

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZADOSS 20 mg/20 ml İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İdarubisin hidroklorür20.0 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASOTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Kırmızı-turuncu renkli, berrak, gözle görünür partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Bir antimitotik ve sitotoksik ajan olan idarubisin, çoğunlukla diğer sitotoksik ajanlarla birlikte, kombine kemoterapide kullanılır. İdarubisin, aşağıda belirtilen kanserlerin tedavisinde endikedir:

- **Akut miyeloid lösemi-AML (Akut non-lenfositik lösemi-ANLL):** Fransız- Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflamasındaki M1'den M7'ye kadar bütün olgular dahildir. Erişkinlerde remisyon indüksiyonunda ilk basamak tedavide veya tekrarlanmış veya inatçı olguların remisyon indüksiyonunda endikedir.
- **Akut lenfositik lösemi (ALL):** Erişkinlerde ve çocuklarda ikinci basamak tedavide endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

ZADOSS tedavisi uygulanırken hastanın hematolojik durumu; diğer sitotoksikler ile birlikte kullanıldığında, bu ilaçların dozları göz önüne alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Akut miyeloid lösemi-AML (Akut non-lenfositik lösemi-ANLL):

AML/ANLL için önerilen doz sitarabin ile kombine olarak 3 gün süre ile günde 12 mg/m²'dir (IV).

AML/ANLL'de tek başına veya kombine olarak kullanıldığında önerilen başka bir doz tablosu ise 5 gün süre ile günde 8 mg/m²'dir (IV).

Akut lenfositik lösemi (ALL)

Erişkinlerde

Tek başına kullanıldığında ALL'de önerilen doz 3 gün süre ile günde 12 mg/m² (IV);

İkinci kürün uygulanması, şiddetli mukozit durumunda bu toksisite geçene kadar ertelenmelidir ve %25 doz azaltılması önerilir.

Uygulama şekli:

Sadece intravenöz kullanım içindir.

İdarubisine bağlı deri reaksiyonları meydana gelebileceğinden, çözeltinin hazırlanmasında dikkatli olmak gerekir. Kaza ile idarubisine maruz kalan deri, su ve sabun ile iyice yıkanmalı ve ilaç gözlere temas ederse hemen standart irigasyon teknikleri kullanılmalıdır. İlacın hazırlanması ve uygulanmasında koruyucu gözlük, eldiven ve önlük kullanımı önerilmektedir.

İdarubisin uygulamasında dikkatli olmak, perivenöz infiltrasyon riskini azaltacaktır. Aynı zamanda ürtiker ve eritematöz lezyonlar gibi lokal reaksiyonların riski de azalacaktır. İntravenöz uygulama sırasında infüzyon iğnesinin aspirasyonunda iğneye rahatlıkla kan gelse bile, beraberinde bir yanma ya da batma hissi ile veya bu his olmadan ekstravazasyon meydana gelebilir. Ekstravazasyon belirti ve bulguları oluşursa, injeksiyon ya da infüzyon hemen durdurulmalı ve uygulama için başka bir damara geçilmelidir. Subkütanöz ekstravazasyon meydana geldiği bilinir ya da bundan şüphe edilirse, buz torbasının aralıklı olarak (hemen ½ saat ve sonra da 3 gün süreyle günde 4 kez ½ saat) ekstravazasyon bölgesinin üstüne konulması ve etkilenen ekstremitenin yüksekte tutulması önerilmiştir. Ekstravazasyon reaksiyonlarının ilerleme eğilimi bulunduğundan injeksiyon bölgesi sık muayene edilmeli ve ağrı, eritem, ödem ya da vezikasyon gibi herhangi bir lokal reaksiyon belirtisi varsa, plastik cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır. Ekstravazasyon bölgesinde şiddetli kalıcı ağrı varsa ya da ülserasyon başlarsa, etkilenen alanın erken dönemde geniş olarak eksizyonu düşünülmelidir.

İdarubisin % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz intravenöz infüzyonu setinin tüpü içine yavaşça (10-15 dakika içinde) uygulanmalıdır. Bu tüp bir kateter iğnesi veya başka uygun bir alete bağlı olmalı ve uygulama için tercihen büyük bir damar seçilmiş olmalıdır.

Geçimsizlikler: Spesifik geçimlilik verileri bulunmadığı sürece ZADOSS başka ilaçlar ile karıştırılmamalıdır. Heparin ile çöktiller oluşmaktadır. Alkalen pH'lı herhangi bir çözelti ile uzun süreli temas ilacın bozunmasına neden olacaktır.

Çözelti ve kabı uygun ise parenteral ilaç ürünleri uygulamadan önce gözle partikül ve renk değişimi bakımından incelenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda mevcut verilerin sınırlı olması nedeniyle spesifik doz önerisi yapılamadığından, bilirubin ve/veya kreatinin serum düzeyleri 2.0 mg'dan daha büyük olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

ZADOSS ağır karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Tek başına kullanıldığında 3 gün süre ile 10 mg/m²'dir (İV).

