
- Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ALL) ως δεύτερης γραμμής θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η υδροχλωρική ιδارουβικίνη ως ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται μόνο ενδοφλεβίως (IV) (βλ. παράγραφο 6.6). Πρέπει να πραγματοποιείται αργή χορήγηση με σωλήνα συνεχούς ροής ενδοφλέβιας έγχυσης χλωριούχου νατρίου 0,9% ή δεξτρόζης 5%, σε διάστημα 5 έως 10 λεπτών. Σκοπός της τεχνικής είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης ή φλεβικής εξαγγείωσης που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κυτταρίτιδα, φυμαλλοποίηση, ακόμη και νέκρωση των ιστών. Δεν συνιστάται άμεση ένεση λόγω του κινδύνου εξαγγείωσης, που μπορεί να προκληθεί ακόμη και παρουσία επαρκούς ποσότητας αίματος μετά από αναρρόφηση με τη βελόνα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η δοσολογία υπολογίζεται συνήθως με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Η οδός χορήγησης είναι ενδοφλέβια.

Ενήλικες

- Σε περιπτώσεις *ANLL/AML*, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ημέρα ενδοφλεβίως για διάστημα 3 ημερών σε συνδυασμό με κυταραβίνη. Άλλο δοσολογικό σχήμα που έχει χρησιμοποιηθεί στην *ANLL* είναι $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ημέρα ενδοφλεβίως για διάστημα 5 ημερών, ως μονοθεραπεία ή και σε συνδυασμό.
- Σε περιπτώσεις *ALL*, η συνιστώμενη δόση είναι $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ημέρα ενδοφλεβίως, ως μονοθεραπεία, για διάστημα 3 ημερών.

Παιδιά

- Σε περιπτώσεις *ANLL/AML*, το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος είναι $10\text{-}12 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ημέρα ενδοφλεβίως για διάστημα 3 ημερών σε συνδυασμό με κυταραβίνη.
- Σε περιπτώσεις *ALL*, η συνιστώμενη δόση είναι $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ημέρα ενδοφλεβίως, ως μονοθεραπεία, για διάστημα 3 ημερών.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα παραπάνω είναι γενικές οδηγίες. Ανατρέξτε στα αντίστοιχα πρωτόκολλα για την ακριβή δοσολογία.

Όλα τα παραπάνω δοσολογικά σχήματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την αιματολογική κατάσταση του ασθενούς καθώς και τις δόσεις των άλλων κυτταροτοξικών φαρμάκων που λαμβάνονται όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό.

Η χορήγηση δεύτερου σχήματος στους ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρή βλεννογονίτιδα πρέπει να καθυστερεί μέχρι την ανάρρωση αυτών από τη συγκεκριμένη τοξικότητα και συνιστάται μείωση της δόσης κατά 25 %.

Τροποποιήσεις του δοσολογικού σχήματος

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Ενώ δεν μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις επί του δοσολογικού σχήματος με βάση τις περιορισμένες πληροφορίες που υπάρχουν για ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης και/ή κρεατινίνης ορού μεγαλύτερα του $2,0 \text{ mg}/\text{dl}$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Η υδροχλωρική ιδارουβικίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική και/ή νεφρική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενοδιόνες.
- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

- σοβαρή μυοκαρδιοπάθεια
- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- σοβαρές αρρυθμίες
- επίμονη μυελοκαταστολή
- προηγούμενη θεραπεία με μέγιστες αθροιστικές δόσεις υδροχλωρικής ιδارουβικίνης και/ή άλλες ανθρακυκλίνες και ανθρακενοδιόνες (βλ. παράγραφο 4.4)
- ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η ιδارουβικίνη πρέπει να χορηγείται μόνον υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπείας.

Αυτό εξασφαλίζει την άμεση και αποτελεσματική θεραπεία σοβαρών επιπλοκών της νόσου και/ή της αγωγής (π.χ. αιμορραγία, μαζικές λοιμώξεις).

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ανακάμψει από οξεία τοξικότητα προηγούμενης κυτταροτοξικής θεραπείας (όπως στοματίτιδα, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και γενικευμένες λοιμώξεις) πριν την έναρξη της θεραπείας με υδροχλωρική ιδارουβικίνη.

Καρδιακή λειτουργία

Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί έναν κίνδυνο από τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες που μπορεί να εκδηλωθεί με πρώιμα (δηλ. οξεία) ή όψιμα (δηλ. καθυστερημένα) συμβάματα.

Πρώιμα (δηλ. οξεία) συμβάματα.

Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα της ιδارουβικίνης συνίσταται κυρίως από φλεβοκομβική ταχυκαρδία και/ή ανωμαλίες του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), όπως μη-ειδικές μεταβολές του κύματος ST-T. Έχουν επίσης αναφερθεί ταχυαρρυθμίες, περιλαμβανομένων των κοιλιακών εκτακτοσυστολών και της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της βραδυκαρδίας καθώς και του κολποκοιλιακού αποκλεισμού και του αποκλεισμού σκέλους. Οι δράσεις αυτές συνήθως δεν οδηγούν σε εμφάνιση καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας, σπάνια είναι κλινικής σημασίας και γενικά δεν αποτελούν αιτία διακοπής της θεραπείας με ιδارουβικίνη.

Όψιμα (δηλ. καθυστερημένα) συμβάματα.

Καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα συνήθως εμφανίζεται αργά κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 2 έως 3 μηνών από το τέλος της θεραπείας. Ωστόσο ακόμη πιο καθυστερημένα συμβάματα έχουν αναφερθεί αρκετούς μήνες έως χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Καθυστερημένη μυοκαρδιοπάθεια εκδηλώνεται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) και/ή σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF) όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, περιφερικά οίδημα, καρδιομεγαλία, ηπατομεγαλία, ολιγουρία, ασκίτη, υπεζωκοτική συλλογή και καλπαστικός ρυθμός. Έχουν επίσης αναφερθεί υποξείες δράσεις όπως περικαρδίτιδα/μυοκαρδίτιδα. Η απειλητική για τη ζωή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) είναι η πλέον σοβαρή μορφή επαγόμενης από ανθρακυκλίνες καρδιομυοπάθειας και αποτελεί την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου.

Δεν έχουν καθοριστεί τα όρια αθροιστικής δόσης για την ενδοφλέβια (IV) ή την από στόματος χορηγούμενη υδροχλωρική ιδارουβικίνη. Ωστόσο, έχει αναφερθεί καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με την ιδارουβικίνη στο 5% των ασθενών που έλαβαν αθροιστικά IV δόσεις της τάξεως των 150 έως 290 mg/m². Διαθέσιμα στοιχεία από ασθενείς που έλαβαν από του στόματος αθροιστικές δόσεις συνολικά έως 400 mg/m² υποδεικνύουν ότι υπάρχει μικρή πιθανότητα καρδιοτοξικότητας.

Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να αξιολογηθεί πριν οι ασθενείς υποβληθούν σε θεραπεία με ιδιουρική και πρέπει να παρακολουθείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πρόκλησης σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας.

Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με τακτική παρακολούθηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άμεση διακοπή της ιδιουρικής με το πρώτο σημείο δυσλειτουργίας.

Η κατάλληλη ποσοτική μέθοδος για επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (αξιολόγηση του LVEF) περιλαμβάνει Ραδιοϊσοτοπική Αγγειογραφία (MUGA scan) ή ηχοκαρδιογράφημα (ECHO). Συνιστάται μία αρχική αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και είτε με Ραδιοϊσοτοπική Αγγειογραφία (MUGA scan) είτε με ηχοκαρδιογράφημα (ECHO), ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αυξημένη καρδιοτοξικότητα. Η αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πρέπει να επαναλαμβάνεται με Ραδιοϊσοτοπική Αγγειογραφία (MUGA scan) ή με ηχοκαρδιογράφημα (ECHO) ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερη αθροιστική δόση ανθρακυκλίνης. Η τεχνική που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση πρέπει να είναι η ίδια καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Οι παράγοντες κινδύνου καρδιοτοξικότητας περιλαμβάνουν ενεργή ή μη καρδιαγγειακή νόσο, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου/περικαρδίου, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενοδιόνες, και ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων με την ικανότητα να καταστέλλουν την καρδιακή συσταλτικότητα ή καρδιοτοξικά φάρμακα (π.χ τραστουζουμάμπη). Οι ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβανομένης της ιδιουρικής δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες εκτός και αν η καρδιακή λειτουργία παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά από διακοπή άλλων καρδιοτοξικών παραγόντων, ιδιαιτέρως αυτών με μεγάλους χρόνους ημιζωής όπως τη τραστουζουμάμπη, είναι δυνατόν να βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιοτοξικότητα. Ο αναφερόμενος χρόνος ημίσειας ζωής της τραστουζουμάμπης ποικίλλει. Η ουσία μπορεί να παραμείνει στην κυκλοφορία για έως και 7 μήνες. Για τον λόγο αυτό, οι γιατροί θα πρέπει να αποφεύγουν την θεραπεία με ανθρακυκλίνες για διάστημα έως και 7 μήνες μετά την διακοπή αγωγής με τραστουζουμάμπη, εφόσον αυτό είναι δυνατό. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς.

Η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρή σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές αθροιστικές δόσεις και σε αυτούς που έχουν παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, μπορεί να παρουσιαστεί καρδιοτοξικότητα με τη λήψη ιδιουρικής σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ή όχι.

Σε βρέφη και παιδιά φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε επαγόμενη από ανθρακυκλίνες καρδιοτοξικότητα και πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε μακροχρόνια βάση.

