

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zavedos 5 mg, kapsel, hård
Zavedos 10 mg kapsel, hård
Zavedos 25 mg kapsel, hård

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel 5 mg innehåller 5 mg idarubicinhydroklorid
En kapsel 10 mg innehåller 10 mg idarubicinhydroklorid
En kapsel 25 mg innehåller 25 mg idarubicinhydroklorid

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

5 mg röda, innehållande ett orange pulver, märkta *Idarubicin 5* med svart bläck.
10 mg vita och röda, innehållande ett orange pulver, märkta *Idarubicin 10* med svart bläck.
25 mg vita, innehållande ett orange pulver, märkta *Idarubicin 25* med svart bläck.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut myeloisk leukemi (AML) när intravenös behandling ej är lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kontrollera först att kapslarna är hela. Kapslarna skall sväljas hela tillsammans med minst ½ glas vatten och skall ej sugas, bitas eller tuggas sönder.

Som singelterapi ges 30 mg/m² dagligen i 3 dagar. Vid kombination med andra cytostatika ges 15–30 mg/m² dagligen i 3 dagar.

Nedsatt lever- eller njurfunktion. Inga bestämda dosrekommendationer kan ges på grund av den begränsade tillgången på data för patienter med försämrad lever- och/eller njurfunktion. Dosreduktion skall dock övervägas hos patienter med serumbilirubinvärden över 21 µmol/l och/eller serum-kreatininvärden högre än 170 µmol/l (se avsnitt 4.4).

Vid nedsatt leverfunktion skall dosen reduceras enligt följande:

| | |
|-----------------------|--------------------------|
| <i>Serumbilirubin</i> | <i>Rekommenderad dos</i> |
| 21–34 µmol/l | 50% av normaldos |

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot idarubicin eller mot något hjälpämne, mot andra antracykliner eller antracenedioner
- uttalat nedsatt leverfunktion
- uttalat nedsatt njurfunktion
- påtagligt försämrad hjärtfunktion
- nyligen genomgången hjärtinfarkt
- allvarliga arytmier
- kvarstående myelosuppression
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av Zavedos eller andra antracykliner eller antracenedioner (se avsnitt 4.4)
- Amning skall avbrytas under behandling med Zavedos (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Behandling med Zavedos bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Patienterna skall ha återhämtat sig från akuta toxiska symptom, som uppkommit under tidigare behandling med cytostatika (som stomatit, neutropeni, trombocytopeni och allmän infektion), före behandling med Zavedos.

Hjärtfunktionen: Hjärttoxicitet är en risk vid antracyklinbehandling, som kan manifesteras sig med tidiga (d.v.s. akuta) eller sena (d.v.s. fördröjda) effekter.

Tidiga (d.v.s. akuta) effekter: Tidig hjärttoxicitet förorsakad av Zavedos består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar som icke specifik ST – T vågs-förändring. Takyarytmi, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi, samt atrioventrikulär blockad och grenblockad har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte en efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med Zavedos.

Sena (d.v.s. fördröjda) effekter: Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligen sent under behandlingskuren med Zavedos eller inom 2 till 3 månader efter att behandlingen upphört, men kan också uppkomma senare, åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken eller symptom på kronisk hjärtinsufficiens (som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm). Subakuta effekter som perikardit/myokardit har också rapporterats. Livshotande kronisk hjärtinsufficiens är den allvarligaste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegänsande toxiciteten för läkemedlet.

Kumulativa dosgränser för intravenöst eller oralt tillfört Zavedos har inte definierats. Idarubicin-relaterade kardiomyopatier har dock rapporterats hos 5 % av patienter, som har fått kumulativa doser på 150 till 290 mg/m². Tillgängliga data från patienter som har givits Zavedos oralt i kumulativa doser av upp till 400 mg/m² antyder att sannolikheten för kardiotoxicitet är låg.

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med Zavedos och följas under hela behandlingen för att minska risken att ådra sig allvarlig hjärtskada. Risken kan minska genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att omedelbart avbryta behandlingen med Zavedos vid första tecken på försämrad hjärtfunktion. Den lämpligaste kvantitativa metoden för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar hjärtscintigrafi eller ekokardiografi. En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen hjärtscintigrafi eller ekokardiografi rekommenderas före behandling, speciellt hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Bestämning av LVEF med hjärtscintigrafi eller ekokardiografi bör upprepas, speciellt vid högre, kumulativa doser. Den teknik som används för utvärdering skall vara densamma under hela uppföljningen.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent hjärt-kärl-sjukdom, tidigare eller pågående radioterapi riktad mot det mediastinala perikardiet, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samt samtidig tillförsel av läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet. Hjärtfunktionen måste noggrant utvärderas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av Zavedos kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser antingen hjärtriskfaktorer finns eller inte.

Det är troligt att toxiciteten hos Zavedos och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Hematologisk toxicitet: Zavedos är en potent benmärgshämmare. Allvarlig benmärgshämning uppkommer hos alla patienter som får en terapeutisk dos av detta läkemedel. Blodbilden, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, skall utvärderas före och under varje behandlingscykel med Zavedos. En dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) är det sätt den hematologiska toxiciteten huvudsakligen yttrar sig på och är den vanligaste akut dosbegränsande toxiciteten hos detta läkemedel. Leukopenien och neutropenien är vanligtvis allvarliga; trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Antalet neutrofiler och trombocyter når de lägsta nivåerna 10 till 14 dagar efter behandling, men har i de flesta fall återgått till normalvärden under den tredje veckan. Kliniska följder av allvarlig benmärgshämning är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, hypoxi eller dödsfall.

Sekundär leukemi: Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner. Sekundär leukemi är vanligare vid kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, om patienterna tidigare har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna eskalerats. Dessa leukemier kan ha en latensperiod på 1-3 år.

Karcinogenes & mutagenes, fertilitet: Liksom andra antracykliner är idarubicin genotoxiskt, karcinogent och reproduktionstoxiskt (se avsnitt 5.3).

Zavedos kan inducera kromosomskada hos spermatozoer hos människa. Män som behandlas med Zavedos skall därför använda preventivmedel.

Gastrointestinal påverkan: Zavedos ger upphov till kräkningar. Mukosit (vanligen stomatit, mindre ofta esofagit) uppträder vanligtvis tidigt efter administrering och kan i allvarliga fall utvecklas på några dagar till ulceration av slemhinnor. De flesta patienter återhämtar sig från dessa biverkningar under den tredje behandlingsveckan.

Vid några tillfällen har allvarliga gastrointestinala episoder (som perforering eller blödning) observerats hos patienter efter oral tillförsel av Zavedos. Dessa patienter hade akut leukemi eller andra sjukdomstillstånd eller hade fått läkemedel, kända för att orsaka gastrointestinala komplikationer. Hos patienter med aktiv gastrointestinal sjukdom med ökad risk för blödning och/eller perforering skall läkaren noga väga fördelen med att ge Zavedos oralt mot riskerna.

Lever- och/eller njurfunktion: Eftersom försämrad lever och/eller njurfunktion kan påverka omsättningen av idarubicin, skall lever- och njurfunktionen utvärderas med konventionella laborietester (med serumbilirubin och serumkreatinin som indikatorer) före och under behandling. I ett antal Fas III kliniska prövningar gavs inte behandling vid serumbilirubinvärden över 21 $\mu\text{mol/l}$ och/eller serum-kreatininvärden högre än 170 $\mu\text{mol/l}$. För andra antracykliner tillämpas en 50 %-ig dosreducering om bilirubinvärdena är 21-34 $\mu\text{mol/l}$ (se avsnitt 4.2).

Reproduktionsorgan: Idarubicin kan ge kromosomskador i humana spermier. Män som behandlas med idarubicinhydroklorid uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandling. Om lämpligt/ möjligt bör män innan behandlingsstart få rådgivning kring och erbjudas spermiedfrysning då behandlingen kan medföra risk för irreversibel infertilitet.

Övrigt: Zavedos kan ge upphov till hyperurikemi som en följd av den extensiva purin-katabolismen vilken åtföljer den läkemedelsinducerade snabba lysen av neoplastiska celler (tumör-lys-syndromet). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet bör därför följas efter den inledande behandlingen. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumör-lys-syndromet.

Liksom med andra cytostatika har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska företeelser, inklusive lungemboli, rapporterats efter användning av Zavedos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zavedos är en potent benmärgshämmare och användning i kombination med andra cytotoxiska läkemedel med liknande verkningsmekanism leder sannolikt till att en additiv toxicitet uppstår. En sådan additiv toxicitet måste uppmärksammas speciellt med tanke på effekten på benmärg och blodbild samt på gastrointestinala effekter (se avsnitt 4.4). Vid användande av Zavedos och andra läkemedel som har rapporterats vara kardiotoxiska, liksom vid samtidig användning av hjärtpåverkande föreningar (t.ex. kalcium-antagonister), bör hjärtfunktionen övervakas extra noggrant under hela behandlingen. Samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen kan också påverka Zavedos metabolism eller farmakokinetik, och som ett resultat därav effekten och/eller toxiciteten.

En additiv benmärgshämmande effekt kan uppstå om radioterapi ges samtidigt eller inom 2-3 veckor före behandling med Zavedos.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Idarubicin är en potentiell teratogen och kan orsaka missfall, embryotoxicitet och fosterdöd om det ges till gravida kvinnor (se avsnitt 5.3). Under graviditet, speciellt under den första

trimestern, skall cytostatika ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot riskerna för fostret. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med Zavedos. Om idarubicin använts under graviditet eller graviditet upptäcks under behandling med idarubicin, bör patienten informeras om de embryotoxiska egenskaperna hos idarubicin och få genetisk rådgivning.

Amning

Det är inte känt om idarubicin passerar över i modersmjölk. Risk för påverkan på barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med Zavedos.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända.

4.8 Biverkningar

Behandling med Zavedos medför ofta biverkningar och en del av dessa är av så allvarlig natur, att patienten noga bör övervakas. Patienten bör uppmanas att kontakta läkare om biverkningar uppträder. De vanligaste icke hematologiska biverkningarna är de gastrointestinala, som uppträder hos mer än hälften av patienterna, med illamående, kräkning och diarré av grad 3 och 4 hos ca 8%, 4% och 4%. De flesta biverkningarna är dosberoende, t ex benmärgshämning, som är akut dosbegränsande, och kardiotoxicitet, som är kumulativ och ofta uppträder sent. Alla biverkningar utom kardiomyopati är reversibla. Allvarliga och ibland fatala infektioner har inträffat vid behandling med idarubicin ensamt eller i kombination med cytarabin, speciellt hos äldre.

Vanliga (>1/100) *Allmänna:* Feber, infektion, frossbrytningar
Blod: Benmärgshämning
Cirk.: Kardiomyopati, EKG-förändringar
GI: Akut illamående och kräkningar, mukositt, esofagit, diarré
Hud: Alopeci, hudutslag
Lever: Stegring av bilirubin och leverenzym

Sällsynta (<1/1000) *GI:* Allvarlig enterokolit med perforation

Dessutom har följande biverkningar rapporterats:

Blod: Leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni, blödningar

Blodkärl: Flebit, tromboflebit, tromboembolism

Cirk.: Sinustakykardi, takyarytmi, atrioventrikulär blockad och grenblockad, asymptomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF), kronisk hjärtinsufficiens, perikardit

Endokrina.: Blodvallningar

GI: Anorexi, dehydrering, hyperpigmentering av munslemhinnan, esofagit, buksmärta eller en brännande känsla, magsäckserosioner, blödningar från gastrointestinaltrakten

Hud: Utslag/klåda, hudförändringar, hyperpigmentering av nagelbäddar och onykolys, överkänslighet för strålning, urtikaria, akrala erytem

Övrigt: Anafylaktisk reaktion, infektion, blodförgiftning, sekundär leukemi, chock, hyperurikemi

Urogenital: Rödfärgad urin under 1 till 2 dagar efter administrering

4.9 Överdoser

Mycket höga doser av Zavedos kan förväntas orsaka akut myokard-degeneration inom 24 timmar och allvarlig myelosuppression inom 10–14 dagar. Fördröjd hjärtpåverkan har setts med antracykliner upp till flera månader efter överdosering.

Patienter som behandlas med Zavedos oralt skall observeras med tanke på möjliga gastrointestinala blödningar och allvarlig slemhinneskada.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatikum

ATC-kod: L01DB06

Idarubicin är ett cytotoxiskt antibiotikum och ett antracyklinderivat, kemiskt besläktat med doxorubicin och daunorubicin. Idarubicin är en DNA-interkalerande antracyklin, som interagerar med enzymet topoisomeras II och därigenom hindrar nukleinsyrasyntesen. Lägre grad av korsresistens jämfört med doxorubicin och daunorubicin har observerats i *in vitro*-studier. Idarubicin är starkt vävnadsretande.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den absoluta biotillgängligheten av idarubicin efter en oral engångsdos är låg och varierar mellan individer från 10% till 50%. Maximala plasmakoncentrationer av idarubicin (omkring 5–15 ng/ml efter 30 mg/m²) nås efter 2–4 timmar och varierar stort mellan individer.

Huvudmetaboliten idarubicinol har uppvisat jämförbar cytotoxisk effekt som modersubstansen och bidrar till den kliniska effekten. Kvoten för ytan under kurvan av metabolit jämfört med ytan under kurvan av moderssubstans är högre för oral dosering än efter intravenös dosering, vilket förmodligen beror på en första passage metabolism.

Plasmanivåerna av idarubicinol är efter oral administrering 2–4 gånger högre än moderssubstansens nivåer och maximala nivåer av metaboliten uppnås efter 2–8 timmar. Efter oral tillförsel är halveringstiderna för idarubicin och idarubicinol oförändrade jämfört med intravenös dosering.

Utsöndringen sker via galla och njurar. Efter en radioaktiv oral dos återfinns 30% av dosen i urin och 60% i feces. Ungefär 2% respektive 5% av dosen återfinns som idarubicin och idarubicinol i urinen efter en oral dos.

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan leda till långsammare elimination.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Utöver de toxiska effekter som förekommer hos människa sågs även effekter på njure och reproduktionsorganen i båda könen hos rått och hund. Dessa effekter bedöms vara möjliga vid klinisk användning.

Djurstudier indikerade att idarubicin har en lägre hjärttoxicitet än doxorubicin och daunorubicin.

Liksom andra antracykliner och cytotoxiska läkemedel har idarubicin visats vara genotoxiskt i *in vitro*- och *in vivo*-studier samt karcinogent i rått. Idarubicin var embryotoxiskt och

teratogent i råtta. Peri/post-natalstudier på råtta pekar på att negativa effekter på avkomman kan förväntas vid klinisk dosering.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, glycerylpalmitostearat, gelatin, titandioxid (färgämne E171) samt för kapslar 5 mg och 10 mg röd järnoxid (färgämne E172).

Märkbläcket innehåller spårmängder av shellack, sojalecitin, dimetikon (Antifoam DC 1510), svart järnoxid (färgämne E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasburk, typ III 1 kapsel

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Kapslarna skall förvaras i sin originalförpackning med väl tillslutet lock för att minska risken att komma i kontakt med den aktiva substansen idarubicinhydroklorid.

Kapslarna skall ej öppnas p.g.a. risk för dammexposition.

Kontrollera före behandlingen att kapslarna är hela. Om kapslarna gått sönder och innehållet kommit i kontakt med ögon, hud eller slemhinnor skall området omedelbart sköljas med vatten och läkare skall kontaktas.

Se också Arbetsmiljöverkets författningssamling 1999:11: ”Arbetsmiljöverkets föreskrifter om cytostatika och vissa andra läkemedel med bestående toxisk effekt”.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
191 90 Sollentuna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zavedos kapslar 5 mg: 11 856

Zavedos kapslar 10 mg: 11 857

Zavedos kapslar 25 mg: 11 858

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-06-18/2006-03-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2009-01-13