Geriyatrik popülasyon:

60 yaşın üzerindeki hastalarda indüksiyon tedavisinde konjestif kalp yetmezliği, şiddetli aritmiler, göğüs ağrısı, miyokard enfarktüsü ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) asemptomatik düşüşler genç hastalara kıyasla daha sık görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

4.3 Kontrendikasyonlar

- İdarubisin'e veya ZADOSS'un diğer herhangi bir bileşenine, diğer antrasiklinlere veya antrasenedionlara karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Ağır karaciğer yetmezliği
- Ağır böbrek yetmezliği
- Tedavi edilmemiş enfeksiyon
- Ağır miyokart yetmezliği
- Son zamanlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- Ciddi aritmi
- Süreklilik gösteren miyelosüpresyon
- Daha önce idarubisinle ve/veya diğer antrasiklinlerle ve antrasenedionlarla maksimum kümülatif dozlarla tedavi (bkz. Bölüm 4.4)
- İlaç ile tedavi esnasında emzirme durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**UYARILAR**

1. ZADOSS serbestçe akan intravenöz infüzyon şeklinde hastaya enjekte edilmelidir. Asla kas içine veya subkütan olarak verilmemelidir. Beyin zarı içine (intratekal) uygulanmaz. Kullanım esnasında ekstrevasyasyon varsa ağır lokal doku nekrozu oluşabilir.
2. ZADOSS diğer antrasiklinler ile birlikte kullanıldığında konjestif kalp yetmezliğine varan miyokardiyal toksisiteye neden olabilir. Kardiyotoksisite önceden antrasiklin kullanmış veya önceden kalp hastalığı olan kişilerde daha yaygındır.
3. Genellikle antilösemik ajanlarda olduğu gibi, ZADOSS etkin terapötik dozlarda kullanıldığında ağır miyelosüpresyon oluşur.
4. ZADOSS lösemi kemoterapisinde deneyimli bir doktor gözetimi altında, ilacın toleransının izlenebileceği, ilacın toksisite riskine karşı hastayı koruyacak ve bu durumun sürekliliğini sağlayabilecek laboratuvarı ve destekleyici olanakları yeterli olan merkezlerde hastaya uygulanmalıdır. Doktor ağır kanama koşullarında ve/veya çok şiddetli enfeksiyon durumunda tam ve hızlı davranma yeteneğine sahip olmalıdır.
5. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Genel

ZADOSS sitotoksik kemoterapide uzmanlaşmış deneyimli doktorların denetimi altında uygulanmalıdır.

Hastalığın ve/veya tedavisinin ağır komplikasyonlarının (kanama, çok şiddetli enfeksiyon gibi) etkin ve acil tedavisinin gerçekleştirildiğinden emin olunmalıdır. İdarubisin ile tedaviye başlamadan önce hastaların, önceki sitotoksik tedaviye bağlı akut toksisitelerinin (stomatit, nötropeni, trombositopeni ve yaygın enfeksiyon gibi) ortadan kaldırılması gerekir.

Hematolojik toksisite

İdarubisin kemik iliği aktivitesini güçlü bir biçimde baskılar. Terapötik dozlarda bütün hastalarda, ciddi miyelosüpresyon görülür.

İdarubisinle her bir tedavi siklusu öncesinde ve sırasında detaylı beyaz kan hücre sayımları dahil hematolojik profil değerlendirilmelidir.

Doza bağlı, geri dönüşümü olan lökopeni ve/veya granülositopeni (nötropeni) idarubisin'in belirgin olarak hematolojik toksisite belirtisidir ve bu ilacın en yaygın akut doz kısıtlayıcı toksisitesidir. Lökopeni ve nötropeni genellikle şiddetlidir; trombositopeni ve anemi de görülebilir. Nötrofil ve trombosit sayıları genellikle ilacın verilmesinden 10 ila 14 gün sonra en düşük düzeylerine ulaşır; ancak üçüncü hafta esnasında normale döner. Ciddi miyelosüpresyon klinik olarak ateş, enfeksiyonlar, sepsis/septisemi, septik şok, kanama, dokuda hipoksi veya ölümle sonuçlanır.

Sekonder Lösemi

İdarubisin dahil antrasiklinlerle tedavi edilen hastalarda, prelösemik faz ile veya olmaksızın sekonder lösemi bildirilmiştir. Bu tür ilaçlar DNA'ya hasar veren antineoplastik ajanlarla kombinasyon olarak verildiğinde, hastalar daha önce sitotoksik ilaçlarla yoğun tedavi edildiğinde veya antrasiklin dozları yükseltildiğinde sekonder lösemi oluşumu daha yaygındır. Bu lösemilerde 1 ila 3 yıllık gecikme periyodu olabilir.

