

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZAVEDOS 5 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

ZAVEDOS 10 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

ZAVEDOS 5 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

ZAVEDOS 10 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZAVEDOS 5 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni flaconcino di polvere contiene: idarubicina cloridrato 5 mg.

ZAVEDOS 10 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni flaconcino di polvere contiene: idarubicina cloridrato 10 mg

ZAVEDOS 5 mg/5ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni flaconcino contiene: idarubicina cloridrato 5 mg.

ZAVEDOS 10 mg/10ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni flaconcino contiene: idarubicina cloridrato 10 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile.

Polvere per Soluzione Iniettabile.

Soluzione Iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Agente antimitotico e citotossico.

Adulti

Leucemia mieloide acuta (LMA): per indurre la remissione sia come terapia di prima linea che in pazienti recidivanti o refrattari.

Leucemia acuta linfocitica (LAL): trattamento di seconda linea.

Bambini

Leucemia mieloide acuta (LMA): in combinazione con citarabina per indurre la remissione come terapia di prima linea.

Leucemia acuta linfocitica (LAL): trattamento di seconda linea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Leucemia mieloide acuta (LMA)

Adulti

La dose di Zavedos (idarubicina cloridrato) consigliata è di 12 mg/m² e.v. al giorno per 3 giorni in un regime di combinazione con citarabina.

Un altro schema di dosaggio utilizzato nella LMA in monoterapia ed in combinazione, è di 8 mg/m² e.v. al giorno per 5 giorni.

Bambini

La dose di Zavedos (idarubicina cloridrato) consigliata è di 10-12 mg/m² e.v. al giorno per 3 giorni in combinazione con citarabina.

NOTA: Queste sono le linee guida generali. Per l'esatto dosaggio fare riferimento ai protocolli individuali.

Leucemia acuta linfocitica (LAL)

Adulti

In monoterapia la dose suggerita è di 12 mg/m² e.v. al giorno per 3 giorni.

Bambini

In monoterapia la dose suggerita è di 10 mg/m² e.v. al giorno per 3 giorni.

NOTA: Queste sono le linee guida generali. Per l'esatto dosaggio fare riferimento ai protocolli individuali.

È necessario comunque adattare gli schemi posologici suggeriti alle condizioni ematologiche del paziente e, in regime di combinazione, ai dosaggi degli altri farmaci citotossici.

Solitamente la dose viene calcolata in base alla superficie corporea.

Modo di somministrazione

Zavedos (idarubicina cloridrato) deve essere somministrato solo per via endovenosa (vedere paragrafo 6.6).

È opportuno eseguire la somministrazione endovenosa sia della soluzione ricostituita che della soluzione pronta nell'arco di 5-10 minuti attraverso il tubolare di una flebo di soluzione fisiologica in corso, dopo essersi accertati che l'ago sia perfettamente in vena. Questa tecnica riduce il

pericolo di trombosi o di stravasamento perivenoso, evento che può condurre a grave cellulite e necrosi (vedere paragrafo 4.4).

Una sclerosi venosa può essere osservata quando l'iniezione sia eseguita in piccoli vasi o venga ripetuta nella stessa vena.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1 e/o ad altre antracicline o antracenedioni
- grave insufficienza epatica
- grave insufficienza renale
- grave cardiomiopatia
- infarto miocardico recente
- grave aritmia
- mielosoppressione persistente
- pregresso trattamento con le massime dosi cumulative di idarubicina cloridrato e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)
- l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con idarubicina cloridrato (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali. L'idarubicina cloridrato deve essere somministrato sotto la supervisione di medici esperti nella chemioterapia antitumorale.

Questo assicura un trattamento immediato ed efficace di eventuali gravi complicanze della malattia (emorragie, infezioni non controllate) e/o della terapia stessa.

Prima di iniziare il trattamento con l'idarubicina cloridrato, i pazienti devono recuperare dalla tossicità acuta da precedente terapia citotossica (stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate).

Funzionalità cardiaca. La cardiotoxicità è un rischio del trattamento con le antracicline che si può manifestare con eventi acuti o ritardati.

Tossicità acuta. La cardiotoxicità immediata dell'idarubicina si manifesta principalmente con tachicardia sinusale e/o alterazioni del tracciato ECG, come alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Sono stati inoltre segnalati: tachiaritmia, incluse contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco atrioventricolare e blocco di branca. Tali effetti solitamente non anticipano il successivo manifestarsi di cardiotoxicità ritardata, hanno raramente rilevanza clinica e generalmente non determinano l'interruzione del trattamento con idarubicina.

Tossicità ritardata. La cardiotoxicità ritardata solitamente si manifesta tardi nel corso del trattamento o entro i 2-3 mesi successivi alla fine del trattamento, ma sono stati anche segnalati eventi che si manifestano più tardi, dopo diversi mesi o anni dalla fine della terapia. La cardiomiopatia ritardata si manifesta mediante una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e/o segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio quali

dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia, epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di galoppo. Sono stati inoltre segnalati effetti subacuti come pericardite/miocardite. Lo scompenso cardiaco potenzialmente fatale rappresenta la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale. I limiti per dosi cumulative di idarubicina cloridrato, sia per via endovenosa sia per via orale, non sono stati definiti. Tuttavia, la cardiomiopatia correlata all'idarubicina è stata riportata nel 5% dei pazienti che hanno assunto dosi cumulative da 150 mg/m² a 290 mg/m² di idarubicina cloridrato per via endovenosa. I dati disponibili sui pazienti trattati con dosi cumulative fino a 400 mg/m² di idarubicina cloridrato per via orale suggeriscono una bassa probabilità di cardiotossicità.

La funzione cardiaca deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con idarubicina e deve essere monitorata durante la terapia per minimizzare il rischio di un grave danno cardiaco. Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento e l'immediata sospensione della terapia al comparire del primo segno di compromissione della funzionalità cardiaca. I metodi quantitativi indicati per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) sono il MUGA scan (multi-gated radionuclide angiography) o l'ecocardiografia. La valutazione della funzionalità cardiaca al basale con ECG e MUGA scan, o ecocardiografia, è raccomandata soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per un'aumentata cardiotossicità. La valutazione ripetuta della LVEF mediante ecocardiografia o MUGA deve essere effettuata soprattutto con dosi cumulative elevate di antracicline. La tecnica di monitoraggio utilizzata deve essere coerente durante il periodo di follow-up.

