

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zavedos, pulver till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 5 mg, 10 mg respektive 20 mg idarubicinhydroklorid.

Färdigberedd lösning har koncentrationen 1 mg/ml.

Beträffande hjälpämnen, se 6.1

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Sterilt pyrogenfritt röd-orange frystorkat pulver i injektionsflaskor för rekonstituering och intravenös administration.

Färdigberedd lösning har pH 4,5-6,5.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut myeloisk leukemi (AML).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna: Intravenöst ges 12 mg/m² i 3 dagar kombinerat med cytarabin. Alternativt kan 8 mg/m² dagligen i 5 dagar användas, ensamt eller i kombinationsbehandling. Någon maximal kumulativ dos är ännu ej fastställd (se avsnitt 4.4).

Vid bestämning av doseringsscheman måste man dock beakta patientens hematologiska status och doseringen av andra cytotoxiska läkemedel om dessa ges samtidigt.

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 mikromol/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.

Lever- och/eller njurfunktion: Eftersom försämrad lever och/eller njurfunktion kan påverka omsättningen av idarubicin, skall lever- och njurfunktionen utvärderas med konventionella

laboratorietester (med serumbilirubin och serumkreatinin som indikatorer) före och under behandling. I ett antal Fas III kliniska prövningar gavs inte behandling vid serumbilirubinvärden över 21 µmol/l och/eller serum-kreatininvärden högre än 170 µmol/l. För andra antracykliner tillämpas en 50 %-ig dosreducering om bilirubinvärdena är 21-34 mikromol/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.

Effekter vid injektionsstället: Injektioner i små blodkärl och upprepade injektioner i samma kärl kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället minskar om de rekommenderade anvisningarna följs (se avsnitt 4.2 och avsnitt 6.6).

Extravasation: Extravasation av Zavedos kan ge upphov till lokal smärta, svår vävnadsskada (vesication, allvarlig cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symptom på extravasation uppkomma under intravenös administrering av Zavedos skall tillförseln omedelbart avbrytas.

Övrigt: Zavedos kan ge upphov till hyperurikemi som en följd av den extensiva purinkatabolismen vilken åtföljer den läkemedelsinducerade snabba lysen av neoplastiska celler (tumor-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 tumor-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 vägts

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 idarubicin medför ofta biverkningar och en del av dessa är av så allvarlig natur, att patienten noga bör övervakas. De flesta biverkningarna är dosberoende, ex. benmärgshämning, som är akut dosbegränsande, och kardiotoxicitet. Alla biverkningar utom kardiomyopati är reversibla. Allvarliga och ibland fatala infektioner har inträffat vid behandling med idarubicin ensamt eller i kombination med cytosinarabinosid, speciellt hos äldre patienter.

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

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, kolit inklusive allvarlig enterokolit med perforation

Hud: Lokal toxicitet, utslag/klåda, hudförändringar, hyperpigmentering av nagelbäddar och onycholys, 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.

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

Efter intravenös administrering distribueras idarubicin mycket snabbt ut i vävnaden i ett trifasiskt förlopp. Idarubicin har en stor distributionsvolym på 1500-2500 l/m², förmodligen beroende på ett högt vävnadsupptag. Idarubicin metaboliseras snabbt i levern till den aktiva huvudmetaboliten idarubicinol. Plasmanivåerna av idarubicinol överstiger dem för idarubicin med en faktor 1-8. Proteinbindningsgraden i plasma för idarubicin och idarubicinol är 97 respektive 95%. Idarubicin är mycket lipofilt, vilket ger ett högt cellulärt upptag. Koncentrationen av idarubicin och idarubicinol i kärnförande blod- och benmärgsceller är mer än hundra gånger större än plasmakoncentrationen. Idarubicin och idarubicinol i ännu högre grad, passerar blod-hjärnbarriären. Utsöndringen sker via lever och njurar, huvudsakligen i form av idarubicinol. Eliminationen från plasma sker med en terminal halveringstid på 10-35 timmar för idarubicin och 40-70 timmar för idarubicinol. Totalclearance för idarubicin har uppmätts till 70-100 l/timme/m². Inom 4-5 dagar utsöndras ca 3% av dosen i oförändrad form via njurarna, ca 15% som idarubicinol. Utsöndringen via gallan är av samma storleksordning. Endast drygt 30% av given dos har återfunnits utsöndrad.