Kardiyak Fonksiyon

Kardiyotoksisite antrasiklin tedavisinin bir riski olup, erken (akut) veya geç (gecikmiş) olaylar olarak belirtilebilir.

Erken (akut) Olaylar: İdarubisin'in erken kardiyotoksisitesi, başlıca sinüs taşikardisi ve/veya non-spesifik ST-T dalga değişiklikleri gibi elektrokardiyogram (EKG) anomalileridir. Prematüre ventriküler kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardiyi içeren taşiaritmiler, bradikardi, bunun yanında atriyoventriküler ve dal bloğu da rapor edilmiştir. Bu etkiler, sonradan gelişecek olan gecikmiş kardiyotoksisitenin genellikle habercisi değildir, klinik önemi nadirdir ve idarubisin tedavisinin kesilmesi için genellikle bir neden değildir.

Geç (gecikmiş) olaylar: Gecikmiş kardiyotoksisite genellikle tedavinin geç döneminde veya tedavinin sonlandırılmasından sonra 2 ila 3 ay içinde gelişir. Ancak daha geç olaylar tedavinin tamamlanmasından sonraki aylarda/yıllarda da rapor edilmiştir. Gecikmiş kardiyomiopati sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma ve/veya dispne, pulmoner ödem, ödem, kardiyomegali, hepatomegali, oligüri, asit, plevral efüzyon ve gallop ritmi gibi konjestif kalp yetmezliğinin belirti ve semptomları ile ortaya çıkar. Perikardit/miyokardit gibi subakut etkileri de rapor edilmiştir. Hayatı tehdit eden konjestif kalp yetmezliği antrasikline bağlı kardiyomiopatinin en ağır şeklidir ve ilacın kümülatif doz kısıtlayıcı toksisitesidir.

ZADOSS için kümülatif doz limiti henüz belirlenememişse de, 150-290 mg/m² kümülatif intravenöz doz alan hastaların % 5'inde idarubisinle ilişkili kardiyomiopati bildirilmiştir. ZADOSS ile tedaviye başlamadan önce ciddi kardiyak yetmezliğe yakalanma riskini minimize etmek için hastaların kardiyak fonksiyonları değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında LVEF'nin düzenli olarak izlenmesi ve fonksiyon bozukluğuna dair ilk belirtide ZADOSS'un hemen kesilmesi riski azaltabilir. Kardiyak fonksiyonun (LVEF değerlendirilmesi) tekrarlayan değerlendirilmesi için uygun kantitatif metod, MUGA taraması veya ekokardiyografidir (ECHO). Özellikle artmış kardiyotoksisite risk faktörleri olan hastalarda, başlangıçta kardiyak değerlendirme yapılması, EKG ve MUGA taraması ya da ECHO ile önerilir. Özellikle daha yüksek, kümülatif antrasiklin dozları ile MUGA veya ECHO tekrarlanarak LVEF tayinleri yapılmalıdır. Değerlendirme için kullanılan teknik, takip boyunca tutarlı olmalıdır.

Kardiyak toksisite risk faktörlerine, aktif veya gizli kardiyovasküler hastalık, perikardiyal/mediastinal bölgeye eşzamanlı uygulanan veya daha önceden uygulanmış radyoterapi, daha önceden diğer antrasiklinlerle veya antrasenedionlarla tedavi ve kardiyak kontraktiliteyi baskılayabilen ilaçların veya kardiyotoksik ilaçların (trastuzumab gibi) eşzamanlı kullanımı dahildir. İdarubisin'i içeren antrasiklinler, hastanın kardiyak fonksiyonları yakından izlenmedikçe diğer kardiyotoksik ajanlar ile birlikte kullanılmamalıdır. Özellikle trastuzumab gibi uzun yarı ömrü olan diğer kardiyotoksik ajanlar ile tedavinin durdurulmasından sonra, antrasiklin kullanan hastalarda kardiyotoksisite gelişme riski daha yüksektir. Trastuzumab'ın yaklaşık yarı ömrü 28,5 gündür ve dolaşımda 24 haftaya kadar kalabilir. Bu sebeple, doktorlar mümkün olduğunda trastuzumab kesildikten sonra 24 haftaya kadar antrasiklin temelli tedaviden kaçınmalıdır. Eğer bu zamandan önce antrasiklin kullanıldıysa, kardiyak fonksiyonların dikkatli takibi önerilmektedir.

Yüksek kümülatif dozları alan ve risk faktörleri olan hastalarda kardiyak fonksiyonlar dikkatle izlenmelidir. Ancak, kardiyak risk faktörleri olsun veya olmasın daha düşük kümülatif dozlarda idarubisin'le kardiyotoksisite görülebilir.

Bebeklerde ve çocuklarda antrasiklin'e bağlı kardiyak toksisiteye hassasiyet daha yüksektir ve kardiyak fonksiyonlar uzun süreli olarak değerlendirilmelidir.