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono una malattia cardiovascolare in atto o silente, una terapia radiante precedente o concomitante sull'area mediastinica pericardica, un precedente trattamento con antracicline o antracenedioni e l'uso concomitante di medicinali che sopprimono la contrattilità cardiaca o di medicinali cardiotossici (ad es. il trastuzumab). Le antracicline, compresa l'idarubicina, non devono essere somministrate in associazione ad altri agenti cardiotossici a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non venga attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiotossici, ed in particolar modo con quelli che hanno una lunga emivita come il trastuzumab, possono essere anche esposti ad un aumentato rischio di comparsa di cardiotossicità. L'emivita riportata del trastuzumab è di circa 28 - 38 giorni e può persistere nel sistema circolatorio fino a 27 settimane. Pertanto, se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 27 settimane dopo la fine del trattamento con trastuzumab. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, la funzionalità cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

La funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata nei pazienti che assumono dosi cumulative elevate e in quelli con fattori di rischio.

Tuttavia, la cardiotossicità con idarubicina può verificarsi con dosi cumulative più basse in presenza o in assenza di fattori di rischio per la tossicità cardiaca.

I neonati ed i bambini risultano esposti ad un rischio maggiore di comparsa di cardiotossicità indotta da antracicline. Pertanto deve essere effettuata una valutazione periodica della funzionalità cardiaca a lungo termine. E' probabile che la tossicità di idarubicina e delle altre antracicline e antracenedioni sia additiva.

Tossicità ematologica. Idarubicina è un forte soppressore dell'attività del midollo osseo. Una grave mielosoppressione si verifica in tutti i pazienti in terapia con idarubicina. Prima e durante ogni ciclo di terapia con idarubicina deve essere valutato il profilo ematologico, incluso la conta differenziale dei globuli bianchi (WBC). La tossicità ematologica si manifesta prevalentemente con leucopenia e/o granulocitopenia (neutropenia) reversibili e dose dipendenti che rappresentano le manifestazioni più comuni di tossicità acuta dose-limitante di questo medicinale. La leucopenia e la neutropenia sono solitamente gravi; si possono inoltre riscontrare trombocitopenia ed anemia. Neutrofili e piastrine raggiungono il nadir solitamente tra i 10 ed i 14 giorni successivi alla somministrazione del medicinale; tuttavia, la conta cellulare torna generalmente ai livelli normali durante la terza settimana. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave sono: febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale, o decesso. In caso di neutropenia febbrile si raccomanda il trattamento con un antibiotico per via endovenosa.

Leucemia secondaria. Sono stati riportati casi di leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica, nei pazienti trattati con antracicline, inclusa l'idarubicina. La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, o quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni.

Tratto gastrointestinale. Idarubicina induce emesi. Una mucosite (principalmente una stomatite, meno frequentemente una esofagite) di solito compare immediatamente dopo l'inizio del trattamento e, se grave, può progredire in pochi giorni ad ulcerazioni delle mucosa. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

Occasionalmente sono stati osservati episodi di gravi effetti gastrointestinali (perforazione o sanguinamento) in pazienti in trattamento con idarubicina per via orale, affetti da leucemia acuta o con una storia di altre patologie o che avevano assunto medicinali che provocano complicazioni gastrointestinali. Nei pazienti affetti da una patologia gastrointestinale in atto con aumentato rischio di sanguinamento e/o

perforazione, il medico deve valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia con idarubicina per via orale.

Funzionalità epatica e/o renale. Poiché un danno della funzionalità epatica e/o renale può influire sul metabolismo di idarubicina, la funzionalità epatica e renale deve essere valutata mediante le analisi cliniche di laboratorio convenzionali (utilizzando la bilirubina sierica e la creatinina sierica come indicatori) prima e durante il trattamento. In alcuni studi clinici di fase III, il trattamento è stato controindicato quando i livelli sierici di bilirubina e/o di creatinina superavano il valore di 2,0 mg%. Con le altre antracicline viene generalmente utilizzata una riduzione del 50% del dosaggio se i livelli di bilirubina sono compresi tra 1,2 mg% e 2,0 mg%.

Effetti al sito di iniezione. L'iniezione in un piccolo vaso o iniezioni precedenti effettuate nella stessa vena può determinare flebosclerosi. Seguire le procedure di somministrazione raccomandate può minimizzare il rischio di flebiti/tromboflebiti nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Stravasamento. Lo stravasamento di idarubicina durante l'iniezione endovenosa può determinare dolore locale, lesioni tissutali gravi (comparsa di vesciche, cellulite grave) e necrosi. Se durante la somministrazione endovenosa di idarubicina dovessero comparire segni o sintomi di stravasamento, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente. In caso di stravasamento può essere usato il dexrazoxano per prevenire o ridurre il danno tissutale.

Sindrome da lisi tumorale. Idarubicina può determinare iperuricemia come conseguenza dell'esteso catabolismo delle purine associato alla rapida lisi delle cellule tumorali indotta dal medicinale ("sindrome da lisi tumorale"). I livelli ematici di acido urico, potassio, calcio fosfato e creatinina devono essere valutati dopo l'inizio del trattamento. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la profilassi con allopurinolo per prevenire l'uricemia possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni. La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa l'idarubicina, possono determinare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono idarubicina. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini potrebbe essere ridotta.

Sistema riproduttivo. Agli uomini trattati con idarubicina cloridrato si deve consigliare di fare uso di metodi contraccettivi durante la terapia e, se opportuno, di richiedere una consulenza sulla possibilità di conservazione dello sperma in quanto la terapia potrebbe causare infertilità irreversibile (vedere paragrafo 4.6).

Altro. Come con altri agenti citotossici, in concomitanza con l'utilizzo di idarubicina sono stati riportati casi di tromboflebiti e di fenomeni tromboembolici, inclusa l'embolia polmonare.

I pazienti devono essere avvertiti che il prodotto può causare la colorazione rossa delle urine per 1 - 2 giorni dopo la somministrazione.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Idarubicina è un forte soppressore dell'attività del midollo osseo e in combinazione con altri trattamenti chemioterapici, compresi altri farmaci aventi analogo meccanismo d'azione, è possibile che i suoi effetti mielosoppressori si sommino a quelli degli altri farmaci (vedere paragrafo 4.4). È necessario monitorare la funzionalità cardiaca durante il trattamento quando idarubicina viene somministrata in combinazione chemioterapica con altri medicinali potenzialmente cardi tossici (vedere paragrafo 4.4), o con altri composti cardioattivi (ad es. i calcioantagonisti). Un'alterazione della funzionalità epatica o renale, causata da trattamenti concomitanti, può influire sul metabolismo, sulla farmacocinetica e sull'efficacia terapeutica e/o tossicità di idarubicina (vedere paragrafo 4.4). Quando la radioterapia viene somministrata contemporaneamente o 2-3 settimane prima di iniziare il trattamento con idarubicina cloridrato può verificarsi un effetto mielosoppressore additivo.

