

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
ZAVEDOS 5 mg powder for solution for infusion
ЗАВЕДОС 5 mg прах за инфузионен разтвор
ZAVEDOS 10 mg powder for solution for infusion
ЗАВЕДОС 10 mg прах за инфузионен разтвор
идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

В тази листовка:

1. Какво представлява ЗАВЕДОС и за какво се използва
2. Преди да използвате ЗАВЕДОС
3. Как да използвате ЗАВЕДОС
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ЗАВЕДОС
6. Допълнителна информация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Листовка - Приложение 2	
Към РУ №:	11-3859-60 19.12.08
Одобрено:	25/28.10.08

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ЗАВЕДОС И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

ЗАВЕДОС се използва за лечение на следните злокачествени заболявания:

- остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ) при възрастни за постигане на ремисия като първа линия на лечение или при пациенти с рецидив на заболяването или резистентни на лечението;
- остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) като втора линия на лечение при възрастни и деца.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ЗАВЕДОС

Не използвайте ЗАВЕДОС

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към идарубицин или към някоя от останалите съставки на ЗАВЕДОС;
- ако сте алергични (свръхчувствителни) към други антрациклини или антраценедиони (лекарствени продукти за лечение на ракови заболявания);
- ако имате тежко чернодробно увреждане;
- ако имате тежко бъбречно увреждане;
- ако имате тежка сърдечна недостатъчност;
- ако сте претърпели пресен миокарден инфаркт;
- ако имате тежки аритмии (нарушения в ритъма на сърцето);
- ако имате персистираща миелосупресия (потискане на костния мозък);
- ако имате предхождащо лечение с максималните кумулативни дози идарубицин и/или други антрациклини и антраценедиони.

Употреба на други лекарства

ЛИСТОВКА

ЗАВЕДОС® 5 mg прах за инфузионен разтвор / ЗАВЕДОС® 10 mg прах за инфузионен разтвор

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

ЗАВЕДОС не трябва да се смесва с хепарин поради образуването на утайка.

Не се препоръчва смесването на ЗАВЕДОС и с други лекарствени продукти.

Трябва да се избягва продължителен контакт с алкални разтвори, тъй като това ще доведе до разграждане на продукта. Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

ЗАВЕДОС е мощен миелосупресор и схемите за полихимиотерапия, които съдържат други лекарствени продукти с подобно действие, могат да доведат до адитивна токсичност, особено по отношение на костномозъчни, хематологични и гастроинтестиналните ефекти. Употребата на ЗАВЕДОС в схеми за полихимиотерапия с други потенциално кардитоксични лекарствени продукти, както и едновременната употреба с други лекарствени продукти, които действат върху сърцето (напр. блокери на калциевите канали), изисква наблюдаване на сърдечната функция по време на лечението. Промените в чернодробната функция, предизвикани от едновременно прилаганите лекарствени продукти, могат да окажат влияние върху метаболизма на ЗАВЕДОС, фармакокинетиката (движението на лекарствения продукт в организма) и терапевтичната ефикасност и/или токсичност.

Адитивен миелосупресивен ефект може да се появи, когато едновременно или 2-3 седмици преди лечението с ЗАВЕДОС се прилага лъчетерапия.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Ембриотоксичният потенциал на ЗАВЕДОС е бил демонстриран в проучвания *in vitro* и *in vivo*. Няма обаче проучвания при бременни пациентки. ЗАВЕДОС трябва да бъде използван по време на бременност само ако ползата оправдава възможния риск за плода. Пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

ЗАВЕДОС може да предизвика хромозомни увреждания в човешките сперматозоиди. Поради тази причина мъжете, подложени на терапия с ЗАВЕДОС, трябва да използват контрацептивни средства.

Майките трябва да бъдат съветвани да не кърмят, докато провеждат химиотерапия с този лекарствен продукт.