İdarubisin ve diğer antrasiklinler veya antrasenedionların toksisitesinin aditif olması muhtemeldir.

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonları

Karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozuklukları idarubisin'in itrahını etkileyebileceğinden, tedaviden önce ve tedavi sırasında karaciğer ve böbrek fonksiyonları alışımlı klinik laboratuvar testleri ile (serum bilirubin ve serum kreatinin esas alınarak) tayin edilmelidir. Birçok faz III klinik çalışmada bilirubin ve/veya kreatinin serum düzeyi % 2 mg'ı aştığında tedavi kontrendike olmuştur. Diğer antrasiklinlerle tedavi sırasında bilirubin düzeyi % 1.2 - 2.0 mg arasında bulunduğunda doz genellikle %50 oranında azaltılır.

Gastrointestinal

İdarubisin emetojeniktir. Mukozit (başlıca stomatit, daha az sıklıkta özefajit) genellikle ilaç alımından sonra erken dönemde görülür ve eğer ağır ise, birkaç gün içinde mukozal ülser gelişebilir. Hastaların çoğunda tedavinin üçüncü haftasında bu advers olay iyileşir (bkz. Bölüm 4.2). Akut lösemisi olan veya diğer patolojik hikayesi olan veya gastrointestinal komplikasyona neden olabilecek ilaç öyküsü olan, oral idarubisin alan hastalarda, bazen ciddi gastrointestinal yan etkiler (kanama veya perforasyon) gözlemlenmiştir. Kanama ve/veya perforasyon riski taşıyan aktif gastrointestinal hastalığa sahip hastalarda doktorunuz idarubisin kullanımının faydasını riskine karşı dengelemelidir.

Enjeksiyon yerindeki etkiler

Küçük damarın içine enjeksiyon veya aynı damarın içine daha önce yapılmış enjeksiyonlar sonucunda fleboskleroz gelişebilir. Uygulamanın önerilen şekilde yapılması ile enjeksiyon bölgesinde flebit/ tromboflebit riski minimuma indirilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Ekstravazasyon

İdarubisin'in damar dışına çıkması (ekstravazasyonu) lokal ağrıya, ciddi doku lezyonlarına (vesikasyon, ciddi selülit) ve nekroza yol açabilir.

ZADOSS'un intravenöz kullanımı esnasında ekstravazasyon ile ilgili belirtiler ve bulgular görüldüğünde infüzyon kesilmelidir.

Böyle bir durumda başka bir damardan yeni bir uygulamaya başlanmalıdır.

Tümör lizis sendromu

Neoplastik hücrelerin ilaca bağlı hızlı lizisin eşlik ettiği yaygın pürin katabolizmasının neticesi olarak idarubisin hiperürisemiye indükleyebilir (tümör lizis sendromu). Tedaviye başladıktan sonra kan ürik asid düzeyi, potasyum, kalsiyum fosfat ve kreatinin düzeyi değerlendirilmelidir. Hiperürisemiye önlemek için hidrasyon, idrar alkalizasyonu ve alopurinol ile profilaksi, tümör lizis sendromunun potansiyel komplikasyonlarını minimize edebilir.

İmmünoşüpresan etkiler / enfeksiyonlara duyarlılığın artışı

İdarubisin dahil kemoterapötik ajanlarla bağışıklığı ileri derecede azalan hastalarda canlı veya canlılığı azaltılmış aşuların uygulanması, ciddi veya ölümcül enfeksiyonlarla sonuçlanabilir.

ZADOSS alan hastaları canlı aşı ile aşılamaktan kaçınılmalıdır. Cansız veya inaktive aşılar uygulanabilir; ancak bu tür aşılarla yanıt azalabilir.

Üreme sistemi

ZADOSS ile tedavi edilen erkeklere tedavi esnasında kontraseptif tedbirlerin alınması tavsiye edilir. Uygun ve mevcut ise, tedavinin neden olduğu geri dönüşümsüz infertilite ihtimalinden dolayı sperm dondurulması hakkında tavsiyede bulunulmalıdır.

Diğer

Diğer sitotoksik ajanlarla olduğu gibi, idarubisin kullanımıyla, pulmoner embolizm dahil tromboflebit ve tromboembolik olaylar tesadüfen bildirilmiştir.

Laboratuvar testleri

Sık kan sayımının yapılması ve karaciğer ile böbrek fonksiyon testlerinin izlenmesi tavsiye edilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZADOSS güçlü bir miyelosüpresandır ve benzer etkiye sahip başka ilaçlarla kombine kemoterapi uygulaması, aditif miyelosüpresan etkilere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4)

Eşzamanlı tedavilere bağlı karaciğer veya böbrek fonksiyon değişiklikleri, ZADOSS'un metabolizmasını, farmakokinetiğini ve terapötik etkinliğini ve/veya toksisitesini etkileyebilir. (bkz. Bölüm 4.4)

İdarubisin'in, diğer kardiyolojik bileşiklerle (örn. Kalsiyum kanal blokörleri) eşzamanlı kullanımı, tedavi boyunca kardiyak fonksiyonun izlenmesini gerektirir.

