

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZAVEDOS® 5 mg IV liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İdarubisin HCl 5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon için liyofilize toz

Steril, apirojen, cam flakon içerisinde gözenekli, kırmızı-turuncu, liyofilize toz

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

Zavedos 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.

Solüsyonu hazırlamak için 5 mg flakonun içeriği 5 ml enjeksiyonluk suda çözülmelidir. Hazırlanan solüsyon iğnenin damara iyice girdiğinden emin olunduktan sonra serbest akışlı bir intravenöz infüzyon tüpünden 5-10 dakikalık bir sürede verilmelidir. Bu metod, ağır selülit ve nekroza yol açabilecek perivenöz ekstrevasasyon veya tromboz riskini minimuma indirir. Aynı venaya tekrarlanan enjeksiyonlar veya ufak damarlara uygulanan enjeksiyonlar venöz skleroza yol açabilir. Doz, genellikle vücut yüzey alanına göre hesaplanır.

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’den daha büyük olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyaruları ve önlemleri).

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- İdarubisine veya ZAVEDOS'un diğeri herhangi bir bileşenine, diğeri antrasiklinlere veya antrasenedionlara karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Ağır karaciğeri yetmezliğı
- Ağır böbrek yetmezliğı
- Tedavi edilmemiş enfeksiyon
- Ağır miyokart yetmezliğı
- Son zamanlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsü
- Ciddi aritmi
- Süreklilik gösteren miyelosüpresyon
- Daha önce idarubisitle ve/veya diğeri antrasiklinlerle ve antrasenedionlarla maksimum kümülatif dozlarla tedavi (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- İlaç ile tedavi esnasında emzirme durdurulmalıdır (bkz bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR

1. ZAVEDOS serbestçe akan intravenöz infüzyon şeklinde hastaya enjekte edilmelidir. Asla kas içine veya subkütan olarak verilmemelidir. Beyin zarı içine (intratekal) uygulanmaz. Kullanım esnasında ekstrevasasyon varsa ağır lokal doku nekrozu oluşabilir.
2. ZAVEDOS diğeri antrasiklinler ile birlikte kullanıldığında konjestif kalp yetmezliğine varan miyokardiyal toksisiteye neden olabilir. Kardiyotoksosite önceden antrasiklin kullanmış veya önceden kalp hastalığı olan kişilerde daha yaygındır.
3. Genellikle antilösemik ajanlarda olduğu gibi, ZAVEDOS etkin terapötik dozlarda kullanıldığında ağır miyelosüpresyon oluşur.
4. ZAVEDOS lösemi kemoterapisinde deneyimli bir doktor gözetimi altında, ilacın toleransının izlenebileceğı, 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. Karaciğeri ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılabilir (bkz bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Genel

ZAVEDOS 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) idarubisinin 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: İdarubisinin 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 kardiyomiyopati 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 kardiyomiyopatinin en ağır şeklidir ve ilacın kümülatif doz kısıtlayıcı toksisitesidir.

ZAVEDOS için kümülatif doz limiti henüz belirlenememişse de, 150-290 mg/m² kümülatif intravenöz doz alan hastaların % 5'inde idarubisinle ilişkili kardiyomiyopati bildirilmiştir. ZAVEDOS 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 ZAVEDOS'un hemen kesilmesi riski azaltabilir. Kardiyak fonksiyonun (LVEF değerlendirilmesi) tekrarlayan değerlendirilmesi için uygun kantitatif metod, MUGA taraması veya ekokardiyografidir (ECHO). Özellikle artmış kardiyotoksosite 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 tainleri 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. İdarubisini 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 kardiyotoksiste gelişme riski daha yüksektir. Trastuzumabın yaklaşık yarı ömrü 28,5 gündür ve dolaşımında 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 idarubisinle kardiyotoksiste görülebilir.

Bebeklerde ve çocuklarda antrasikline 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 idarubisinin itrahını etkileyebileceğinden, tedaviden önce ve tedavi sırasında karaciğer ve böbrek fonksiyonları alışılmış 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 bulunduğu 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 Pozoloji ve uygulama şekli). 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

Ekstravazasyon

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

ZAVEDOS'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 aşılardan uygulanması, ciddi veya ölümcül enfeksiyonlarla sonuçlanabilir. ZAVEDOS alan hastaları canlı aşı ile aşılardan kaçınılmalıdır. Cansız veya inaktive aşılardan uygulanabilir; ancak bu tür aşılara yanıt azalabilir.

Üreme sistemi

ZAVEDOS 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.

Glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu, Lapp laktoz yetersizliği ve galaktoz intoleransı gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

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

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

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

İdarubisinin, diğer kardiyoaktif bileşiklerle (örn. Kalsiyum kanal blokörleri) eşzamanlı kullanımı, tedavi boyunca kardiyak fonksiyonun izlenmesini gerektirir.

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

Alkali solüsyonlar uzun dönemde ilacın degradasyonuna yol açar.

Tortu oluşabileceğinden ZAVEDOS, 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

İdarubisinin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda idarubisinin embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. Ancak, gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışma mevcut değildir. ZAVEDOS'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.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilité

ZAVEDOS insan sperm hücrelerinde kromozomda hasara neden olabilir. Bu sebeple, ZAVEDOS ile tedaviye başlayacak olan erkekler etkili kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZAVEDOS'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 $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$), 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

ZAVEDOS tedavisinin en önemli istenmeyen etkisi belirgin miyelosüpresyondur. Bununla beraber, bu tedavi lösemi hücrelerinin tamamen ortadan kaldırılması için gereklidir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Genellikle ZAVEDOS 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, IV 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 kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 İstenmeyen etkiler). Kardiyak olaylar, 60 yaşın üzerinde ve önceden kalp hastalığı olanlarda daha sık bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

ZAVEDOS ile tedavi edilen hastalar muhtemel gastrointestinal kanama ve ciddi mukozal hasar için gözlenmelidir. ZAVEDOS 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. ZAVEDOS'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 ZAVEDOS'un atılımı incelenmemiştir. Vücut kompartmanlarındaki dağılım özellikleri, yaygın damar dışı dağılımı, dokulara bağlanması ve plazmada bağlanmamış fraksiyonlar halinde az bulunabilmesi nedeniyle; ZAVEDOS'un terapötik etkinliği ve toksisitesi geleneksel peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz ile değişikliğe uğramayacakmış gibi görünmektedir.

ZAVEDOS'un bilinen bir antidotu yoktur. AML nedeniyle tedavi gören iki fatal doz aşımı vakası bildirilmiştir. Bu olgularda, 3 günün üzerinde 135 mg/m² idarubisin ve 3 günün üzerinde 45 mg/m² idarubisin ile 90 mg/m² 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, doksorubisine ve daunorubisine oranla hücre içine daha yüksek oranda alınır.

Etkililik ve güvenilirlik

İdarubisinin daunorubisine kıyasla daha etkili olduğu ve fare lösemi ve lenfomalarında hem IV hem oral yoldan etkili bir ajan olduğu kanıtlanmıştır. Antrasiklinlere dirençli insan ve fare hücreleri üzerindeki in-vitro çalışmalar idarubisin ile doksorubisin ve daunorubisine kıyasla daha düşük düzeyde çapraz dirençle karşılaştığını göstermiştir. Hayvanlardaki kardiyotoksikite çalışmaları, idarubisinin daunorubisin ve doksorubisinden daha iyi bir terapötik indeksi olduğunu göstermiştir. Ana metaboliti, idarubisinol de hem *in vitro* hem de *in vivo* deneysel modellerde antitümoral aktivite sergilemiştir. İdarubisinolün 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:

İdarubisinin 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. İdarubisinin 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 İdarubisinolün 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 hepatic plazma akımının iki katı olması, ilacın karaciğer dışında da yaygın bir şekilde metabolize olduğunu gösterir.

Biyotransformasyon:

Primer aktif metabolit idarubisinoldür. İdarubisinolün de sitotoksik aktivite göstermesi, bu maddenin idarubisinin etkisine eşlik ettiğini düşündürmektedir.

Eliminasyon:

I.V. uygulamayı takiben, idarubisin, renal ve hepatic fonksiyonları normal olan hastalarda sistemik dolaşım ile (terminal plazma T_{1/2} 11-25 saat) atılır ve çoğunlukla aktif metaboliti olan idarubisinole (plazma T_{1/2} 41-69) metabolize olur. İdarubisin çoğunlukla idarubisinol formunda safra ve idrar yolu ile itrah edilir.

İdarubisinin hücrelerden ve plazmadan atılma hızı 15 saatlik bir terminal yarı ömür ile karşılaştırılabilir. İdarubisinolün 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 idarubisinolün 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:

İdarubisinin farmakokinetik özellikleri, karaciğer bozukluğu olan lösemi hastalarında değerlendirilmemiştir. Orta derecede ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda idarubisinin metabolize edilmesi bozulabilir ve bu da daha yüksek sistemik ilaç düzeyleri ile sonuçlanabilir. İdarubisinin dağılımı böbrek bozukluğundan da etkilenebilir. Bu nedenle, karaciğer ve/veya böbrek bozukluğu olan hastalarda doz azaltımı düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). İdarubisin ağır karaciğer ve/ veya böbrek bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İdarubisin mutajenik özelliklere sahiptir ve sıçanlarda karsinojeniktir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları, idarubisinin sıçanlarda embriyotoksik ve teratojenik olduğunu ancak tavşanlarda olmadığını göstermiştir.