Είναι πιθανόν η τοξικότητα της ιδιουρικής και των άλλων ανθρακυκλινών ή ανθρακενοδιονών να είναι αθροιστική.

Αιματολογική τοξικότητα

Η ιδιουρική είναι ένα ισχυρό κατασταλτικό του μυελού των οστών. Σοβαρή μυелоκαταστολή προκαλείται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγείται μία θεραπευτική δόση αυτού του παράγοντα.

Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της αιματολογικής κατάστασης κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας με ιδιουρική, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων.

Δοσοεξαρτώμενη αναστρέψιμη λευκοπενία και/ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) είναι η κυρίαρχη εκδήλωση της αιματολογικής τοξικότητας της ιδιουρικής και είναι η πλέον συχνή οξεία δοσοπεριοριστική τοξικότητα αυτού του φαρμάκου.

Η λευκοπενία και η ουδετεροπενία είναι συνήθως σοβαρές. Μπορεί ακόμη να παρουσιαστούν θρομβοπενία και αναιμία. Τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια φθάνουν συνήθως στο ναδίρ εντός 10 έως 14 ημερών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο γενικά η αιματολογική κατάσταση επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της 3^{ης} εβδομάδας. Έχουν αναφερθεί θάνατοι εξαιτίας λοιμώξεων και/ή αιμορραγιών κατά τη διάρκεια της φάσης σοβαρής μυελοκαταστολής.

Οι κλινικές επιπτώσεις της σοβαρής μυελοκαταστολής περιλαμβάνουν πυρετό, λοιμώξεις, σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, αιμορραγία, υποξία των ιστών ή θάνατο. Αν εκδηλωθεί εμπύρετη ουδετεροπενία, συνιστάται η αγωγή με κάποιο ενδοφλέβια χορηγούμενο αντιβιοτικό.

Δευτεροπαθής λευχαιμία

Δευτεροπαθής λευχαιμία με ή χωρίς προλευχαιμική φάση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ανθρακυκλίνες συμπεριλαμβανομένης της ιδارουβικίνης. Η δευτεροπαθής λευχαιμία είναι περισσότερο συχνή όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA, όταν οι ασθενείς είναι βαρέως προθεραπευμένοι με κυτταροτοξικά φάρμακα ή όταν οι δόσεις των ανθρακυκλινών έχουν αυξηθεί κλιμακωτά. Αυτές οι λευχαιμίες μπορεί να έχουν λανθάνουσα περίοδο 1 έως 3 έτη.

Γαστρεντερικό

Η ιδارουβικίνη προκαλεί έμετο. Βλεννογονίτιδα (κυρίως στοματίτιδα, λιγότερο συχνά οισοφαγίτιδα) εμφανίζεται γενικά σύντομα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και, αν είναι σοβαρή, μπορεί να εξελιχθεί εντός ολίγων ημερών σε εξελκώσεις βλεννογόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν από αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια μέχρι την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας.

Περιστασιακά, έχουν παρατηρηθεί επεισόδια σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων (όπως διάρρηξη ή αιμορραγία) σε ασθενείς που λαμβάνουν ιδارουβικίνη από του στόματος και είχαν οξεία λευχαιμία ή ιστορικό άλλων παθολογικών διαταραχών ή είχαν λάβει φάρμακα που είναι γνωστά ότι οδηγούν σε γαστρεντερικές επιπλοκές. Σε ασθενείς με ενεργή γαστρεντερική νόσο με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και/ή διάρρηξης, ο ιατρός πρέπει να σταθμίσει το όφελος της από του στόματος ιδارουβικίνης έναντι του κινδύνου.

Ηπατική και/ή νεφρική λειτουργία

Καθώς η/οι διαταραγμένη/ες ηπατική και/ή νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση της ιδارουβικίνης, πρέπει να αξιολογείται η λειτουργία του ήπατος και των νεφρών με καθιερωμένες κλινικές εργαστηριακές δοκιμασίες (χρησιμοποιώντας τη χολερυθρίνη και την κρεατινίνη του ορού ως δείκτες) τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε μερικές κλινικές δοκιμές Φάσης III, η θεραπεία αντενδείκνυτο εάν τα επίπεδα χολερυθρίνης και/ή κρεατινίνης στον ορό υπερέβαιναν τα 2,0 mg/dl. Με άλλες ανθρακυκλίνες εφαρμόζεται γενικά μείωση της δόσης κατά 50% εάν τα επίπεδα της χολερυθρίνης βρίσκονται μεταξύ 1,2 και 2,0 mg/dl (βλ παράγραφο 4.2).