Eşzamanlı olarak veya ZADOSS ile tedaviden 2-3 hafta önce radyoterapi yapıldığında miyelosüpresan etkide artış olabilir.

Alkali solüsyonlar uzun dönemde ilacın degradasyonuna yol açar.

Tortu oluşabileceğinden ZADOSS, heparin ile karıştırılmamalıdır.

Başka ilaçlarla karıştırılmaması tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

İlaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

İlaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi sırasında gebelikten kaçınmaları ve uygun kontraseptif önlemleri almaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

İdarubisin'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda idarubisin'in embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. Ancak, gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışma mevcut değildir. ZADOSS'un potansiyel faydası, fetüse olan potansiyel zararından fazla olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Böyle hallerde ilacı kullanıp kullanmamak kararını doktor ve hasta birlikte vermelidir. Gebe kadına fetüse yönelik potansiyel risklere ilişkin bilgi verilmesi gereklidir. Tedavinin tamamlanmasından sonra çocuk sahibi olmak isteyen hastaların, uygunsa ve mevcutsa ilk olarak genetik danışmanlık almaları tavsiye edilir.

ZADOSS'un insanda teratojenik etkiye yol açıp açmadığı ve fertilité üzerinde olumsuz etkiye sahip olup olmadığı konusunda bilgi yoktur. İkinci trimester sırasında ZADOSS'a maternal maruziyet sonrasında bir fetal ölüm bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

ZADOSS veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anneler ZADOSS ile kemoterapi uygulanırken emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdır. Pek çok ilacın anne sütüne geçtiği bilindiğinden ve anne sütü ile beslenen bebekler üzerinde ZADOSS'un potansiyel olarak ciddi yan etki yapma riski bulunduğu için, anneler ZADOSS ile tedaviye başlamadan önce emzirmeyi bırakmalıdırlar. ZADOSS emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

ZADOSS insan sperm hücrelerinde kromozomda hasara neden olabilir. Bu sebeple, ZADOSS ile tedaviye başlayacak olan erkekler etkili kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZADOSS'un araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi kategorize edilir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Sepsis, septisemi

(Kistler ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın olmayan: Sekonder lösemi (akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi, ağır lökopeni ve nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi

Endokrin hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Beyin kanaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi, sinus taşikardisi, taşiaritmi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik azalma, konjestif kalp yetmezliği

Yaygın olmayan: EKG anomalileri (non spesifik ST segment değişiklikleri gibi) miyokardiyal enfarktüs

Çok seyrek: Perikardit, miyokardit, atriyoventriküler ve dal blokları

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Lokal filebit, trombofilebit

Yaygın olmayan: Şok

Çok seyrek: Tromboembolizm, yüz kızarması

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, mukozit/stomatit, diyare, karın ağrısı veya yanma hissi

Yaygın: Gastrointestinal kanama, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Özofajit, kolit (ciddi enterokolit/perforasyonlu nötropenik enterokolit dahil)

Çok seyrek: Gastrik erozyonlar veya ülserasyonlar

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın: Bilirubin ve karaciğer enzimlerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, radyasyona maruz kalan deride hassasiyet

Yaygın olmayan: Deri ve tırnak hiperpigmentasyonu, ürtiker

Çok seyrek: Akral eritem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Uygulamadan sonraki 1-2 gün boyunca idrarda kırmızı renk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Kanamalar

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

Hematopoetik sistem

ZADOSS tedavisinin en önemli istenmeyen etkisi belirgin miyelosüpresyondur. Bununla beraber, bu tedavi lösemi hücrelerinin tamamen ortadan kaldırılması için gereklidir (bkz. Bölüm 4.4)

Genellikle ZADOSS kullanımından yaklaşık 10- 14 gün sonra lökosit ve trombosit sayımları en düşük seviyeye ulaşır. Hücre sayımları genellikle üçüncü haftada normal seviyelerine döner. Ağır miyelosüpresyon evresinde enfeksiyondan ve/veya kanamadan dolayı ölümler rapor edilmiştir.

Miyelosüpresyonun klinik sonuçları ölüme neden olabilen ateş, enfeksiyon, sepsis, septik şok, kanamalar ve doku hipoksisidir. Febril nötropeni oluşursa, İV antibiyotik ile tedavi önerilir.

Kardiyotoksisite

Yaşamı tehdit eden konjestif kalp yetmezliği (CHF) antrasiklinle indüklenmiş kardiyomiyopatinin en ağır formudur ve ilacın kümülatif doz kısıtlayıcı toksisitesini oluşturmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler genellikle geçici niteliktedir ve sepsis durumundaki hastaların hepatotoksik ve nefrotoksik potansiyeli olan antibiyotikler ve antifungal ilaçları almaları halinde görülür. Böbrek fonksiyonlarında şiddetli değişiklikler (WHO evre 4), hastaların en fazla %1’inde görülürken, karaciğer fonksiyonlarında şiddetli değişiklikler (WHO evre 4) hastaların %5’inden daha azında görülmüştür.