Шофиране и работа с машини

Пациентите, особено при влошено състояние, трябва да вземат предпазни мерки, ако по време на лечението се наложи да шофират или да работят с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ЗАВЕДОС

Винаги използвайте ЗАВЕДОС точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

ЗАВЕДОС е лекарствен продукт с антимиотично и цитотоксично действие, което може да бъде използвано в схеми за полихимиотерапия заедно с други цитостатици. Дозата обикновено се изчислява на базата на общата телесна повърхност.

Остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ): При лечението на ОНЛЛ при възрастни препоръчителната доза е $12 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ интравенозно за 3 дни в комбинация с цитарабин.

ЛИСТОВКА

ЗАВЕДОС® 5 mg прах за инфузионен разтвор / ЗАВЕДОС® 10 mg прах за инфузионен разтвор

ЗАВЕДОС може да се прилага като монотерапия и в схеми за полихимиотерапия в доза $8 \text{ mg/m}^2/\text{дн. IV}$ за 5 дни.

Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ): За лечението на ОЛЛ при възрастни препоръчителната интравенозна доза като монотерапия е 12 mg/m^2 дневно за 3 дни. При деца с ОЛЛ препоръчителната интравенозна доза при монотерапия е 10 mg/m^2 дневно за 3 дни. При определянето на тези дози обаче трябва да се има предвид изходното хематологично състояние на пациента и дозите на другите лекарствени продукти, използвани в схемите за полихимиотерапия.

Нарушена функция на черния дроб или бъбреците

Макар че не може да се даде препоръка за специфична доза на базата на ограничените налични данни при пациенти с чернодробни и/или бъбречни увреждания, трябва да се обмисли намаляване на дозите при пациенти с нива на билирубин и/или креатинин над $2,0 \text{ mg\%}$.

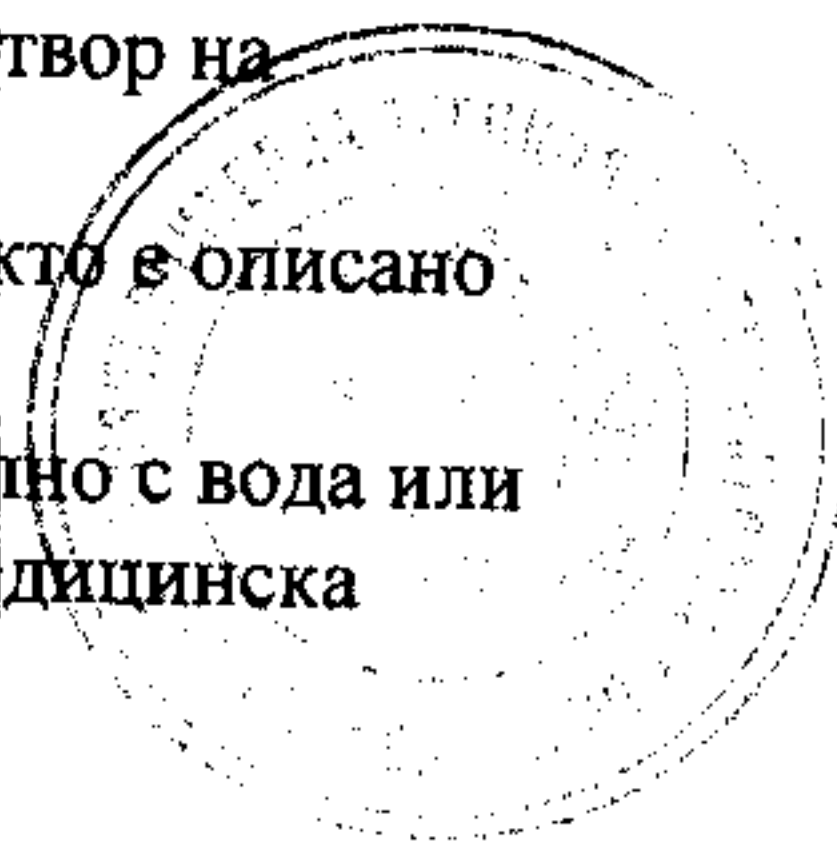
ЗАВЕДОС прах за инфузионен разтвор трябва да се прилага само интравенозно!