L'uso concomitante di vaccini vivi attenuati (ad esempio febbre gialla) non è raccomandato, a causa del rischio di una possibile malattia sistemica con esito fatale. Questo rischio è aumentato in soggetti che sono già immunodepressi a causa della malattia di base. Può essere usato un vaccino inattivato, se disponibile.

Durante la combinazione di anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale, si raccomanda una maggiore frequenza di monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio), poiché non si può escludere il rischio di interazione.

Ciclosporina A: La co-somministrazione di ciclosporina A come un unico chemio sensibilizzante aumenta significativamente l'AUC dell'idarubicina (1,78 volte) e dell'idarubicinolo (2,46 volte) nei pazienti con leucemia acuta. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto.

In alcuni pazienti può essere necessaria un aggiustamento del dosaggio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

(Vedere anche paragrafo 5.3)

Gravidanza

Studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato il potenziale embriotossico di idarubicina. Non ci sono tuttavia studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza.

Alle donne in età fertile si deve consigliare di evitare una gravidanza quando sono in trattamento con idarubicina e di fare uso di adeguati metodi contraccettivi durante la terapia, secondo le indicazioni del medico. Idarubicina deve essere utilizzata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. La paziente deve essere informata circa il potenziale rischio per il feto. Alle pazienti che desiderano avere dei bambini dopo il completamento della terapia si deve consigliare di sottoporsi prima della gravidanza ad una consulenza genetica se lo si ritiene opportuno.

Allattamento

Non è noto se idarubicina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Le donne non devono allattare durante il trattamento con idarubicina cloridrato.

Fertilità

Idarubicina può determinare un danno cromosomiale negli spermatozoi umani. Per questo motivo, gli uomini in terapia con idarubicina devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto dell'idarubicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari non è stato valutato sistematicamente.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni ed infestazioni

Molto comune

Non comune

Infezioni

Sepsi, setticemia

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non comune

Leucemia secondaria (leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune

Non nota

Anemia, leucopenia grave e neutropenia, trombocitopenia
Pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro

Anafilassi

Patologie endocrine

Molto comune

Non comune

Anoressia
Disidratazione

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune

Non nota

Iperuricemia
Sindrome da lisi tumorale

Patologie del sistema nervoso

Raro

Emorragie cerebrali

Patologie cardiache

Comune

Non comune

Molto raro

Bradycardia, tachicardia sinusale, tachiaritmia, riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatie (vedere sezione 4.4. per i segni e i sintomi associati).
Alterazioni del tracciato ECG (ad es. alterazioni non specifiche del tratto ST), infarto del miocardio. Pericardite, miocardite, blocco atrioventricolare e blocco di branca.

Patologie vascolari

Comune

Non comune

Molto raro

Emorragie, flebite locale, tromboflebite
Shock
Tromboembolismo, vampate

Patologie gastrointestinali

Molto comune

Nausea, vomito, mucosite/stomatite, diarrea,

Comune	dolore addominale o sensazione di bruciore Sanguinamento del tratto gastrointestinale, mal di pancia.
Non comune	Esofagite, colite (incluso enterocolite grave/enterocolite neutropenica con perforazione).
Molto raro	Erosioni o ulcerazioni gastriche.

Patologie epatobiliari

Comune	Aumento degli enzimi epatici e della bilirubina
--------	---

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune	Alopecia
Comune	Rash, prurito, ipersensibilità del tessuto cutaneo precedentemente irradiato ("reazione di richiamo su aree irradiate").
Non comune	Iperpigmentazione della cute e delle unghie, orticaria, cellulite (questo effetto può essere grave), necrosi tissutale.
Molto raro	Eritema acrale.
Non nota	Reazione locale

Patologie renali e urinarie

Molto comune	Colorazione rossa delle urine per 1 o 2 giorni dalla somministrazione.
--------------	--

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune	Febbre, mal di testa, brividi
Comune	Emorragie
Non comune	Disidratazione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sistema ematopoietico

L'evento avverso più grave del trattamento con idarubicina è la marcata mielosoppressione. Tuttavia, ciò si rende necessario per l'eradicazione

delle cellule leucemiche (vedere paragrafo 4.4)

Cardiotossicità

Lo scompenso cardiaco potenzialmente fatale è la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Gastrointestinale

Stomatite e in alcuni casi gravi ulcerazioni della mucosa, disidratazione causata da vomito e diarrea, rischio di perforazione del colon, ecc.

Sito di somministrazione

Flebite / tromboflebite e misure di prevenzione discusse nella sezione 4.2; infiltrazioni paravenose indesiderate possono causare dolore, cellulite grave e necrosi dei tessuti.

Altre reazioni avverse: iperuricemia

la prevenzione dei sintomi mediante idratazione, alcalinizzazione delle urine e profilassi con allopurinolo che può minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Popolazione pediatrica

Gli effetti indesiderati sono simili negli adulti e nei bambini, ad eccezione di una maggiore sensibilità dei bambini alla cardiotossicità indotta da antracicline (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosaggi molto elevati di idarubicina possono provocare tossicità miocardica acuta entro le 24 ore e grave mielosoppressione entro 1-2 settimane. Con le antracicline è stata osservata una insufficienza cardiaca ritardata che si è manifestata fino a diversi mesi dopo il sovradosaggio.

I pazienti trattati con idarubicina per via orale devono essere monitorati per possibili emorragie gastrointestinali e gravi danni alla mucosa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici - antracicline. Codice ATC: L01DB06

L'idarubicina è un'antraciclina DNA intercalante che interagisce con l'enzima topoisomerasi II ed ha un effetto inibitorio sulla sintesi dell'acido nucleico.

La modificazione in posizione 4 della struttura dell'antraciclina fornisce al composto una elevata lipofilia con conseguente aumento della penetrazione all'interno della cellula rispetto alla doxorubicina e alla daunorubicina.