ZAVEDOS 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

Laktoz monohidrat

6.2. Geçimsizlikler

Spesifik uyumluluk verileri mevcut değilse, ZAVEDOS diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır. Heparin ile çökelme oluşur. Alkali pH'daki herhangi bir çözelti ile uzun süreli temas ilacın degradasyonuna neden olur.

Parenteral ilaçlar, kullanım öncesinde çözelti ve içinde bulunduğu ambalaj izin verdiği sürece renk değişimi ve asılı parçacıklar açısından görsel olarak incelenmelidir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize flakon 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Rekonstitüe edilmiş çözelti:

Rekonstitüe çözelti, 2-8°C'de en az 48 saat ve oda sıcaklığında (20°C -25°C) 24 saat süresince kimyasal olarak stabildir. Bununla birlikte, iyi farmasötik uygulamalar ile paralel olması açısından, çözeltinin normalde 2-8°C'de 24 saatten daha uzun süre saklanmaması önerilir.

ZAVEDOS herhangi bir antibakteriyel koruyucu içermez. Bu nedenle, aseptik hazırlık garanti edilemez, ürün kullanımdan hemen önce hazırlanmalı ve kullanılmayan ürün atılmalıdır (bkz bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz 1 adet cam flakon, tip I, klorobütül kauçuk tıpa ile kapatılır ve iç kısmında sarı polipropilen disk bulunan alüminyum conta ile tıkanır.

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.

Çözeltinin hazırlanması: ZAVEDOS 5 mg flakon 5 ml enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edilmelidir. Rekonstitüe solüsyon hipotoniktir ve aşağıda önerilen uygulama prosedürü takip edilmelidir.

Bu maddenin toksik doğasından dolayı koruyucu önlemler aşağıdaki gibidir:

Solüsyonun hazırlanması esnasında aerosol oluşumunu en alt düzeyde tutmak amacıyla flakonlara negatif basınç uygulanmıştır. İğne flakona sokulduğunda çok dikkatli davranılmalıdır. Solüsyon hazırlanırken oluşan aerosolü solumaktan kaçınılmalıdır. Tüm sitotoksik ilaçlar için geçerli olan koruyucu önlemler aşağıda yer almaktadır.

- Solüsyonun hazırlanması ve uygulanması konusunda personele iyi bir teknik eğitim verilmelidir.
- Hamile personelin ilaçla temas etmemesi sağlanmalıdır.
- ZAVEDOS ile temas eden personelin koruyucu giysiler, özel gözlükler, elbiseler ve tek kullanımlık maske ve eldivenler kullanması gerekir.
- Rekonstitüe çözelti hazırlanmasında, tatbikinde veya temizlenmesinde kullanılan tüm malzemeler (eldivenler dahil), yüksek ısıda yakılmak üzere yüksek riskli atık torbalarına konmalıdır.
- Rekonstitüe çözelti özel bir alanda (tercihen dik laminar akış sistemi altında) hazırlanmalıdır. Çalışma yüzeyi, arkası plastik kaplı, emici ve bir defa kullandıktan sonra atılacak kağıtla korunmalıdır.
- Dökülmesi veya akması halinde, önce dilüe sodyum hipoklorit (% 1 klor içeren) sonra su ile muamele edilmelidir. Bu işlemlerden sonra tüm temizlik malzemesi daha önce

belirtildiđi Şekilde yok edilmelidir.

- Bütün temizleme malzemeleri daha önce belirtildiği Şekilde kullanılmalıdır.
- YanlıŐlıkla cilt veya göz ile teması halinde bu bölge hemen bol su, veya sabun ve su, veya sodyum bikarbonat zeltisi ile yıkanmalı ve tıbbi yardım istenmelidir.
- İlacın gözle teması durumunda, göz kapağı yukarı kaldırılmalı ve göz 15 dakika boyunca bol su ile yıkanmalıdır. Sonrasında tıbbi kontrolden geçilmelidir.
- Eldivenler çıkarıldıktan sonra eller yıkanmalıdır.
- Kullanılmayan zeltiler atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Őti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