Интравенозното приложение и на приготвения разтвор, и на готовия разтвор трябва да става за период от 5 – 10 минути през предварително поставена система за интравенозно приложение на физиологичен разтвор. Директната болусна инжекция (бързо приложение) не се препоръчва поради риска от екстравазация (излизане на лекарствения продукт извън вената), която може да се получи дори при добро връщане на кръвта в спринцовката при аспирация. Преди започване на инфузията трябва да се провери дали иглата е във вената. Тази техника намалява риска от тромбоза (образуване на съсиреци) и перивенозна екстравазация, които биха могли да доведат до сериозни проблеми с развитие на целулит и некроза.

Ако се инжектира в малък кръвоносен съд или в една и съща вена, може да се развие венозна склероза.

Поради токсичността на лекарствения продукт се препоръчват следните предпазни мерки, които са валидни за всички антинеопластични лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да бъде обучен на добра техника на разтваряне и боравене с лекарствения продукт;
- Бременни от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт;
- Персоналът, работещ с ЗАВЕДОС, трябва да носи защитно облекло: очила, престилки, маски и ръкавици за еднократна употреба;
- Трябва да се определят специално оборудвани места за разтваряне (за предпочитане под вертикална ламинарно поточна система). Работната повърхност да бъде защитена с абсорбираща хартия с пластмасово покритие за еднократна употреба;
- Всички консумативи, използвани за разтваряне, приложение или почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат поставяни в специални еднократни торби за високорискови отпадъци и да бъдат изгаряни при висока температура;
- Разпилени частици или разлят разтвор трябва да се третират с разреден разтвор на натриев хипохлорит (1% белина) за предпочитане с на кисване и после с вода;
- Всички материали, използвани за почистването, трябва да се изхвърлят, както е описано по-горе;
- След случаен контакт с кожата или очите трябва веднага да се третира обилно с вода или сапун и вода, или разтвор на натриев бикарбонат. Трябва да бъде потърсена медицинска помощ.
- Изхвърлете всеки неизползван разтвор.



Предпазни мерки при лечение със ЗАВЕДОС

Общи

ЗАВЕДОС е предназначен за употреба под ръководството на опитни в химиотерапия с цитостатици лекари.

Пациентите трябва да се възстановят от острата токсичност на предшестващо лечение с цитостатици (напр., стоматит, неутропения (намаление на вид бели кръвни клетки), тромбоцитопения (намаление на тромбоцитите) и генерализирани инфекции – на целия организъм) преди да се започне лечението с ЗАВЕДОС.

Сърдечна функция

Кардиотоксичността (увреждане на сърцето) е един от рисковете при лечението с антрациклини и може да се прояви чрез ранни или късни събития.

Ранна кардиотоксичност

Ранната кардиотоксичност на ЗАВЕДОС се изразява главно в синусова тахикардия (равномерно ускорена сърдечна дейност) и/или патологични промени в електрокардиограмата, напр. неспецифични промени в ST-T вълните. Съобщавани са също така тахиаритмии (неравномерно ускорена сърдечна дейност), вкл. преждевременни камерни съкращения и камерна тахикардия, брадикардия (забавена сърдечна дейност), както и атриовентрикуларен блок, бедрен блок (увреждане в провеждането на импулсите в сърцето). Тези ефекти обикновено не са показателни за последващо развитие на късна кардиотоксичност, рядко са от клинично значение и като цяло не идват в съображение за преустановяване на терапията с ЗАВЕДОС.