L'idarubicina ha dimostrato di possedere una maggior potenza rispetto alla daunorubicina e di essere un agente efficace contro la leucemia ed il linfoma murino sia per via endovenosa che per via orale. Studi *in vitro* su cellule murine ed umane antracicline-resistenti hanno dimostrato per l'idarubicina un grado minore di resistenza crociata rispetto alla doxorubicina e alla daunorubicina. Studi di cardiotoxicità negli animali hanno indicato che l'idarubicina possiede un indice terapeutico migliore della doxorubicina e della daunorubicina. Anche il metabolita principale, l'idarubicinolo, ha dimostrato, *in vitro* ed *in vivo*, un'attività antitumorale in modelli sperimentali. Nel ratto, l'idarubicinolo, somministrato alle stesse dosi del farmaco da cui deriva, è chiaramente meno cardi tossico dell'idarubicina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, in pazienti con funzionalità epatica e renale normale, l'idarubicina viene eliminata dalla circolazione sistemica con un'emivita plasmatica terminale di 11-25 ore.

Il farmaco viene convertito per la maggior parte in un metabolita attivo, l'idarubicinolo, che è lentamente eliminato con emivita plasmatica di 41-69 ore.

Il farmaco viene eliminato tramite escrezione biliare e renale, per lo più sotto forma di idarubicinolo.

Studi sulla concentrazione del farmaco nelle cellule (cellule nucleate del sangue e cellule midollari) di pazienti leucemici hanno mostrato che il picco della concentrazione cellulare per l'idarubicina è raggiunto in pochi minuti. Le concentrazioni di idarubicina e di idarubicinolo nelle cellule nucleate del sangue e nelle cellule del midollo osseo, sono più di cento volte superiori alle concentrazioni plasmatiche. Le velocità di eliminazione dal plasma e dalle cellule sono quasi identiche, con un tempo di dimezzamento terminale di circa 15 ore. L'emivita terminale dell'idarubicinolo è di 72 ore.

Popolazione pediatrica

Le misurazioni farmacocinetiche in 7 pazienti pediatriche che hanno ricevuto idarubicina cloridrato per via endovenosa a dosi variabili da 15 a 40 mg/m² durante i 3 giorni di trattamento, hanno mostrato una emivita media della idarubicina di 8,5 ore (intervallo: 3,6-26,4 ore).

Il metabolita attivo, idarubicinolo, accumulatosi durante i 3 giorni di

trattamento, ha mostrato una emivita media di 43,7 ore (intervallo: 27,8-131 ore).

In uno studio separato, le misurazioni farmacocinetiche in 15 pazienti pediatrici, trattati con idarubicina cloridrato per via orale a dosi variabili da 30 a 50 mg/m² durante i 3 giorni di trattamento, hanno mostrato un valore della concentrazione plasmatica massima di idarubicina cloridrato di 10,6 ng/ml (intervallo: 2,7-16,7 ng/ml alla dose di 40 mg/m²) e una emivita media terminale della idarubicina cloridrato di 9,2 ore (intervallo: 6,4 - 25,5 ore). Un accumulo significativo di idarubicinolo è stato osservato durante i 3 giorni di trattamento.

Nei pazienti pediatrici il valore dell'emivita terminale della idarubicina cloridrato osservato dopo somministrazione endovenosa è comparabile a quello osservato dopo somministrazione orale.

Dal momento che la C_{max} della idarubicina cloridrato dopo somministrazione orale è simile nei bambini e negli adulti, la cinetica di assorbimento sembra non differire tra adulti e bambini.

Il valore dell'emivita di eliminazione della idarubicina cloridrato nei bambini e negli adulti differisce dopo somministrazione orale ed endovenosa.

Valori della clearance total body della idarubicina cloridrato pari a 30-107,9 l/h/m², riportati negli adulti, sono più alti rispetto ai valori di 18-33 l/h/m² riportati nella popolazione pediatrica. Benché l'idarubicina abbia un grande volume di distribuzione negli adulti e nei bambini, suggerendo che gran parte del farmaco è legato ai tessuti, l'emivita di eliminazione più breve e la clearance total body più bassa non sono del tutto spiegate da un più piccolo volume di distribuzione apparente nei bambini rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazione e.v. di idarubicina cloridrato nel topo, il valore della DL₅₀ è di 4,4 mg/kg nel topo, di 2,9 mg/kg nel ratto e di 1,0 mg/kg nel cane. I principali organi bersaglio dopo somministrazione di una singola dose sono stati il sistema emolinfopoietico e, in particolare nel cane, il tratto gastrointestinale.

I principali organi bersaglio, dopo somministrazione ripetuta di idarubicina per via e.v. nel ratto e nel cane, sono stati il sistema emolinfopoietico, il tratto gastrointestinale, il rene, il fegato e l'apparato riproduttivo maschile e femminile.

Studi di cardiotoxicità acuta e subacuta hanno evidenziato che idarubicina, somministrata per via e.v., solo a dosi letali è moderatamente cardiotossica mentre somministrazioni e.v. di doxorubicina e di daunorubicina anche a dosi non letali, provocano un evidente danno miocardico.

Idarubicina è risultata genotossica nella maggior parte dei tests eseguiti sia in vitro che in vivo. E' risultata inoltre tossica sugli organi della riproduzione,

embriotossica e teratogena nel ratto. Non sono stati segnalati effetti di rilievo sulle madri e nella loro prole nei ratti dopo somministrazione e.v. di idarubicina fino a dosi di 0,2 mg/kg/die nel periodo peri e postnatale.

Non è noto se il farmaco viene escreto nel latte materno. Idarubicina per via e.v., come altre antracicline e farmaci citotossici, si è dimostrata cancerogena nel ratto.

Uno studio di tollerabilità locale condotto nel cane ha mostrato che lo stravasamento del farmaco causa necrosi tissutale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ZAVEDOS 5 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: lattosio.

La fiala solvente da 5 ml contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

ZAVEDOS 10 mg polvere per soluzioni iniettabile per uso endovenoso: lattosio.

ZAVEDOS 5 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: glicerolo, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

ZAVEDOS 10 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: glicerolo, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Zavedos (idarubicina cloridrato) non va mescolato con eparina in quanto ne potrebbe derivare la formazione di un precipitato.

È inoltre sconsigliabile mescolare Zavedos (idarubicina cloridrato) con altri farmaci.

Va evitato il contatto prolungato con una qualsiasi soluzione a pH alcalino, in quanto ciò darebbe luogo alla degradazione del farmaco.

6.3 Periodo di validità

ZAVEDOS 5 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile: 3 anni

ZAVEDOS 10 mg Polvere per Soluzione Iniettabile: 3 anni

La soluzione ricostituita è chimicamente stabile per 48 ore se conservata alla temperatura di 2°C/8°C e per 24 ore se tenuta a temperatura ambiente. Si raccomanda tuttavia che, la soluzione non venga conservata per più di 24 ore a 2°C/8°C. La parte di soluzione non utilizzata va eliminata.