Επίδραση στη θέση της ένεσης

Μπορεί να προκληθεί φλεβοσκληρυνση από ένεση σε μικρό αγγείο ή από προηγούμενες ενέσεις στην ίδια φλέβα. Ο κίνδυνος για φλεβίτιδα/θρομβοφλεβίτιδα στη θέση της ένεσης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί αν ακολουθηθεί η διαδικασία χορήγησης που συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Εξαγγείωση

Η εξαγγείωση της ιδارουβικίνης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας ένεσης μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο, σοβαρές βλάβες των ιστών (σχηματισμό φυσαλίδων, σοβαρή κυτταρίτιδα) και νέκρωση. Εάν παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης κατά τη

διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης της ιδارουβικίνης, η έγχυση του φαρμάκου πρέπει να σταματήσει αμέσως.

Σε περιπτώσεις εξαγγείωσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δεξαζοζάνη προκειμένου να προληφθεί ή να περιοριστεί ο τραυματισμός των ιστών.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Η ιδارουβικίνη μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία ως αποτέλεσμα του εκτεταμένου καταβολισμού της πουρίνης που συνοδεύει την ταχεία – φαρμακοεπαγόμενη – λύση των νεοπλαστικών κυττάρων («σύνδρομο λύσης όγκου»). Τα επίπεδα του ουρικού οξέος, του καλίου, του φωσφορικού ασβεστίου και της κρεατινίνης πρέπει να αξιολογούνται μετά την αρχική θεραπεία. Η ενυδάτωση, η αλκαλινοποίηση των ούρων καθώς και η προφύλαξη με αλλοπουρινόλη προκειμένου να προληφθεί η υπερουριχαιμία μπορεί να ελαχιστοποιήσουν πιθανές επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου.

Ανοσοκατασταλτική επίδραση/αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις

Η χορήγηση εμβολίων ζώντων ή ζώντων-εξασθενημένων μικροοργανισμών (όπως κίτρινος πυρετός) σε ανοσοκατεσταλμένους από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ασθενείς περιλαμβανομένης της ιδارουβικίνης, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ιδارουβικίνη. Εμβόλια νεκρών ή αδρανοποιημένων μικροοργανισμών μπορούν να χορηγηθούν ωστόσο, η απόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

Αναπαραγωγικό σύστημα

Η ιδارουβικίνη μπορεί να προκαλέσει γονοτοξικότητα. Συνιστάται στους άνδρες και τις γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υδροχλωρική ιδارουβικίνη να λαμβάνουν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για ένα χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία.

Συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με ιδارουβικίνη, εάν αυτό κριθεί κατάλληλο και υπάρχει η δυνατότητα, να αναζητήσουν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, εξαιτίας της πιθανότητας μη-αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6). Οι ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν τέκνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να συζητήσουν πρώτα με κατάλληλο ειδικό.

Άλλα

Όπως και με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, θρομβοφλεβίτιδα και θρομβοεμβολικά φαινόμενα περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση της ιδارουβικίνης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή πρόκληση κόκκινου χρωματισμού των ούρων για 1 – 2 ημέρες μετά τη χορήγηση του προϊόντος.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ιδارουβικίνη είναι ισχυρός μυελοκατασταλτικός παράγοντας και τα σχήματα συνδυασμένης χημειοθεραπείας που περιλαμβάνουν άλλους παράγοντες με παρόμοια δράση μπορεί να προκαλέσουν αθροιστική τοξικότητα, επιδρώντας ιδιαίτερα στο μυελό των οστών/αιματολογικό και στο γαστρεντερικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση της ιδارουβικίνης σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με άλλα δυνητικά καρδιοτοξικά φάρμακα, όπως και η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων με καρδιακή δράση (π.χ. αποκλειστές

διαύλων ασβεστίου), απαιτεί παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Μεταβολές της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας επαγόμενες από ταυτόχρονες θεραπείες μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό, τη φαρμακοκινητική και τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και/ή τοξικότητα της ιδارουβικίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μία αθροιστική μυελοκατασταλτική δράση μπορεί να παρουσιαστεί όταν η ακτινοθεραπεία γίνεται ταυτόχρονα ή εντός 2-3 εβδομάδων πριν από τη θεραπεία με ιδارουβικίνη.

Δε συστήνεται η ταυτόχρονη χορήγηση εμβολίων ζώντων εξασθενημένων μικροοργανισμών (π.χ., κίτρινος πυρετός) εξαιτίας του κινδύνου ενδεχομένως θανατηφόρας συστηματικής νόσου. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε άτομα που βρίσκονται ήδη σε ανοσοκαταστολή λόγω της υποκείμενης νόσου τους. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται εμβόλιο αδρανοποιημένων μικροοργανισμών, εάν διατίθεται.

Σε συνδυασμό από του στόματος αντιπηκτικών και αντικαρκινικής χημειοθεραπείας, συνιστάται αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (International Normalised Ratio), καθώς δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης.