Късна кардиотоксичност

Късната кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на лечението или в рамките на два до три месеца след преустановяването на лечението, но са описани и по-късни усложнения, появяващи се няколко месеца до години след спиране на лечението. Късната кардиомиопатията се проявява чрез намалена фракция на изтласкване (ФИ) на лява камера (обем изтласкана кръв при едно съкращение на лявата камера) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (тежко сърдечно заболяване), напр. диспнея (задух), белодробен оток, периферни отоци, кардиомегалия (уголемяване на сърцето) и хепатомегалия (уголемяване на черния дроб), олигурия (намалено отделяне на урина), асцит (увеличено образуване на течност в корема), плеврален излив (увеличено образуване на течност около белите дробове) и галопен ритъм (силно ускорена и неравномерна сърдечна дейност). Описани са и подостри прояви, напр. перикардит (възпаление на сърдечната обвивка) и миокардит (възпаление на сърдечния мускул). Животозастрашаващата сърдечна недостатъчност е най-тежката форма на кардиомиопатия, предизвикана от антрациклини, и представлява токсичността на кумулативната лимитираща доза на лекарствения продукт. Границите за кумулативната доза (общата получена доза по време на лечението) за интравенозен или перорален идарубицин не са определени. Кардиомиопатия, свързана с ЗАВЕДОС, обаче е съобщавана при 5% от пациентите, които са получавали кумулативни интравенозни дози от 150 mg/m² до 290 mg/m². Наличните данни за пациентите, лекувани с перорален идарубицин в обща кумулативна доза до 400 mg/m², предполагат малка вероятност за проявяване на кардиотоксичност.

Сърдечната функция трябва да бъде изследвана преди пациентите да започнат лечение с ЗАВЕДОС. Тя трябва да се мониторира по време на лечението с цел да се намали до минимум рискът от развитие на тежко сърдечно увреждане. Рискът може да се намали чрез редовно мониториране на ФИ по време на лечението и незабавно спиране на терапията с ЗАВЕДОС при първите прояви на увредена функция. Адекватният количествен метод за

периодичен контрол на сърдечната функция (напр., ФИ) включва радионуклидна ангиография (RNA – MUGA, радионуклидна ангиография с регистриране, водено от електрокардиографски сигнал) или ехокардиография (методи на изследване на сърдечната дейност). Препоръчва се оценка на сърдечната дейност чрез ЕКГ и RNA - MUGA или ехокардиография преди започване на лечението, особено при пациенти с наличие на рискови фактори за повишена кардиотоксичност. Трябва да се правят периодично RNA - MUGA или ехокардиографии за определяне на ФИ, особено при по-високи кумулативни антрациклинови дози. Методът, използван за изследване, трябва да бъде един и същ през целия период на проследяване.

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват: остро или латентно сърдечносъдово заболяване, предшестваща или съпътстваща лъчетерапия на медиастиналната/перикардната област, предшестваща терапия с други антрациклини или антраценедиони и едновременна употреба на лекарствени продукти, потискащи миокардния контрактилитет (съкращенията на сърцето). Мониторингът на сърдечната функция трябва да бъде особено стриктно при пациенти, получаващи високи кумулативни дози, и при тези с рискови фактори. Все пак, кардиотоксичност, свързана с ЗАВЕДОС, може да се появи и при ниски кумулативни дози, независимо от наличието на рискови фактори. Има вероятност токсичността на ЗАВЕДОС и другите антрациклини или антраценедиони да е адитивна.

Хематологична токсичност

ЗАВЕДОС силно потиска костния мозък. При всички пациенти, приемащи ЗАВЕДОС в терапевтични дози, ще има тежка миелосупресия (потиснат костен мозък). Преди и по време на всеки курс на лечение с ЗАВЕДОС трябва да се направи изследване на хематологичните (кръвните) показатели, включително диференциално броене на левкоцитите. Дозозависимата обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения) (намаление на белите кръвни клетки) е най-честата проява на хематологична токсичност на ЗАВЕДОС и е най-честата проява на остра дозолIMITИраща токсичност на този лекарствен продукт. Левкопенията и неутропенията обикновено са тежки. Може да се появят също така анемия (намаление на червените кръвни клетки) и тромбоцитопения (намаление на тромбоцитите). Броят на неутрофилите и тромбоцитите обикновено достига своя минимум десет до четиринадесет дни след приложението. Обикновено техният брой се нормализира по време на третата седмица. Клиничните последици на тежката миелосупресия могат да бъдат треска, инфекции, сепсис/септицемия (инфекция на кръвта), септичен шок (тежко увреждане на организма при инфекция), кръвоизлив, тъканна хипоксия (кислороден глад) или смърт.