ZAVEDOS 5 mg/5ml Soluzione Iniettabile e ZAVEDOS 10 mg/10ml Soluzione Iniettabile: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

ZAVEDOS 5 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile e ZAVEDOS 10 mg Polvere per Soluzione Iniettabile:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

ZAVEDOS 5 mg/5ml Soluzione Iniettabile e ZAVEDOS 10 mg/10ml Soluzione Iniettabile:

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ZAVEDOS 5 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile e ZAVEDOS 10 mg Polvere per soluzione iniettabile:

Flacone in vetro con tappo in gomma e ghiera in alluminio.
Fiala in vetro neutro.

1 Flaconcino da 5 mg di Polvere per Soluzione Iniettabile + 1 fiala solvente da 5 ml.

1 Flaconcino da 10 mg di Polvere per Soluzione Iniettabile.

ZAVEDOS 5 mg/5ml Soluzione Iniettabile e ZAVEDOS 10 mg/10 ml Soluzione Iniettabile:

Flaconcino in polipropilene con tappo in gomma e capsula di chiusura in alluminio e plastica.

1 Flaconcino da 5 mg/5 ml di Soluzione Iniettabile.

1 Flaconcino da 10 mg/10 ml di Soluzione Iniettabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nella formulazione in polvere il contenuto del flacone è a pressione negativa per evitare la formazione di aerosol durante la ricostituzione; deve essere esercitata particolare cautela nell'inserimento dell'ago nel flacone. Evitare l'inalazione dell'aerosol eventualmente prodottosi durante la ricostituzione.

Per preparare la soluzione da iniettare, il contenuto del flacone di Zavedos Polvere per Soluzione Iniettabile va disciolto in acqua per preparazioni iniettabili. Le quantità di diluente da usare sono: 5 ml per il flacone da 5 mg e 10 ml per quello da 10 mg.

Zavedos deve essere somministrato solo per via endovenosa. Vedere

paragrafo 4.2.

Si raccomanda di seguire le seguenti misure di sicurezza, valide per tutti gli agenti antineoplastici:

- il personale dovrebbe essere addestrato nella buona tecnica di ricostituzione e di manipolazione;
- il personale in stato di gravidanza deve essere escluso da tali compiti;
- il personale che manipola il farmaco dovrebbe vestire indumenti protettivi: occhiali, camici, maschere e guanti "usa e getta";
- andrebbe individuata una zona specifica dove ricostituire il farmaco (preferibilmente dotata di un sistema a flusso laminare verticale); la superficie di lavoro andrebbe protetta con una carta assorbente, col fondo plastificato.
- tutti gli articoli usati per la ricostituzione, la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovrebbero essere posti in sacchi a perdere per rifiuti ad alto rischio, per l'incenerimento ad elevate temperature;
- in caso di contatto accidentale del farmaco con la cute o con gli occhi, detergere immediatamente con abbondante acqua, acqua e sapone o con una soluzione di sodio bicarbonato e richiedere assistenza medica;
- perdite o fuoriuscite accidentali del farmaco vanno eliminate con soluzione di sodio ipoclorito (all'1%), e successivamente con acqua;
- i materiali per la pulizia devono essere eliminati come precedentemente indicato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo 71
04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027441017:

ZAVEDOS 5 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

AIC n. 027441029:

ZAVEDOS 10 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

AIC n. 027441068:

ZAVEDOS 5 mg/5ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

AIC n. 027441070:

ZAVEDOS 10 mg/10ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ZAVEDOS 5 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso

endovenoso; 10 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso:
Data della prima autorizzazione: 1 marzo 1990
Data dell'ultimo rinnovo: 31 maggio 2010
ZAVEDOS 5 mg/5ml e 10 mg/10ml soluzione iniettabile per uso endovenoso:
Data della prima autorizzazione: 20 gennaio 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZAVEDOS 5 mg Capsule Rigide
ZAVEDOS 10 mg Capsule Rigide
ZAVEDOS 25 mg Capsule Rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene: idarubicina cloridrato 5 mg; 10 mg; 25 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule Rigide

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Leucemia acuta non linfoblastica (LANL)

Trattamento della leucemia acuta non linfoblastica (LANL) dell'adulto in prima linea e/o in pazienti recidivati o refrattari a precedenti trattamenti, quando non è possibile la somministrazione per via endovenosa.

Zavedos capsule può essere usato in associazione con altri farmaci citotossici in regimi polichemioterapici.

Cancro della mammella in stadio avanzato

Zavedos capsule è indicato nel trattamento del carcinoma della mammella in stadio avanzato dopo fallimento del trattamento chemioterapico di prima linea, non comprendente l'uso di antracicline, o in quello di pazienti non più responsive alla terapia ormonale.

Zavedos capsule può essere usato in combinazione con altri antitumorali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio è in genere calcolato in base alla superficie corporea.

Come agente singolo la dose suggerita nella LANL dell'adulto è di 30 mg/m² al giorno per via orale per 3 giorni, oppure tra 15 e 30 mg/m² al giorno per 3 giorni in combinazione con altri agenti citotossici.

Come agente singolo la dose suggerita nel carcinoma della mammella in stadio avanzato è di 45 mg/m² somministrata per via orale in dose unica o suddivisa in 3 giorni consecutivi (15 mg/m²/die) e da ripetere ogni 3 - 4 settimane in funzione del ritorno alla normalità ematologica.

In combinazione con altri agenti chemioterapici si può somministrare una dose di 35 mg/m² per via orale in un unico giorno.

Tuttavia, questo dosaggio deve tener conto del quadro ematologico iniziale della paziente e del dosaggio degli altri farmaci impiegati nello schema di polichemioterapia.

Pazienti con insufficienza epatica

Si consiglia una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4.).

Modo di somministrazione

Le capsule vanno assunte con un po' d'acqua e non succhiate, prese a pezzetti o masticate.

Si consiglia l'assunzione con un pasto leggero.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e/o ad altre antracicline o antracenedioni
- grave insufficienza epatica
- grave insufficienza renale
- grave cardiomiopatia
- infarto miocardico recente

- grave aritmia
- mielosoppressione persistente
- pregresso trattamento con le massime dosi cumulative di idarubicina cloridrato e/o di altre antracicline e antracenedioni (vedere paragrafo 4.4)
- l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con idarubicina (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali.

Zavedos (idarubicina cloridrato) deve essere somministrato sotto la supervisione di medici esperti nella chemioterapia antitumorale.

Questo assicura un trattamento immediato ed efficace di eventuali gravi complicanze della malattia (emorragie, infezioni non controllate) e/o della terapia stessa.