Κυκλοσπορίνη Α: Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης Α ως μόνου χημειοευσθητοποιητή αύξησε σημαντικά την AUC της ιδارουβικίνης (1,78-φορές) και την AUC της ιδارουβικινόλης (2,46-φορές) σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής είναι άγνωστη. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη σε μερικούς ασθενείς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ιδارουβικίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ιδارουβικίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Θα πρέπει να δίδονται συμβουλές στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να μην μείνουν έγκυες και να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιδارουβικίνη και για τουλάχιστον 6,5 μήνες μετά από την τελευταία δόση. Θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες με συντρόφους γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιδارουβικίνη και για τουλάχιστον 3,5 μήνες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ιδارουβικίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Καθώς άλλες ανθρακυκλίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν από την ιδارουβικίνη, θα πρέπει να καθοδηγούνται οι γυναίκες να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιδارουβικίνη και για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά από την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Η ιδارουβικίνη μπορεί να προκαλέσει χρωμοσωμική βλάβη στα ανθρώπινα σπερματοζώαρια. Για αυτόν το λόγο, άντρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιδارουβικίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους για τουλάχιστον 3,5 μήνες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητούν καθοδήγηση σχετικά με την διατήρηση της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση της ιδιαιδικής στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιδιαιδική με τις εξής συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη-γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Πολύ συχνές

Λοιμώξεις

Όχι συχνές

Σήψη, σηψαιμία

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες):

Όχι συχνές:

Δευτεροπαθή λευχαιμία (οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Πολύ συχνές

Θρομβοπενία, σοβαρή λευκοπενία και ουδετεροπενία, αναιμία

Μη-γνωστές

Πανκυτταροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες

Αναφυλαξία

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος:

Πολύ συχνές

Ανορεξία

Όχι συχνές

Αφυδάτωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές

Υπερουριχαιμία

Μη-γνωστές

Σύνδρομο Λύσης Όγκου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Σπάνιες

Εγκεφαλικές αιμορραγίες

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυκαρδία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμία, ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας, Καρδιομυοπάθειες**

Όχι συχνές

Έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα*

Πολύ σπάνιες

Περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, κολποκοιλιακός και σκελικός αποκλεισμός

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές	Αιμορραγίες, τοπική φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα
Όχι συχνές	Καταπληξία
Πολύ σπάνιες	Θρομβοεμβολή, έξαψη

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος, βλεννογονίτιδα/στοματίτιδα, διάρροια, κοιλιακό άλγος ή αίσθημα καύσου, Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, κοιλιακό άλγος
Συχνές	Οισοφαγίτιδα, κολίτιδα†
Όχι συχνές	Διαβρώσεις του στομάχου ή εξελκώσεις
Πολύ σπάνιες	

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Συχνές	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης
--------	--

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές	Αλωπεκία,
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός, υπερευαισθησία ακτινοβοληθέντος δέρματος‡
Όχι συχνές	Κνίδωση, υπέρχρωση δέρματος και ονύχων, κυτταρίτιδα§ νέκρωση ιστού
Πολύ σπάνιες	Ερύθημα των άκρων
Μη-γνωστές	Τοπική αντίδραση

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Πολύ συχνές	Κόκκινη χρώση των ούρων για 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση
-------------	---

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές	Πυρετός, Κεφαλαλγία, Ρίγη
-------------	---------------------------

*Μη-ειδικές μεταβολές του διαστήματος ST f

** Βλέπε παράγραφο 4.4 για σχετιζόμενα σημεία και συμπτώματα

† Συμπεριλαμβανομένων σοβαρής εντεροκολίτιδας/ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας με διάτρηση

‡ Αντίδραση από αναμνηστική ακτινοβολία

§ Το συμβάν αυτό μπορεί να είναι σοβαρό

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμοποιητικό Σύστημα

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που οφείλεται στην αγωγή με ιδارουβικίνη είναι η εκσεσημασμένη μυελοκαταστολή. Ωστόσο είναι απαραίτητη για την εξάλειψη των λευχαιμικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιοτοξικότητα

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) που απειλεί τη ζωή είναι η πιο σοβαρή μορφή της καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες και αντιπροσωπεί την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαστρεντερικό

Στοματίτιδα και σε σοβαρές περιπτώσεις εξέλκωση του βλεννογόνου, αφυδάτωση προκαλούμενη από σοβαρούς εμέτους και διάρροια, κίνδυνος διάτρησης του παχέος εντέρου κλπ.