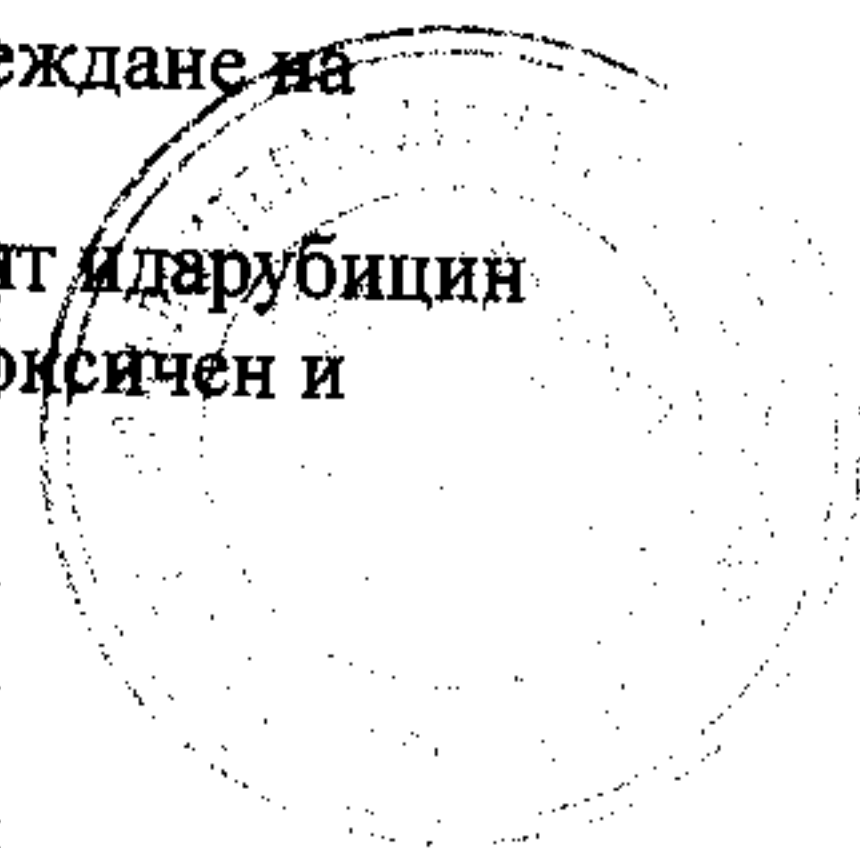
Вторична левкемия

Вторичната левкемия с или без предлевкемична фаза е била описвана при пациенти, лекувани с антрациклини. Вторичната левкемия е по-честа, когато тези лекарствени продукти са давани в комбинация с ДНК-активни антинеопластични лекарствени продукти (лекарствени продукти за лечение на рак), когато пациентите са били многократно лекувани предварително с цитостатици или когато дозите на антрациклините са били много високи. Тези левкози могат да се развият след латентен период от 1 до 3 години.

Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета (способност за увреждане на клетките)

ЗАВЕДОС е генотоксичен при повечето опити *in vitro* и *in vivo*. Интравенозният идарубицин има карциногенно действие, токсичен е за репродуктивните органи и ембриотоксичен и тератогенен при плъхове.

Гастроинтестинална токсичност



ЛИСТОВКА

ЗАВЕДОС[®] 5 mg прах за инфузионен разтвор / ЗАВЕДОС[®] 10 mg прах за инфузионен разтвор

ЗАВЕДОС има еметично действие (предизвиква повръщане). Скоро след приложението на лекарствения продукт се появяват мукозити (главно стоматити, по-рядко езофагити) (възпаления на лигавиците – уста, хранопровод) и, ако са в тежка форма, могат да преминат за няколко дни в улцерации на мукозата (ранички по лигавиците). Повечето пациенти се възстановяват от тази нежелана реакция на третата седмица от лечението.

Рядко се наблюдават сериозни гастроинтестинални усложнения (като перфорация или кървене) при пациенти на терапия с перорален идарубицин за лечение на остри левкемии или с анамнестични данни за други заболявания или когато са приемали лекарствени продукти, довели до гастроинтестинални усложнения. При пациенти с активна форма на гастроинтестинални заболявания с повишен риск от кървене и/или перфорация, лекарят трябва да балансира между ползата и риска от пероралния идарубицин.