Prima di iniziare il trattamento con Zavedos (idarubicina cloridrato), i pazienti devono recuperare dalla tossicità acuta da precedente terapia citotossica (stomatite, neutropenia, trombocitopenia e infezioni generalizzate).

Funzionalità cardiaca.

La cardiotossicità è un rischio del trattamento con le antracicline che si può manifestare con eventi acuti o ritardati.

Tossicità acuta. La cardiotossicità immediata dell'idarubicina si manifesta principalmente con tachicardia sinusale e/o alterazioni del tracciato ECG, come alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Sono stati inoltre segnalati: tachiaritmia, incluse contrazioni ventricolari premature e tachicardia ventricolare, bradicardia, blocco atrioventricolare e blocco di branca. Tali effetti solitamente non anticipano il successivo manifestarsi di cardiotossicità ritardata, hanno raramente rilevanza clinica e generalmente non determinano l'interruzione del trattamento con idarubicina.

Tossicità ritardata. La cardiotossicità ritardata solitamente si manifesta tardi nel corso del trattamento o entro i 2-3 mesi successivi alla fine del trattamento, ma sono stati anche segnalati eventi che si manifestano più tardi, dopo diversi mesi o anni dalla fine della terapia. La cardiomiopatia ritardata si manifesta mediante una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e/o segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio quali dispnea, edema polmonare, edema dipendente, cardiomegalia, epatomegalia, oliguria, ascite, versamento pleurico e ritmo di galoppo. Sono stati inoltre segnalati effetti subacuti come pericardite/miocardite. Lo scompenso cardiaco potenzialmente fatale rappresenta la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale.

I limiti per dosi cumulative di idarubicina cloridrato, sia per via endovenosa sia per via orale, non sono stati definiti. Tuttavia, la cardiomiopatia correlata all'idarubicina è stata riportata nel 5% dei pazienti che hanno assunto dosi cumulative da 150mg/m² a 290 mg/m² per via endovenosa. I dati disponibili sui pazienti trattati con dosi cumulative fino a 400 mg/m² di idarubicina cloridrato per

via orale suggeriscono una bassa probabilità di cardiotoxicità.

La funzione cardiaca deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con idarubicina e deve essere monitorata durante la terapia per minimizzare il rischio di un grave danno cardiaco. Tale rischio può essere ridotto con un monitoraggio regolare della LVEF durante il trattamento e l'immediata sospensione della terapia al comparire del primo segno di compromissione della funzionalità cardiaca. I metodi quantitativi indicati per il controllo regolare della funzionalità cardiaca (valutazione della LVEF) sono il MUGA scan (multi-gated radionuclide angiography) o l'ecocardiografia. La valutazione della funzionalità cardiaca al basale con ECG e MUGA scan, o ecocardiografia, è raccomandata soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per un'aumentata cardiotoxicità. La valutazione ripetuta della LVEF mediante ecocardiografia o MUGA deve essere effettuata soprattutto con dosi cumulative elevate di antracicline. La tecnica di monitoraggio utilizzata deve essere coerente durante il periodo di follow-up.

I fattori di rischio per la tossicità cardiaca comprendono una malattia cardiovascolare in atto o silente, una terapia radiante precedente o concomitante sull'area mediastinica pericardica, un precedente trattamento con antracicline o antracenedioni e l'uso concomitante di medicinali che sopprimono la contrattilità cardiaca o di medicinali cardiотossici (ad es. il trastuzumab). Le antracicline, compresa l'idarubicina, non devono essere somministrate in associazione ad altri agenti cardiотossici a meno che la funzionalità cardiaca del paziente non venga attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.5). I pazienti che assumono antracicline dopo l'interruzione del trattamento con altri agenti cardiотossici, ed in particolar modo con quelli che hanno una lunga emivita come il trastuzumab, possono essere anche esposti ad un aumentato rischio di comparsa di cardiotoxicità. L'emivita riportata del trastuzumab è di circa 28-38 giorni e può persistere nel sistema circolatorio fino a 27 settimane. Pertanto, se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 27 settimane dopo la fine del trattamento con trastuzumab. Se vengono utilizzate antracicline prima di questo tempo, la funzionalità cardiaca del paziente deve essere attentamente monitorata.

La funzionalità cardiaca deve essere attentamente monitorata nei pazienti che assumono dosi cumulative elevate e in quelli con fattori di rischio. Tuttavia, la cardiotoxicità con idarubicina può verificarsi con dosi cumulative più basse in presenza o in assenza di fattori di rischio per la tossicità cardiaca.

I neonati ed i bambini risultano esposti ad un rischio maggiore di comparsa di cardiotoxicità indotta da antracicline. Pertanto deve essere effettuata una valutazione periodica della funzionalità cardiaca a lungo termine.

È probabile che la tossicità di idarubicina e delle altre antracicline e antracenedioni sia additiva.

Tossicità ematologica. Idarubicina è un forte soppressore dell'attività del midollo osseo. Una grave mielosoppressione si verifica in tutti i pazienti in terapia con idarubicina. Prima e durante ogni ciclo di terapia con idarubicina deve essere valutato il profilo ematologico, incluso la conta differenziale dei globuli bianchi (WBC). La tossicità ematologica si manifesta prevalentemente con leucopenia e/o

granulocitopenia (neutropenia) reversibili e dose dipendenti che rappresentano le manifestazioni più comuni di tossicità acuta dose-limitante di questo medicinale. La leucopenia e la neutropenia sono solitamente gravi; si possono inoltre riscontrare trombocitopenia ed anemia. Neutrofili e piastrine raggiungono il nadir solitamente tra i 10 ed i 14 giorni successivi alla somministrazione del medicinale; tuttavia, la conta cellulare torna generalmente ai livelli normali durante la terza settimana. Le conseguenze cliniche della mielosoppressione grave sono: febbre, infezioni, sepsi/setticemia, shock settico, emorragia, ipossia tissutale, o decesso. In caso di neutropenia febbrile si raccomanda il trattamento con un antibiotico per via endovenosa.

Leucemia secondaria. Sono stati riportati casi di leucemia secondaria, con o senza fase preleucemica, nei pazienti trattati con antracicline, inclusa l'idarubicina. La leucemia secondaria è più comune quando questi medicinali vengono somministrati in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, o quando i pazienti sono stati pesantemente pretrattati con farmaci citotossici, o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Queste leucemie possono avere un periodo di latenza che varia da 1 a 3 anni.

Tratto gastrointestinale. Idarubicina induce emesi. Una mucosite (principalmente una stomatite, meno frequentemente una esofagite) di solito compare immediatamente dopo l'inizio del trattamento e, se grave, può progredire in pochi giorni ad ulcerazioni delle mucosa. Il recupero da questi eventi avversi avviene per la maggior parte dei pazienti entro la terza settimana di terapia.