Οδός χορήγησης

Φλεβίτιδα/θρομβοφλεβίτιδα και μέτρα πρόληψης που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2: ακούσια παραφλεβική διήθηση μπορεί να προκαλέσουν άλγος, σοβαρή κυτταρίτιδα και ιστική νέκρωση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες: υπερουριχαιμία

Η πρόληψη συμπτωμάτων με ενυδάτωση, αλκαλοποίηση των ούρων και προφύλαξη με αλλοπουρινόλη μπορεί να ελαχιστοποιήσει ενδεχόμενες επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες στους ενήλικες και τα παιδιά, με εξαίρεση την μεγαλύτερη ευαισθησία σε επαγόμενη από ανθρακυκλίνες καρδιοτοξικότητα που παρατηρείται στα παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Οι πολύ υψηλές δόσεις της ιδارουβικίνης μπορεί να προκαλέσουν οξεία τοξικότητα του μυοκαρδίου μέσα σε 24 ώρες και σοβαρή μυελοκαταστολή μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες. Έχει παρατηρηθεί καθυστερημένη καρδιακή ανεπάρκεια για πολλούς μήνες μετά από υπερδοσολογία ανθρακυκλινών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος ιδارουβικίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή αιμορραγία του γαστρεντερικού και σοβαρή βλάβη του βλεννογόνου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, ανθρακυκλίνες και σχετικές ουσίες, κωδικός ATC: L01DB06

Η ιδارουβικίνη είναι ένας παράγοντας που ενδοπαραμελλάσσεται στο DNA και αλληλεπιδρά με την τοποϊσομεράση II ασκώντας ανασταλτική δράση στη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων. Η απουσία μεθοξυ-ομάδας στη θέση-4 της δομής της ανθρακυκλίνης παρέχει στο μόριο υψηλή

λιποφιλικότητα, η οποία επιφέρει αυξημένη ταχύτητα κυτταρικής πρόσληψης σε σύγκριση με τις δοξορουβικίνη και δαουνορουβικίνη.

Έχει αποδειχθεί ότι η ιδارουβικίνη είναι πιο ισχυρή από τη δαουνορουβικίνη και ότι είναι αποτελεσματικός παράγοντας κατά των λευχαιμιών και των λεμφωμάτων στα ποντίκια, τόσο σε ενδοφλέβια χορήγηση όσο και σε από του στόματος χορήγηση. Οι μελέτες *in vitro* σε ανθρώπινα κύτταρα καθώς και σε κύτταρα ποντικών, που εμφανίζουν αντίσταση στις ανθρακυκλίνες, επέδειξαν χαμηλότερο βαθμό διασταυρούμενης αντίστασης της ιδارουβικίνης σε σύγκριση με τη δοξορουβικίνη και τη δαουνορουβικίνη. Οι μελέτες καρδιοτοξικότητας σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ιδارουβικίνη εμφανίζει καλύτερο θεραπευτικό δείκτη σε σχέση με τη δαουνορουβικίνη και τη δοξορουβικίνη. Ο κυριότερος μεταβολίτης, η ιδارουβικινόλη, εμφάνισε *in vitro* και *in vivo*, αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε πειραματικά μοντέλα. Στον αρουραίο, η ιδارουβικινόλη που χορηγήθηκε στις ίδιες δόσεις όπως και το αρχικό φάρμακο, εμφάνισε σαφώς χαμηλότερη καρδιοτοξικότητα από την ιδارουβικίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, η ιδارουβικίνη αποβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία με τελικό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα που κυμαίνεται από 11 μέχρι 25 ώρες και μεταβολίζεται εκτεταμένα προς το δραστικό μεταβολίτη, την ιδارουβικινόλη, η οποία αποβάλλεται βραδύτερα με χρόνο ημιζωής στο πλάσμα που κυμαίνεται από 41 μέχρι 69 ώρες.

Το φάρμακο απεκκρίνεται από τη χολή και από τους νεφρούς, κυρίως σε μορφή ιδارουβικινόλης. Οι μελέτες αναφορικά με τη συγκέντρωση του φαρμάκου σε κύτταρα (εμπύρηνα κύτταρα αίματος και μυελού των οστών) σε ασθενείς με λευχαιμία έδειξαν ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ιδارουβικίνης στα κύτταρα επιτυγχάνονται μερικά λεπτά μετά την ένεση. Οι συγκεντρώσεις της ιδارουβικίνης και της ιδارουβικινόλης στα εμπύρηνα κύτταρα του αίματος και του μυελού των οστών είναι περισσότερο από εκατονταπλάσιες των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Οι ταχύτητες απομάκρυνσης της ιδارουβικίνης από το πλάσμα και από τα κύτταρα είναι σχεδόν συγκρίσιμες με τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 15 ωρών. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της ιδارουβικινόλης στα κύτταρα ήταν περίπου 72 ώρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετρήσεις φαρμακοκινητικής σε 7 παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν ενδοφλέβια υδροχλωρική ιδارουβικίνη σε δόσεις κυμαινόμενες από 15 έως 40 mg/m² στο διάστημα της 3ήμερης θεραπείας, κατέδειξαν διάμεσο χρόνο ημιζωής 8,5 ωρών για την ιδارουβικίνη (εύρος: 3,6-26,4 ώρες). Ο δραστικός μεταβολίτης, η ιδارουβικινόλη, συσσωρεύτηκε στο διάστημα της 3ήμερης θεραπείας, παρουσιάζοντας διάμεσο χρόνο ημιζωής 43,7 ωρών (εύρος: 27,8-131 ώρες).