Чернодробна и/или бъбречна функция

Тъй като увреждането на чернодробната и/или бъбречната функция може да се отрази на отделянето на ЗАВЕДОС от организма, функцията на черния дроб и бъбреците преди и по време на лечението трябва да се проверява с конвенционалните клинично-лабораторни тестове (серумен билирубин и серумен креатинин). В част от клиничните проучвания във фаза III лечение със ЗАВЕДОС не се прилага, ако серумените нива на креатинина и билирубина надхвърлят 2,0 mg%. Ако нивото на билирубина варира от 1,2 до 2,0 mg%, дозата на другите антрациклини се намалява с 50%.

Ефекти на мястото на инжектиране

Инжектирането на лекарствения продукт в малък интравенозен съд или във вена, в която вече е било инжектирано, може да доведе до флебосклероза (втвърдяване на вената). Придържането към препоръчителните процедури може да намали до минимум риска от развитие на флебит/тромбофлебит (възпаление на вената) на мястото на поставяне на инжекцията.

Екстравазация (излизане на лекарствения продукт извън вената)

Екстравазацията на ЗАВЕДОС по време на венозната инжекция може да причини локална болка, тежка тъканна увреда и некроза (умъртвяване на тъканта). При белези или симптоми на екстравазация по време на интравенозното приложение на ЗАВЕДОС инфузията на лекарствения продукт трябва да бъде прекратена веднага и да се започне отново в друга вена. При съмнение за екстравазация трябва да се предприемат необходимите мерки.

Други

ЗАВЕДОС може да предизвика хиперурикемия (повишаване на пикочната киселина в кръвта) като следствие на усиления пуринов катаболизъм, който съпътства лекарствено индуцираното бързо лизиране (разграждане) на злокачествените клетки (“Синдром на туморно лизиране”). След започване на лечението трябва да бъдат проследявани нивата на пикочна киселина, натрий, калий, калций, фосфор и креатинин в кръвта.

Възможните усложнения на синдрома на туморно лизиране могат да се намалят до минимум чрез хидратация (прием на повече течности), алкализиране на урината (промяна в киселинността на урината) и профилактика с алопуринол за предотвратяване на хиперурикемията.

Както и при други цитостатици, при употреба на ЗАВЕДОС са описани тромбофлебити и други тромбемболични прояви, включително белодробен тромбемболизъм.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ЗАВЕДОС

Много високи дози ЗАВЕДОС могат да предизвикат остра миокардна токсичност в рамките на 24 часа и тежка миелосупресия в рамките на 1 до 2 седмици. В тези случаи трябва да се

ЛИСТОВКА

ЗАВЕДОС® 5 mg прах за инфузионен разтвор / ЗАВЕДОС® 10 mg прах за инфузионен разтвор

започне поддържаща терапия, вкл. трансфузия на кръв и изолиране на пациента. Късно развитие на сърдечна недостатъчност след лечение с антрациклини е описано до няколко месеца след предозиране. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и ако се появят симптоми на сърдечна недостатъчност, трябва да се започне стандартна терапия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, ЗАВЕДОС може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Във връзка с терапията с ЗАВЕДОС са описани следните нежелани лекарствени реакции (не са подредени по честота).

Хематологични: левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, кръвоизливи;

Сърдечно-съдови: синусова тахикардия, патологични промени в ЕКГ, тахиаритмии, атриовентрикуларен и бедрен блок, безсимптомно намаляване на фракцията на изтласкване на лява камера, застойна сърдечна недостатъчност, перикардит, миокардит;

Гастроинтестинални: анорексия (намалено чувство за глад), гадене/повръщане, дехидратация (обезводняване), мукозит/стоматит, езофагит, коремна болка или парене, ерозии/улцерации (ранички), кървене от гастроинтестиналния тракт, диария, колит (възпаление на дебелото черво), включително тежък ентероколит/ неутропеничен ентероколит с перфорация;