Occasionalmente sono stati osservati episodi di gravi effetti gastrointestinali (perforazione o sanguinamento) in pazienti in trattamento con idarubicina per via orale, affetti da leucemia acuta o con una storia di altre patologie o che avevano assunto medicinali che provocano complicazioni gastrointestinali. Nei pazienti affetti da una patologia gastrointestinale in atto con aumentato rischio di sanguinamento e/o perforazione, il medico deve valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia con idarubicina per via orale.

Funzionalità epatica e/o renale. Poiché un danno della funzionalità epatica e/o renale può influire sul metabolismo di idarubicina, la funzionalità epatica e renale deve essere valutata mediante le analisi cliniche di laboratorio convenzionali (utilizzando la bilirubina sierica e la creatinina sierica come indicatori) prima e durante il trattamento. In alcuni studi clinici di fase III, il trattamento è stato controindicato quando i livelli sierici di bilirubina e/o di creatinina superavano il valore di 2,0 mg%. Con le altre antracicline viene generalmente utilizzata una riduzione del 50% del dosaggio se i livelli di bilirubina sono compresi tra 1,2 mg% e 2,0 mg%.

Sindrome da lisi tumorale. Idarubicina può determinare iperuricemia come conseguenza dell'esteso catabolismo delle purine associato alla rapida lisi delle cellule tumorali indotta dal medicinale ("sindrome da lisi tumorale"). I livelli ematici di acido urico, potassio, calcio fosfato e creatinina devono essere valutati dopo l'inizio del trattamento. L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine e la

profilassi con allopurinolo per prevenire l'uricemia possono minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni. La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici inclusa l'idarubicina, possono determinare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono idarubicina. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini potrebbe essere ridotta.

Sistema riproduttivo. Agli uomini trattati con idarubicina cloridrato si deve consigliare di fare uso di metodi contraccettivi durante la terapia e, se opportuno, di richiedere una consulenza sulla possibilità di conservazione dello sperma in quanto la terapia potrebbe causare infertilità irreversibile (vedere paragrafo 4.6).

Altro. Come con altri agenti citotossici, in concomitanza con l'utilizzo di idarubicina sono stati riportati casi di tromboflebiti e di fenomeni tromboembolici, inclusa l'embolia polmonare.

I pazienti devono essere avvertiti che il prodotto può causare la colorazione rossa delle urine per 1 - 2 giorni dopo la somministrazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Idarubicina è un forte soppressore dell'attività del midollo osseo e in combinazione con altri trattamenti chemioterapici, compresi altri farmaci aventi analogo meccanismo d'azione, è possibile che i suoi effetti mielosoppressori si sommino a quelli degli altri farmaci (vedere paragrafo 4.4). È necessario monitorare la funzionalità cardiaca durante il trattamento quando idarubicina viene somministrata in combinazione chemioterapica con altri medicinali potenzialmente cardiotossici (vedere paragrafo 4.4), o con altri composti cardioattivi (ad es. i calcioantagonisti).

Un'alterazione della funzionalità epatica o renale, causata da trattamenti concomitanti, può influire sul metabolismo, sulla farmacocinetica e sull'efficacia terapeutica e/o tossicità di idarubicina (vedere paragrafo 4.4).

Quando la radioterapia viene somministrata contemporaneamente o 2-3 settimane prima di iniziare il trattamento con idarubicina può verificarsi un effetto mielosoppressore additivo.

L'uso concomitante di vaccini vivi attenuati (ad esempio febbre gialla,) non è raccomandato, a causa del rischio di una possibile malattia sistemica con esito fatale. Questo rischio è aumentato in soggetti che sono già immunodepressi a causa della malattia di base. Può essere usato un vaccino inattivato, se

disponibile.

Durante la combinazione di anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale, si raccomanda una maggiore frequenza di monitoraggio dell' INR (International Normalized Ratio), poiché non si può escludere il rischio di interazione.

Ciclosporina A: La co-somministrazione di ciclosporina A come un unico chemio sensibilizzante aumenta significativamente l'AUC dell'idarubicina (1,78 volte) e dell'idarubicinolo (2,46 volte) nei pazienti con leucemia acuta. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. In alcuni pazienti può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato il potenziale embriotossico di idarubicina. Non ci sono tuttavia studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza.

Alle donne in età fertile si deve consigliare di evitare una gravidanza quando sono in trattamento con idarubicina e di fare uso di adeguati metodi contraccettivi durante la terapia, secondo le indicazioni del medico. Idarubicina deve essere utilizzata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. La paziente deve essere informata circa il potenziale rischio per il feto. Alle pazienti che desiderano avere dei bambini dopo il completamento della terapia si deve consigliare di sottoporsi prima della gravidanza ad una consulenza genetica se lo si ritiene opportuno (Vedere anche paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se idarubicina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Le donne non devono allattare durante il trattamento con idarubicina cloridrato (vedere anche paragrafo 5.3).

Fertilità

Idarubicina può determinare un danno cromosomiale negli spermatozoi umani. Per questo motivo, gli uomini in terapia con idarubicina devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto dell'idarubicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari non è stata valutata sistematicamente.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Molto raro ($< 1/10,000$),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni ed infestazioni

Molto comune

Non comune

Infezioni

Sepsi, setticemia

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non comune

Leucemia secondaria (leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune

Non nota

Anemia, leucopenia grave e neutropenia, trombocitopenia
Pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro

Anafilassi

Patologie endocrine

Molto comune

Non comune

Anoressia
disidratazione

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune

Non nota

Iperuricemia
Sindrome da lisi tumorale

Patologie del sistema nervoso

Raro

Emorragie cerebrali

Patologie cardiache

Comune

Bradycardia, tachycardia sinusale, tachiaritmia, riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatie (vedere sezione 4.4. per i segni e i sintomi associati)