Σε μια ξεχωριστή μελέτη, με μετρήσεις φαρμακοκινητικής σε 15 παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν υδροχλωρική ιδارουβικίνη από του στόματος σε δόσεις κυμαινόμενες από 30 έως 50 mg/m² στη διάρκεια της 3ήμερης θεραπείας, η μέγιστη συγκέντρωση ιδارουβικίνης στο πλάσμα ήταν 10,6 ng/mL (εύρος 2,7-16,7 ng/mL στη δόση των 40 mg/m²). Ο διάμεσος τελικός χρόνος ημιζωής της ιδارουβικίνης ήταν 9,2 ώρες (εύρος: 6,4-25,5 ώρες). Σημαντική συσσώρευση ιδارουβικινόλης παρατηρήθηκε στο διάστημα της 3ήμερης θεραπείας. Ο παρατηρούμενος τελικός χρόνος ημιζωής της ιδارουβικίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν συγκρίσιμος με αυτόν μετά την από του στόματος χορήγηση στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Σε ενήλικες, μετά από του στόματος χορήγηση ιδارουβικίνης σε δόση 10 έως 60 mg/m², η ιδارουβικίνη απορροφήθηκε ταχέως, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις των 4 - 12,65 ng/mL στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 1 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο τελικός χρόνος

ημιζωής ήταν $12,7 \pm 6,0$ ώρες (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση). Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ιδارουβικίνης σε ενήλικες, ο τελικός χρόνος ημιζωής ήταν $13,9 \pm 5,9$ ώρες, δηλαδή χρόνος παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε μετά την από του στόματος χορήγηση.

Καθώς η μέγιστη συγκέντρωση ($C_{\max}$) της ιδارουβικίνης είναι παρόμοια σε παιδιά και ενήλικες μετά την από του στόματος χορήγηση, η κινητική της απορρόφησης δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ ενηλίκων και παιδιών.

Τόσο μετά από του στόματος όσο και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, οι τιμές της ημιπεριόδου αποβολής της ιδارουβικίνης σε παιδιά και ενήλικες διαφέρουν:

Οι αναφερόμενες τιμές συνολικής κάθαρσης σώματος της ιδارουβικίνης από τον οργανισμό είναι υψηλότερες στους ενήλικες ($30-107,9$ L/ώρα/ m^2) από ότι στους παιδιατρικούς πληθυσμούς ($18-33$ L/ώρα/ m^2). Παρόλο που η ιδارουβικίνη έχει πολύ υψηλό όγκο κατανομής, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, γεγονός που υποδεικνύει ότι σημαντική ποσότητα του φαρμάκου δεσμεύεται στους ιστούς, η βραχύτερη ημιπερίοδος αποβολής και η μικρότερη συνολική κάθαρση σώματος από τον οργανισμό δεν εξηγούνται πλήρως από έναν μικρότερο φαινόμενο όγκο κατανομής στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ιδارουβικίνης σε ασθενείς με ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως. Αναμένεται ότι σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ο μεταβολισμός της ιδارουβικίνης μπορεί να επηρεασθεί και να οδηγήσει σε υψηλότερα συστηματικά επίπεδα φαρμάκου. Η βιοδιαθεσιμότητα της ιδارουβικίνης μπορεί να επηρεασθεί επίσης από τη νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης σε ασθενείς με ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4) και η ιδارουβικίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική και/ή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ιδارουβικίνη ήταν γονοτοξική στις περισσότερες δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo* που διεξάχθηκαν. Η ενδοφλέβια ιδارουβικίνη ήταν καρκινογόνος, τοξική στα όργανα αναπαραγωγής, και εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους. Καμία αξιοσημείωτη επίδραση στις μητέρες ή στα νεογνά δεν παρατηρήθηκε σε αρουραίους που έλαβαν ενδοφλέβια ιδارουβικίνη κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής και της μεταγεννητικής περιόδου, μέχρι τη δόση των $0,2$ mg/kg ημερησίως. Δεν είναι γνωστό αν η ουσία απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ενδοφλέβια ιδارουβικίνη, όμοια με άλλες ανθρακυκλίνες και κυτταροτοξικά φάρμακα, ήταν καρκινογόνος σε αρουραίους. Μία μελέτη ασφάλειας σε σκύλους έδειξε ότι η εξαγγείωση του φαρμάκου προκαλεί νέκρωση των ιστών.

