

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zavedos, pulver till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 10 mg idarubicinhydroklorid.

Färdigberedd lösning har koncentrationen 1 mg idarubicinhydroklorid per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

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

Vuxna

Akut myeloisk leukemi (AML).

Barn

Akut myeloisk leukemi (AML), i kombination med cytarabin, som första linjens behandling för remissionsinduktion hos tidigare obehandlade.

4.2 Dosering och administreringssätt

Akut myelisk leukemi (AML)

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

Barn: 10–12 mg idarubicinhydroklorid per m² per dag ges intravenöst i 3 dagar kombinerat med cytarabin.

OBS! Dessa riktlinjer är generella. Se de enskilda protokollen för exakt dosering.

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 den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, 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 försiktighet

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

Därmed säkerställs att omedelbar och effektiv behandling vid allvarliga komplikationer till sjukdomen och/eller dess behandling (t.ex. blödning, svåra infektioner) kan sättas in.

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 manifestera sig med tidiga (d.v.s. akuta) eller sena (d.v.s. fördröjda) effekter.

Tidiga (d.v.s. akuta) effekter: Tidig hjärttoxicitet förorsakad av idarubicin 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 idarubicin.

Sena (d.v.s. fördröjda) effekter: Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligen sent under behandlingskuren med idarubicin 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 idarubicinhydroklorid 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 idarubicinhydroklorid oralt i kumulativa doser av upp till 400 mg/m² antyder att sannolikheten för kardiotoxicitet är låg.

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med idarubicin 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 idarubicin 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 eller hjärttoxiska läkemedel (trastuzumab). Antracykliner, inklusive idarubicin ska inte ges i kombination med andra hjärttoxiska substanser om inte patientens hjärtfunktion övervakas noggrant (se avsnitt 4.5). Patienter som ges antracykliner efter avslutad behandling med andra hjärttoxiska substanser, speciellt de med lång halveringstid, som trastuzumab, löper också risk att utveckla hjärttoxicitet. Halveringstiden för trastuzumab som rapporterats varierar. Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader. Behandlande läkare ska därför undvika att sätta in antracyklinbaserad behandling under 7 månader efter att trastuzumab har satts ut när det är möjligt. Om detta inte är möjligt bör patientens hjärtfunktion övervakas noggrant.

Hjärtfunktionen måste noggrant utvärderas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av idarubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser antingen hjärtriskfaktorer finns eller inte.

Spädbarn och barn förefaller att vara känsligare för antracyklininducerad kardiotoxicitet, och hjärtfunktionen måste utvärderas regelbundet under en längre period. Det är troligt att toxiciteten hos idarubicin och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Hematologisk toxicitet

Idarubicin 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 idarubicin. 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. Under fasen med allvarlig benmärgshämning har dödsfall till följd av infektioner och/eller blödningar rapporterats.

Kliniska följder av allvarlig benmärgshämning är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, hypoxi eller dödsfall. Vid febril neutropeni rekommenderas intravenös behandling med antibiotika.

Sekundär leukemi

Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner, däribland idarubicin. 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).

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

Gastrointestinal påverkan

Idarubicin 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 serumbilirubin-värden 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).

Tumörlyssyndrom

Idarubicin kan ge upphov till hyperurikemi till följd av den omfattande purinkatabolism som åtföljer snabb läkemedelsinducerad lys av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom). Blodnivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin bör därför utvärderas efter den inledande behandlingen.

Uppvätskning, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minimera de eventuella komplikationerna till tumörlyssyndrom.

Immunhämmande effekter/ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner (som vaccin mot gula febern) till patienter med nedsatt immunförsvar på grund av cytostatikabehandling, däribland idarubicin, kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får idarubicin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt (se avsnitt 4.6).

Reproduktionsorgan

Idarubicin kan orsaka gentoxicitet. Män och kvinnor som behandlas med idarubicinhydroklorid uppmanas att använda effektiva preventivmetoder under behandling samt en tid efteråt. Om lämpligt/möjligt bör män som behandlas med idarubicinhydroklorid uppmanas att söka rådgivning kring spermienedfrysning då behandlingen kan medföra risk för irreversibel infertilitet (se avsnitt 4.6). Patienter som önskar skaffa barn efter avslutad behandling bör uppmanas att först samtala med lämplig specialist.

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).

Extravasering

Extravasering av Zavedos kan ge upphov till lokal smärta, svår vävnadsskada (vesication, allvarlig cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symptom på extravasering uppkomma under intravenös administrering av Zavedos skall tillförseln omedelbart avbrytas. I händelse av extravasering kan dexrazoxan användas för att förebygga eller minska vävnadsskada.

Liksom med andra cytostatika har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska företeelser, inklusive lungemboli, rapporterats efter användning av idarubicin. Produkten kan orsaka rödfärgning av urinen under 1 till 2 dagar efter administrering och patienterna bör upplysas om detta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Idarubicin 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 idarubicin 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.