Non comune	Alterazioni del tracciato ECG (alterazioni non specifiche del tratto ST), infarto del miocardio.
Molto raro	Pericardite, miocardite, blocco atrioventricolare e blocco di branca.
<u>Patologie vascolari</u>	
Comune	Emorragie, flebite locale, tromboflebite
Non comune	Shock
Molto raro	Tromboembolismo, vampate
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Molto comune	Nausea, vomito, mucosite/stomatite, diarrea, dolore addominale o sensazione di bruciore
Comune	Sanguinamento del tratto gastrointestinale, mal di pancia.
Non comune	Esofagite, colite (incluso enterocolite grave/enterocolite neutropenica con perforazione).
Molto raro	Erosioni o ulcerazioni gastriche.
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Comune	Aumento degli enzimi epatici e della bilirubina
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	
Molto comune	Alopecia
Comune	Rash, prurito, ipersensibilità del tessuto cutaneo irradiato ("reazione di richiamo su aree irradiate").
Non comune	Iperpigmentazione della cute e delle unghie, orticaria, cellulite (questo effetto può essere grave), necrosi tissutale.
Molto raro	Eritema acrale.
Non nota	Reazione locale
<u>Patologie renali e urinarie</u>	
Molto comune	Colorazione rossa delle urine per 1 o 2 giorni dalla

somministrazione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune
Comune
Non comune

Febbre, mal di testa, brividi
Emorragie
Disidratazione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sistema ematopoietico

L'evento avverso più grave del trattamento con idarubicina è la marcata mielosoppressione. Tuttavia, ciò si rende necessario per l'eradicazione delle cellule leucemiche (vedere paragrafo 4.4)

Cardiotossicità

L'insufficienza cardiaca potenzialmente fatale è la forma più grave di cardiomiopatia indotta da antracicline e rappresenta la tossicità che limita le dosi cumulative del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Gastrointestinali

Stomatite e in casi gravi ulcerazioni della mucosa, disidratazione causata da vomito e diarrea, il rischio di perforazione del colon, ecc.

Altre reazioni avverse: iperuricemia

la prevenzione dei sintomi mediante idratazione, alcalinizzazione delle urine e profilassi con allopurinolo può minimizzare le potenziali complicanze della sindrome da lisi tumorale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosaggi molto elevati di idarubicina possono provocare tossicità miocardica acuta entro le 24 ore e grave mielosoppressione entro 1-2 settimane.

Con le antracicline è stata osservata una insufficienza cardiaca ritardata che si è manifestata fino a diversi mesi dopo il sovradosaggio.

I pazienti trattati con idarubicina per via orale devono essere monitorati per

possibili emorragie gastrointestinali e gravi danni alla mucosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici - antracicline. Codice ATC: L01DB06

Idarubicina è un'antraciclina DNA intercalante, interagisce con l'enzima topoisomerasi II e ha un effetto inibitore sulla sintesi dell'acido nucleico.

Il composto è caratterizzato da una elevata lipofilia che, rispetto a doxorubicina e daunorubicina, si traduce in una maggiore quantità di captazione da parte delle cellule.

Idarubicina ha dimostrato di possedere una più ampia attività rispetto alla daunorubicina e di essere un agente efficace contro la leucemia murina e i linfomi sia per via endovenosa che per via orale. Studi *in vitro* su cellule murine ed umane antracicclino-resistenti hanno dimostrato un grado minore di resistenza crociata rispetto alla doxorubicina e alla daunorubicina. Studi di cardiotoxicità negli animali hanno indicato per l'idarubicina un indice terapeutico migliore della daunorubicina e della doxorubicina. Anche il principale metabolita, l'idarubicinolo, ha dimostrato, in modelli sperimentali *in vitro* ed *in vivo*, una buona attività antitumorale; nel ratto, somministrato alle stesse dosi del farmaco da cui deriva, è apparso chiaramente meno cardiotossico dell'idarubicina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale in pazienti con funzione epatica e renale normali, l'idarubicina viene rapidamente assorbita, mostrando un picco dopo 2-4 ore; viene eliminata dalla circolazione sistemica con un'emivita plasmatica terminale di 10-35 ore e ampiamente metabolizzata in un derivato attivo, l'idarubicinolo, che è a sua volta eliminato più lentamente con un'emivita plasmatica di 33-60 ore. Il farmaco è per lo più escreto per via biliare, principalmente sotto forma di idarubicinolo, e, in minor misura, per via urinaria (1-2% della dose come farmaco invariato e fino a 4.6% della dose come idarubicinolo). La biodisponibilità di idarubicina, come farmaco inalterato, è compresa tra il 18 e il 39%, mentre quando è calcolata in base ai dati del metabolita attivo, idarubicinolo, risulta un poco più alta (29-58%). L'effettiva biodisponibilità, calcolata in base alla risposta farmacologica, è approssimativamente del 35%.

Studi sulle concentrazioni intracellulari di farmaco in pazienti leucemici (cellule nucleate del sangue e cellule midollari) hanno mostrato una rapida captazione, quasi contemporanea alla comparsa della sostanza nel plasma. Le concentrazioni di idarubicina e idarubicinolo nelle cellule nucleate del sangue e nelle cellule midollari sono più di duecento volte superiori rispetto a quelle plasmatiche, mentre la velocità di eliminazione dei due composti dal plasma e dalle cellule sono quasi identiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'idarubicina presa per via orale è circa tre volte meno tossica del farmaco per via endovenosa, in particolare non c'è aumento di tossicità gastrointestinale quando il farmaco è dato per os.

Gli organi bersaglio di idarubicina orale risultano essere qualitativamente simili a quelli osservati con idarubicina endovena ed altri composti antraciclinici e sono per l'esattezza: il sistema emolinfopoietico ed immunitario, il tratto gastrointestinale cuore, fegato, reni e testicoli. Mentre il fegato e i reni sono più sensibili alla via endovenosa il tratto gastrointestinale ed i testicoli risultano essere ugualmente interessati.

Come tutte le altre antracicline Zavedos va considerato mutageno, teratogeno e potenzialmente cancerogeno anche se somministrato per via orale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, glicerile palmito-stearato

Costituenti della capsula per i dosaggi da 5 e 10 mg:
gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172).

Costituenti della capsula per il dosaggio da 25 mg: gelatina, titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non nota

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro ambrato, di tipo III.
1 capsula rigida da: 5 mg; 10 mg; 25 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ingerire le capsule direttamente dal flaconcino evitando il contatto diretto con la cute.

Assicurarsi che le capsule siano intatte prima della somministrazione. Dovrebbero

essere assunte con un po' d'acqua e non devono essere succhiate, prese a pezzetti o masticate.

In caso la polvere delle capsule venga a contatto accidentalmente con occhi, pelle o mucosa, queste vanno accuratamente lavate con acqua.

È opportuno, in questi casi, richiedere assistenza medica.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027441031 - ZAVEDOS 5 mg Capsule Rigide: 1 capsula

AIC n. 027441043 - ZAVEDOS 10 mg Capsule Rigide: 1 capsula

AIC n. 027441056 - ZAVEDOS 25 mg Capsule Rigide: 1 capsula

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 1994

Data dell'ultimo rinnovo: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO