

**ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ**  
**ZAVEDOS 5 mg capsules, hard**  
**ЗАВЕДОС 5 mg капсули, твърди**  
**ZAVEDOS 10 mg capsules, hard**  
**ЗАВЕДОС 10 mg капсули, твърди**  
идарубицинов хидрохлорид (*idarubicin hydrochloride*)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате 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 фармацевт.

**В тази листовка:**

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

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Листовка - Приложение 2	
М Р У №:	11-3861, 19.12.08
Одобрено:	25/28.10.08

## 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ЗАВЕДОС И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

ЗАВЕДОС се използва за лечение на остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ) при възрастни като първа линия на лечение и/или при пациенти с рецидив на заболяването или резистентни на лечение във всички случаи, когато парентералната форма на ЗАВЕДОС не може да бъде използвана поради медицински, психологични или социални причини. ЗАВЕДОС се използва също за лечение на напреднал рак на гърдата.

## 2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ЗАВЕДОС

**Не приемайте 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.

**Прием на други лекарства**

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

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.

#### **Прием на ЗАВЕДОС с храни и напитки**

Храната изглежда не повлиява абсорбцията на ЗАВЕДОС и затова ЗАВЕДОС може да се прилага с лека храна.

#### **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.

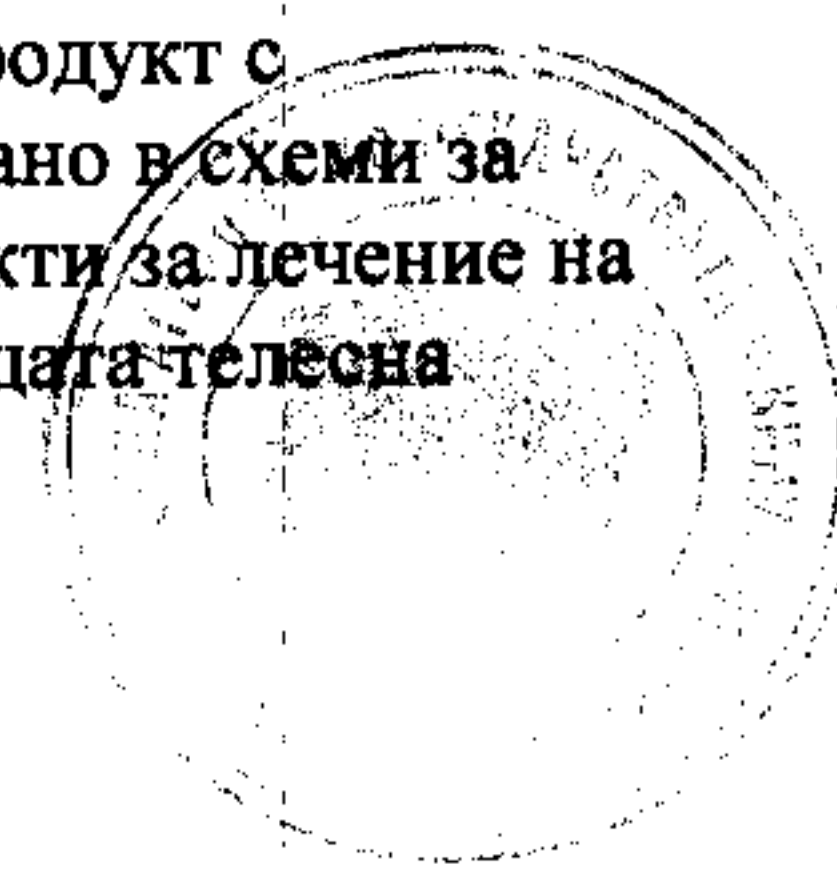
#### **Шофиране и работа с машини**

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 ПРИЕМАТЕ ЗАВЕДОС**

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

**Остра нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ):** ЗАВЕДОС е лекарствен продукт с антимиотично и цитотоксично действие, което може да бъде използвано в схеми за комбинирана терапия заедно с други цитостатици (лекарствени продукти за лечение на ракови заболявания). Дозата обикновено се изчислява на базата на общата телесна повърхност.





Препоръчителната перорална доза при възрастни е 30 mg/m<sup>2</sup> дневно за 3 дни като монотерапия или между 15 mg/m<sup>2</sup> и 30 mg/m<sup>2</sup> дневно за 3 дни в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти.

**Напреднал рак на гърдата:** препоръчваната перорална схема на дозиране е 45 mg/m<sup>2</sup>, приети наведнъж или разделени в 3 последователни дни (15 mg/m<sup>2</sup>/ден) като монотерапия, която се повтаря на всеки 3 или 4 седмици в зависимост от хематологичното възстановяване. Може да бъде приложена еднократна перорална доза от 35 mg/m<sup>2</sup> в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти.

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 mg%.

Капсулите трябва да се поглъщат цели с малко вода и не трябва да се смучат, гризат или дъвчат. Капсулите ЗАВЕДОС могат да се приемат с храна.

Капсулите трябва да се поглъщат директно от бутилката, като се избягва директен контакт с кожата.

Уверете се, че капсулите се цели преди прием. Те трябва да се поглъщат с малко вода и не трябва да се смучат, разчупват или дъвчат.

В случай, че прах от капсулата попадне случайно в очите, върху кожата или лигавиците, повърхността трябва да се измие внимателно с вода.

В такива случаи се обадете на Вашия лекар.

#### **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/m<sup>2</sup> до 290 mg/m<sup>2</sup>. Наличните данни за пациентите, лекувани с перорален идарубицин в обща кумулативна доза до 400 mg/m<sup>2</sup>, 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). Мониторирането 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) (намаляване на белите кръвни клетки) е най-честата проява на хематологична токсичност на ЗАВЕДОС и е най-честата проява на остра дозолимитираща токсичност на този лекарствен продукт. Левкопенията и неутропенията обикновено са тежки. Може да се появят също така анемия (намаляване на червените кръвни клетки) и тромбоцитопения (намаляване на тромбоцитите). Броят на неутрофилите и тромбоцитите обикновено достига своя минимум десет до четирнадесет 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 левкемии 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*

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 серумните 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%.

#### *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), алкализирание 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 приели повече от необходимата доза ЗАВЕДОС**

Използването на еднократна доза ще намали риска от предозирание. Въпреки че няма данни за такива случаи, ако все пак възникне предозирание, веднага трябва да се направи стомашна промивка. Пациентите трябва да бъдат проследявани за възможно кървене от гастроинтестиналния тракт и тежки лигавични увреждания.

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 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 предозирание. 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.

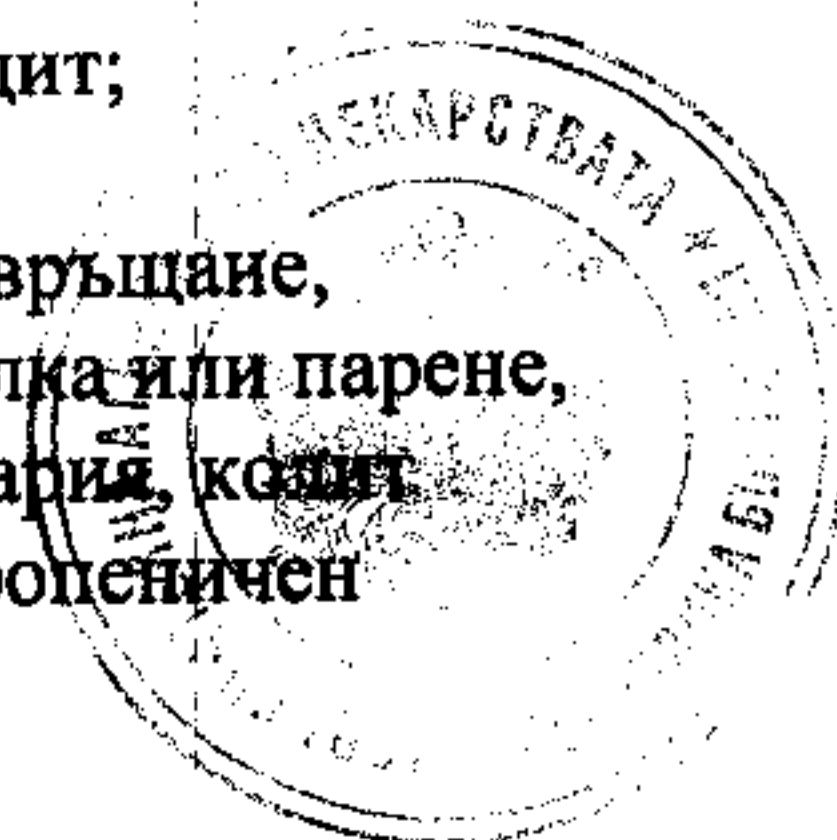
Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

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

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

**Сърдечносъдови:** 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

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

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

Да се пази от влага.

Да се съхранява при температура под 25°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: Микрористална целулоза, глицерил палмито стеарат, както и оцветител E171, желатин и оцветител E172

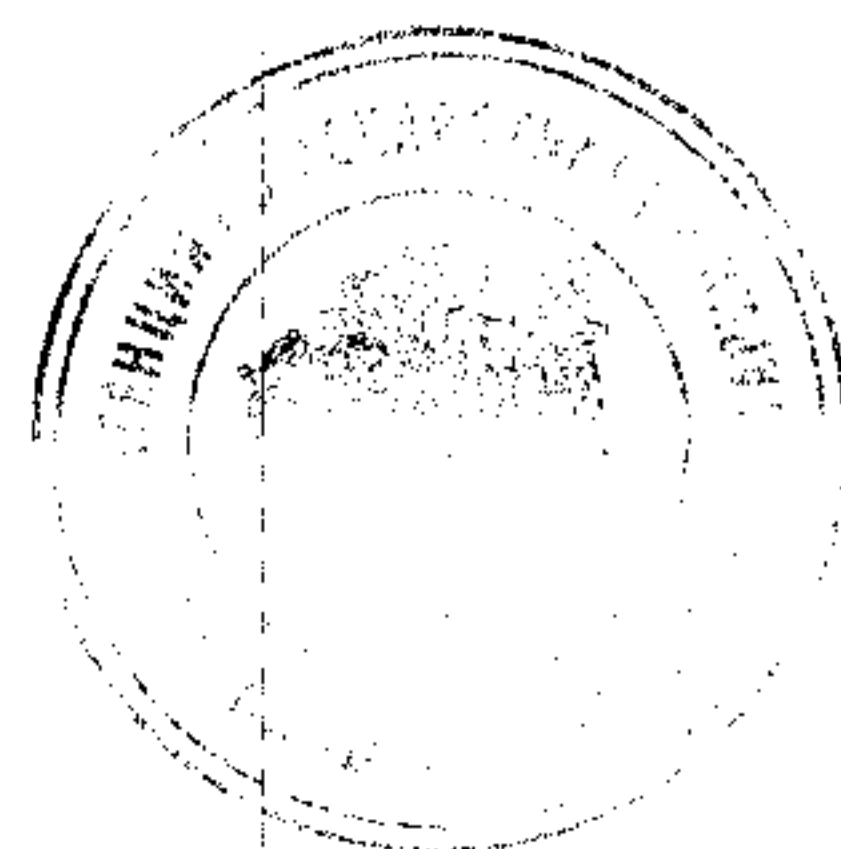
### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### 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



ЛИСТОВКА  
*ЗАВЕДОС® 5 mg капсули, твърди / ЗАВЕДОС® 10 mg капсули, твърди*

---

20014 Nerviano (Milan)  
Италия

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