Patientfaktorer

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan leda till högre plasmanivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Utöver de toxiska effekter som förekommer hos människa sågs även effekter på njure och reproduktionsorganen i båda könen hos råtta 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 råtta. 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

Zavedos 5 mg 10 mg 20 mg

Laktosanhydrat 50 mg 100 mg 200 mg

6.2 Inkompatibiliteter

Zavedos löses i sterilt vatten. Får ej blandas med andra läkemedel. Får ej blandas med heparin eftersom detta medför utfällning, ej heller med alkaliska lösningar vilket medför snabb nedbrytning av idarubicin.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Vid förvaring i rumstemperatur skall färdigberedd lösning användas inom 12 timmar, vid förvaring i kylskåp inom 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas.

Propp av klorbutylgummi, aluminiumförslutning och flip-off kapsyler.

Förpackningsstorlekar:

5 mg, 10 mg och 20 mg idarubicinhydroklorid.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Beredning

Zavedos löses i sterilt vatten; 5 mg i 5 ml, 10 mg i 10 ml och 20 mg i 20 ml. Den färdiga lösningen har koncentrationen 1 mg/ml. Lösningens medlet tillsätts långsamt utmed väggen för att substansen ej ska virvla upp. Substansen är vacuumförpackad för att undvika aerosolbildning.

Varje injektionsspruta förses med etikett där preparatnamn och mängd anges.

Upplösningen får ej påskyndas genom uppvärmning.

Om luft och överskottslösning behöver tryckas ut ur sprutan före injektionen kan detta lämpligen göras mot en steril kompress.

Administrering

Ges som intravenös injektion, helst i central venkateter, under 5-10 minuter under pågående infusion av steril fysiologisk koksaltlösning, detta för att minska risken för tromboflebiter och extravasal injektion. Att direkt spruta in injektionen rekommenderas inte på grund av risken för extravasation, som kan uppkomma även om blod går att aspirera genom kanylen (se avsnitt 4.4).

Försiktighetsåtgärder: Följande skyddsinstruktioner ges på grund av substansens toxiska egenskaper:

- Personal skall tränas i god teknik för rekonstituering och hantering.
- Gravid personal skall inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som hanterar Zavedos skall använda skyddsutrustning: skyddsglasögon, skyddsrock, engångshandskar och operationsmunskydd.

- En speciell yta skall avsättas för beredning (helst i dragskåp). Arbetsytan skall täckas av plastklätt absorberande papper för engångsbruk.
- Alla föremål, inklusive handskar, som har använts för beredning, administrering eller rengöring, skall placeras i avfallspåsar för högriskändamål för att brännas vid hög temperatur.
- Spill eller läckage skall behandlas med utspädd natriumhypokloritlösning (1% tillgängligt klor), helst genom blötläggning, och sedan med vatten.
- Allt rengöringsmaterial skall förstöras som beskrivits ovan.
- Om Zavedos kommer i kontakt med huden skall det utsatta området noga tvättas med tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Skada dock inte skinnet genom att skrubba huden.
- Om substansen kommer i ögonen, dra tillbaka ögonlocket/ögonlocken och skölj det drabbade ögat/de drabbade ögonen med rikliga mängder vatten under minst 15 minuter varefter ögonläkare kontaktas.
- Tvätta alltid händerna efter att ha tagit av handskarna.

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

11370

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1991-06-20 / 2006-03-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2009-01-13