Η LD_{50} (μέσες τιμές) της ενδοφλέβιας υδροχλωρικής ιδارουβικίνης ήταν $4,4$ mg/kg για ποντίκια, $2,9$ mg/kg για αρουραίους και περίπου $1,0$ mg/kg για σκύλους. Οι κυριότεροι στόχοι μετά από άπαξ δόση ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα και, ειδικά στους σκύλους, ο γαστρεντερικός σωλήνας.

Οι τοξικές επιδράσεις μετά από επανειλημμένη χορήγηση ενδοφλέβιας ιδارουβικίνης ερευνήθηκαν σε αρουραίους και σε σκύλους. Οι κυριότεροι στόχοι της ενδοφλέβιας ιδارουβικίνης στα πιο πάνω πειραματόζωα ήταν το αιμολεμφοποιητικό σύστημα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, ο νεφρός, το ήπαρ και τα όργανα αναπαραγωγής σε αρσενικά και σε θηλυκά πειραματόζωα.

Όσον αφορά την καρδιά, μελέτες υποξείας καρδιοτοξικότητας δείχνουν ότι η ενδοφλέβια ιδارουβική είναι καρδιοτοξική σε χαμηλό μέχρι μέτριο βαθμό μόνο σε θανατηφόρες δόσεις ενώ η δοξορουβική και η δαουνορουβική προκάλεσαν σαφή βλάβη στο μυοκάρδιο σε μη-θανατηφόρες δόσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Η ιδارουβική δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φάρμακα. Η επαφή με οποιοδήποτε διάλυμα αλκαλικού pH πρέπει να αποφεύγεται επειδή θα προκληθεί αποικοδόμηση του φαρμάκου. Η ιδارουβική δεν πρέπει να αναμιχθεί με ηπαρίνη λόγω της χημικής ασυμβατότητας η οποία μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό ιζήματος.

6.3 Διάρκεια ζωής

Zavedos 5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα: 3 χρόνια σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Zavedos 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα: 3 χρόνια σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να διατηρείται 48 ώρες σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μπορεί να διατηρείται 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C – 25°C), συνιστάται ωστόσο το διάλυμα να φυλάσσεται σε θερμοκρασία +2° μέχρι +8°C (ψυγείο).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν διατίθεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ελαστικό πώμα, πώμα από αλουμίνιο και πώμα ασφαλείας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή του διαλύματος

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου Zavedos 5mg και 10mg διαλύεται μόνο σε 5 και 10 ενέσιμου ύδατος, αντίστοιχα. Το διάλυμα που προκύπτει είναι υπότονο και θα πρέπει να τηρηθεί η διαδικασία χορήγησης που περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Προστατευτικά μέτρα

Πρέπει να τηρούνται οι ακόλουθες συστάσεις για προστασία, λόγω της τοξικής φύσης της ουσίας αυτής.

- Το προσωπικό θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο όσον αφορά το σωστό τρόπο ανασύστασης και χειρισμού
- Οι γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείονται από τον οποιονδήποτε χειρισμό του φαρμάκου

- Το νοσηλευτικό προσωπικό που χειρίζεται το φάρμακο θα πρέπει να φορά προστατευτικά ρούχα: ειδικά γυαλιά, ρόμπα, και γάντια και μάσκα μιας χρήσεως
- Πρέπει να υπάρχει ειδικός χώρος για την ανασύσταση του προϊόντος (κατά προτίμηση κάτω από σύστημα κάθετης γραμμικής ροής). Ο πάγκος εργασίας θα πρέπει να προστατεύεται με πλαστικοποιημένο απορροφητικό χαρτί μιας χρήσεως
- Όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση, τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε πλαστικές σακούλες απορριμμάτων και να αποτεφρώνονται σε κλίβανο
- Έκχυση ή διαρροή (διαφυγή) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αραιό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (1% διαθέσιμο χλώριο), κατά προτίμηση με διαβροχή και απορρόφηση και στη συνέχεια ξέπλυμα με νερό.
- Όλα τα υλικά καθαρισμού θα πρέπει, μετά τη χρήση τους, να απορρίπτονται όπως περιγράφεται πιο πάνω
- Η τυχαία επαφή με το δέρμα ή με τα μάτια πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με πλύσιμο με άφθονο νερό, ή σαπουνί και νερό, ή διάλυμα διττανθρακικού νατρίου. Θα πρέπει να αναζητηθεί ιατρική περίθαλψη
- Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, κρατήστε τα βλέφαρα ανοικτά και ξεπλύνετε τα μάτια με άφθονο νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Στη συνέχεια αναζητήστε ιατρική αξιολόγηση από ιατρό.
- Να πλένετε πάντοτε τα χέρια σας αφού αφαιρέσετε τα γάντια.
- Το μη-χρησιμοποιηθέν διάλυμα απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800

ΚΥΠΡΟΣ – ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),
Τηλ.: +357 22 817690

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zavedos 5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα: 12718/03-05-1991
Zavedos 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα: 12801/03-05-1991

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03-05-1991
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06-02-2007

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2024