Geriyatrik popülasyon

60 yaşın üzerindeki hastalarda indüksiyon tedavisinde konjestif kalp yetmezliği, şiddetli aritmiler, göğüs ağrısı, miyokard enfarktüsü ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) asemptomatik düşüşler genç hastalara kıyasla daha sık görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Kardiyak olaylar, 60 yaşın üzerinde ve önceden kalp hastalığı olanlarda daha sık bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ZADOSS'un çok yüksek dozlarının 24 saat içinde akut miyokard toksisitesine ve 1 – 2 hafta içinde ağır miyelosüpresyona yol açması beklenebilir.

ZADOSS ile tedavi edilen hastalar muhtemel gastrointestinal kanama ve ciddi mukozal hasar için gözlenmelidir. ZADOSS ile doz aşımının şiddetli ve uzun süreli bir miyelosüpresyon ile sonuçlanacağı ve muhtemelen gastrointestinal toksisite şiddetinin artacağı öngörülebilir. Trombosit transfüzyonunu, antibiyotikleri ve mukozitin semptomatik tedavisini de içeren yeterli destekleyici bakım gereklidir.

Antrasiklinlerin aşırı dozda alınmasından sonraki birkaç ay içinde gecikmiş kalp yetmezliği görülmüştür. ZADOSS'un çok yüksek dozlarının akut kardiyak toksisiteye neden olabileceği ve bu durumun daha yüksek oranlarda gecikmiş kalp yetersizliği ile ilgili olabileceği öngörülebilir. Akut doz aşımının kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir, ancak bildirilen iki hastanın birinde şiddetli aritmiler görülmüştür. Diyalize girecek hastalarda idarubisinin atılımı incelenmemiştir. Vücut kompartmanlarındaki dağılım özellikleri, yaygın damar dışı dağılımı, dokulara bağlanması ve plazmada bağlanmamış fraksiyonlar halinde az bulunabilmesi nedeniyle; ZADOSS'un terapötik etkinliği ve toksisitesi geleneksel peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz ile değişikliğe uğramayacakmış gibi görünmektedir.

ZADOSS'un bilinen bir antidotu yoktur. AML nedeniyle tedavi gören iki fatal doz aşımı vakası bildirilmiştir. Bu olgularda, 3 günün üzerinde 135 mg/m^2 idarubisin ve 3 günün üzerinde 45 mg/m^2 idarubisin ile 90 mg/m^2 daunorubisin dozları kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antrasiklinler ve ilgili bileşikler

ATC kodu: L01DB06

Etki mekanizması

İdarubisin topoizomeraz II enzimi ile etkileşen ve nükleik asit sentezi üzerinde inhibe edici bir etkisi olan, DNA'ya nüfuz eden bir antrasiklidir. Antrasiklin yapısının 4. pozisyonundaki modifikasyon ile bileşiğin yüksek lipofil özellik kazanması sağlanmıştır. Bu özelliği nedeni ile idarubisin, doksorubisin'e ve daunorubisin'e oranla hücre içine daha yüksek oranda alınır.

Etkililik ve güvenilirlik

İdarubisin'in daunorubisine kıyasla daha etkili olduğu ve fare lösemi ve lenfomalarında hem İV hem oral yoldan etkili bir ajan olduğu kanıtlanmıştır. Antrasiklinlere dirençli insan ve fare hücreleri üzerindeki in-vitro çalışmalar idarubisin ile doksorubisin ve daunorubisin'e kıyasla

daha düşük düzeyde çapraz dirençle karşılaşıldığını göstermiştir. Hayvanlardaki kardiyotoksisite çalışmaları, idarubisin'in dunorubisin ve doksorubisin'den daha iyi bir terapötik indeksi olduğunu göstermiştir. Ana metaboliti, idarubisinol de hem *in vitro* hem de *in vivo* deneysel modellerde antitümoral aktivite sergilemiştir. İdarubisinol'ün ana ilaç olan idarubisinle aynı dozlarda sıçanlara uygulandığında belirgin olarak daha az kardiyotoksik olduğu görülmüştür.

Bu ürün için *in vitro* çalışmalar, plazma proteinlerine bağlanmanın en az % 95 olduğunu göstermiştir. Bu gerçek, diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında akılda tutulmalıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Lösemi hastalarındaki hücresel ilaç konsantrasyonu çalışmalarında (çekirdekli kan ve kemik iliği hücreleri) pik hücresel idarubisin konsantrasyonlarına enjeksiyondan birkaç dakika sonra ulaşıldığı gösterilmiştir. İdarubisin ve idarubisinol çekirdekli kan ve kemik iliği hücrelerinde plazma konsantrasyonlarının 100 katından daha yüksek konsantrasyonlara erişirler.

Dağılım:

İdarubisin'in farmakokinetik özellikleri, lösemi tanısı konmuş, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan erişkin hastalara, tek başına veya sitarabin ile kombine olarak, günde 10 - 12 mg/m² intravenöz dozlarının, 3-4 gün boyunca uygulanması ile incelenmiştir. İdarubisin'in plazma konsantrasyonları, en iyi iki veya üç kompartımanlı açık modelde tanımlanabilir.

Atılım profili çok yüksek bir dağılım hacmi ile beraber hızlı bir dağılım fazı göstermektedir ve bu durum muhtemelen çok yüksek oranda dokulara bağlanmayı yansıtmaktadır.

Lösemili hastalarda ilk dozun verilmesinden sonraki ikinci ve üçüncü gün için, ilaç ve metabolitin birikme düzeyinin, ilk doz sonrası ortalama plazma seviyeleri ve yarı ömürlerine dayanarak sırasıyla 1.7 ve 2.3 katı olduğu tahmin edilmekte ve günlük üç doz rejimi sonrası farmakokinetikte bir değişim belirlenmemektedir. İdarubisin ve idarubisinol'ün plazma proteinlerine bağlanma oranı, farmakokinetik çalışmalarda saptanan en yüksek plazma konsantrasyon düzeylerine yakın konsantrasyonlarda, sırasıyla; %97 ve %94'dür. Bağlanma oranları, konsantrasyon düzeylerinden bağımsızdır. Plazma klirensinin, beklenen hepatik plazma akımının iki katı olması, ilacın karaciğer dışında da yaygın bir şekilde metabolize olduğunu gösterir.

Biyotransformasyon:

Primer aktif metabolit idarubisinol'dür. İdarubisinol'ün de sitotoksik aktivite göstermesi, bu maddenin idarubisin'in etkisine eşlik ettiğini düşündürmektedir.

Eliminasyon:

İ.V. uygulamayı takiben, idarubisin, renal ve hepatik fonksiyonları normal olan hastalarda sistemik dolaşımla (terminal plazma $t_{1/2}$ 11-25 saat) atılır ve çoğunlukla aktif metaboliti olan idarubisinol'e (plazma $t_{1/2}$ 41-69) metabolize olur. İdarubisin çoğunlukla idarubisinol formunda safra ve idrar yolu ile itrah edilir.

İdarubisin'in hücrelerden ve plazmadan atılma hızı 15 saatlik bir terminal yarı ömür ile karşılaştırılabilir. İdarubisinol'ün hücrelerdeki yarılanma ömrü 72 saat civarındadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Lösemi tanısı konmuş pediyatrik hastalarda, üç gün süreyle 4.2 ila 13.3 mg/m² dozlarının uygulanması ile yapılan idarubisin çalışmaları, farmakokinetiğin uygulanan dozdan bağımsız olduğunu göstermiştir. Günde üç doz veya haftada üç doz uygulamadan sonra, ilacın yarı ömründe fark gözlenmemiştir. İdarubisin ve idarubisinol'ün beyin omurilik sıvısı (BOS) düzeyleri, intravenöz idarubisin ile tedavi edilen pediyatrik lösemik hastalarda ölçülmüştür. Dozlamadan 18 ila 30 saat sonra, idarubisin, 21 BOS örneğinin 2'sinde (0.14 ve 1.57 ng/mL) saptanırken, idarubisinol, bu 21 BOS örneğinin 20'sinde saptanmıştır (ortalama= 0.51 ng/mL; değişim aralığı, 0.22 ila 1.05 ng /mL). Bu bulguların klinik ile alakası bilinmemektedir.

Karaciğer ve Böbrek Bozukluğu:

İdarubisin'in farmakokinetik özellikleri, karaciğer bozukluğu olan lösemi hastalarında değerlendirilmemiştir. Orta derecede ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda idarubisin'in metabolize edilmesi bozulabilir ve bu da daha yüksek sistemik ilaç düzeyleri ile sonuçlanabilir. İdarubisin'in dağılımı böbrek bozukluğundan da etkilenebilir. Bu nedenle, karaciğer ve/veya böbrek bozukluğu olan hastalarda doz azaltımı düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). İdarubisin ağır karaciğer ve/veya böbrek bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İdarubisin mutajenik özelliklere sahiptir ve sıçanlarda karsinojeniktir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları, idarubisin'in sıçanlarda embriyotoksik ve teratojenik olduğunu ancak tavşanlarda olmadığını göstermiştir.

İdarubisin hayvanlar üzerinde toksik etki göstermeyen, insan dozunun onda biri olan 1.2 mg/m²/gün dozunda sıçanlar üzerinde embriyotoksik ve teratojenik etki göstermiştir. Hayvanlar üzerinde toksik etki gösteren, insan dozunun onda ikisi olan veya 2.4 mg/m²/gün dozunda olsa bile tavşan üzerinde embriyotoksiktir fakat teratojenik değildir.

Erkek köpeklere 1.8 mg/m² günlük dozun 13 hafta süreyle, haftada 3 kez (mg/m² temelinde, yaklaşık olarak bir haftalık insan dozunun yedide biri) veya insan dozunun üç katının uygulanması ile, spermatogenezin inhibisyonu ve az sayıda görülebilen spermlerde matürite azalması veya hiç matür sperme rastlanmaması ile birlikte testiküler atrofi gözlenmiştir. Bu etkiler 8 haftalık iyileşme döneminin sonunda tam olarak geçmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Spesifik uyumluluk verileri mevcut değilse, ZADOSS diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

Heparin ile çökelme oluşur. Alkali pH'daki herhangi bir çözelti ile uzun süreli temas ilacın bozunmasına neden olacaktır.

Çözelti ve kabı uygun ise parenteral ilaç ürünleri uygulamadan önce gözle partikül ve renk değişimi bakımından incelenmelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Enjeksiyonluk çözelti 2 – 8 °C'de saklanmalıdır.

ZADOSS herhangi bir antibakteriyel koruyucu içermez. Bu nedenle, aseptik hazırlık garanti edilemez, ürün kullanımdan hemen önce hazırlanmalı ve kullanılmayan ürün atılmalıdır (bkz Bölüm 6.6).

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri renkli bromobutil kauçuk tıpa ve eflatun renkli flip-off kapak ile kapatılmış, 25 cc, renksiz Tip I cam flakon içerisinde sunulmaktadır. Kutu içerisinde bir adet flakon ve kullanma talimatı bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Solüsyonun hazırlanması ve uygulanması konusunda personele iyi bir teknik eğitim verilmelidir. Hamile personelin ilaçla temas etmemesi sağlanmalıdır.

İdarubisine bağlı deri reaksiyonları meydana gelebileceğinden, çözeltinin hazırlanmasında dikkatli olmak gerekir. Kaza ile idarubisine maruz kalan deri, hemen bol su, veya su ve sabun, veya sodyum bikarbonat çözeltisi ile iyice yıkanmalı ve ilaç gözlere temas ederse hemen

standart irigasyon teknikleri kullanılmalıdır. İlacın hazırlanması ve uygulanmasında koruyucu gözlük, eldiven ve önlük kullanımı önerilmektedir. Eldivenler çıkarıldıktan sonra eller yıkanmalıdır.

İdarubisin uygulamasında dikkatli olmak, perivenöz infiltrasyon riskini azaltacaktır. Aynı zamanda ürtiker ve eritematöz lezyonlar gibi lokal reaksiyonların riski de azalacaktır. İntravenöz uygulama sırasında infüzyon iğnesinin aspirasyonunda iğneye rahatlıkla kan gelse bile, beraberinde bir yanma ya da batma hissi ile veya bu his olmadan ekstravazasyon meydana gelebilir. Ekstravazasyon belirti ve bulguları oluşursa, injeksiyon ya da infüzyon hemen durdurulmalı ve uygulama için başka bir damara geçilmelidir. Subkütanöz ekstravazasyon meydana geldiği bilinir ya da bundan şüphe edilirse, buz torbasının aralıklı olarak (hemen ½ saat ve sonra da 3 gün süreyle günde 4 kez ½ saat) ekstravazasyon bölgesinin üstüne konulması ve etkilenen ekstremitenin yüksekte tutulması önerilmiştir. Ekstravazasyon reaksiyonlarının ilerleme eğilimi bulunduğundan injeksiyon bölgesi sık muayene edilmeli ve ağrı, eritem, ödem ya da vezikasyon gibi herhangi bir lokal reaksiyon belirtisi varsa, plastik cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır. Ekstravazasyon bölgesinde şiddetli kalıcı ağrı varsa ya da ülserasyon başlarsa, etkilenen alanın erken dönemde geniş olarak eksizyonu düşünülmelidir.

ZADOSS %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz intravenöz infüzyonu setinin tüpü içine enjekte edilerek yavaşça (10-15 dakika içinde) uygulanmalıdır. Bu tüp bir kateter iğnesi veya başka uygun bir alete bağlı olmalı ve uygulama için tercihen büyük bir damar seçilmiş olmalıdır.

Kullanılmayan çözeltiler atılmalıdır.

Spesifik geçimlilik verileri bulunmadığı sürece ZADOSS başka ilaçlar ile karıştırılmamalıdır. Heparin ile çökeltiler oluşmaktadır. Alkalin pH'lı herhangi bir çözelti ile uzun süreli temas ilacın bozunmasına neden olacaktır.

Çözelti ve kabı uygun ise parenteral ilaç ürünleri uygulamadan önce gözle partikül ve renk değişimi bakımından incelenmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 Kat:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/211

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