Чернодробни: повишени стойности на чернодробните ензими и билирубина;

Ендокринни: топли вълни;

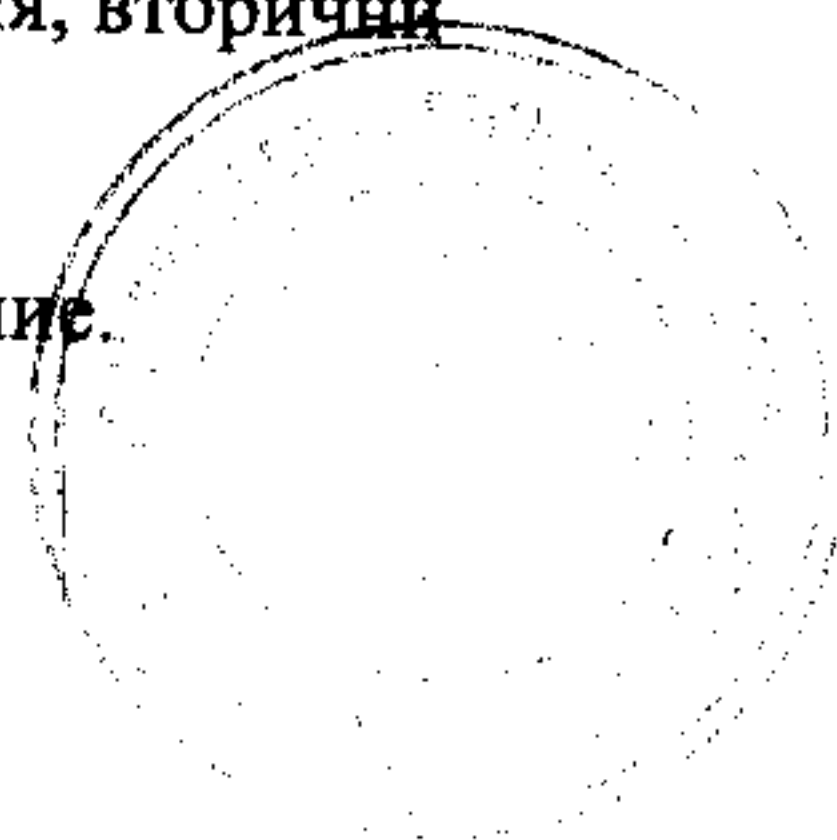
Кожни: алоpecia (опадане на косата), локална токсичност, обрив/сърбеж, кожни промени, хиперпигментация по кожата и ноктите (повишено потъмняване на кожата), свръхчувствителност на облъчената кожа (повторна реакция на облъчване), уртикария (алергичен обрив), еритем (зачервяване) по крайниците;

Съдови промени: флебит, тромбофлебит, тромбемболизъм;

Други: анафилаксия (тежка алергична реакция), инфекция, сепсис/септицемия, вторични левкози, треска, шок, хиперурикемия;

Урологични: червено оцветяване на урината за един – два дни след приложение.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ЗАВЕДОС



ЛИСТОВКА

ЗАВЕДОС® 5 mg прах за инфузионен разтвор / ЗАВЕДОС® 10 mg прах за инфузионен разтвор

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте ЗАВЕДОС след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Този лекарствен продукт ще ви бъде приложено от опитен в областта медицински персонал. Те ще се погрижат лекарствения продукт да бъде съхранявано правилно.

Да се съхранява при температура под 25°C.

Срок на използване след разтваряне: 24 часа при съхранение при температура под 25°C или 48 часа в хладилник при температура 2-8°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа ЗАВЕДОС

- Активното вещество е: идарубицин, под формата на идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*) 5 mg и 10 mg
- Другите съставки са: лактоза

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Enterprises SARL

Rond-point du Kirchberg

51, Avenue J.F. Kennedy

L-1855 Luxembourg, Люксембург

Производител

Pfizer Italia S.r.l.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (Milan)

Италия

Дата на последно одобрение на листовката {мм /гггг}.