Förändringar i lever- eller njurfunktionen framkallade av andra samtidiga läkemedel kan påverka idarubicins metabolism, farmakokinetik och terapeutiska effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig användning av levande försvagade vacciner (som vaccin mot gula febern) rekommenderas inte, på grund av risken för allvarlig eller dödlig infektion. Risken är högre hos patienter som redan är immunsupprimerade med anledning av deras bakomliggande sjukdom. Ett inaktivt vaccin bör användas om det finns tillgängligt.

Vid kombination av orala antikoagulantia och kemoterapeutiska cancerläkemedel rekommenderas tätare kontroller av INR (International Normalised Ratio) eftersom risken för en interaktion inte kan uteslutas.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av ciklosporin A, som enda kemosensibiliserande substans, ökade signifikant idarubicins AUC (1,78-faldigt) och idarubicinols AUC (2,46-faldigt) hos patienter med akut leukemi. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd. Det kan vara nödvändigt att justera dosen till vissa patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av idarubicin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Idarubicin ska inte användas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret. Patienten skall informeras om den potentiella risken för fostret.

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas att inte bli gravida och att använda effektiv preventivmetod under behandling samt åtminstone 6,5 månader efter sista dosen. Män med fertila kvinnliga partners ska uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandling och åtminstone 3,5 månader efter sista dosen (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om idarubicin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Däremot utsöndras andra antracykliner i bröstmjolk och det finns en potentiell risk att idarubicin kan orsaka allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn. Kvinnor ska därför uppmanas att inte amma under behandlingen med idarubicin, samt vänta åtminstone 14 dagar efter sista dosen.

Fertilitet

Idarubicin kan orsaka kromosomskador i humana spermier. Därför skall män som genomgår behandling med idarubicin använda effektiv preventivmetod under åtminstone 3,5 månader efter sista dosen (se avsnitt 4.4). Både män och kvinnor bör söka rådgivning om fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Idarubicins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utvärderats systematiskt.

4.8 Biverkningar

Behandling med idarubicin 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 flesta biverkningarna är dosberoende, t ex benmärgshämning, som är akut dosbegränsande, och kardiotoxicitet, som är kumulativ och ofta uppträder sent. Alla biverkningar utom kardiomyopatin är reversibla. Allvarliga och ibland fatala infektioner har inträffat vid behandling med idarubicin ensamt eller i kombination med cytarabin, speciellt hos äldre patienter.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med idarubicin med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Mycket sällsynta ($< 1/10,000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga	Infektioner
Mindre vanliga	Sepsis, septikemi

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mindre vanliga	Sekundär leukemi (akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom)
----------------	--

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga	Trombocytopeni, svår leukopeni och neutropeni, anemi
Vanliga	Benmärgshämning
Ingen känd frekvens	Pancytopeni

Immunsystemet

Mycket sällsynta	Anafylaxi
------------------	-----------

Endokrina systemet

Mycket vanliga	Anorexi
Mindre vanliga	Dehydrering

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga	Hyperurikemi
Ingen känd frekvens	Tumörlyssyndrom

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta	Cerebrala blödningar
-----------	----------------------

Hjärtat

Vanliga

Kongestiv hjärtsvikt, bradykardi,
sinustakykardi, takyarytmi,
asymptomatisk minskning av
vänsterkammarens ejektionsfraktion
Kardiomyopati**

Mindre vanliga
Mycket sällsynta

Myokardinfarkt, EKG-avvikelse*
Perikardit, myokardit
Atrioventrikulärt block och grenblock
Kronisk hjärtinsufficiens

Ingen känd frekvens

Blodkärl

Vanliga

Blödningar, lokal flebit, tromboflebit

Mindre vanliga

Chock

Mycket sällsynta

Tromboembolism, värmevallning

Magtarmkanalen

Mycket vanliga

Illamående, kräkning, mukosit, stomatit, diarré,
smärta eller sveda i buken

Vanliga

Gastrointestinal blödning, magont

Mindre vanliga

Esofagit, kolit†

Mycket sällsynta

Gastriska erosioner eller ulcerationer

Ingen känd frekvens

Hyperpigmentering av munslemhinnan

Lever och gallvägar

Vanliga

Stegring av leverenzymerna och bilirubin

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga

Alopeci

Vanliga

Hudutslag, klåda, överkänslighet hos bestrålad hud‡

Mindre vanliga

Urtikaria, hyperpigmentering av hud och naglar

Cellulit§, vävnadsnekros

Mycket sällsynta

Akrala erytem

Ingen känd frekvens

Lokal reaktion, hudförändringar, onykolys

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga

Rödfärgning av urinen under 1-2 dagar efter
behandlingen

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga

Feber

Huvudvärk

Frossa

* Icke-specifika ST-förändringar

** Se avsnitt 4.4 för associerade tecken och symptom

† Däribland svår enterokolit / neutropen enterokolit med perforation

‡ "Strålningsinducerad hudreaktion"

§ Denna biverkan kan vara allvarlig

Beskrivning av valda biverkningar

Hematopoetiska systemet

Uttalad benmärgshämning är den allvarligaste biverkningen av idarubicinbehandling. Den är emellertid nödvändig för eradikering av leukemiceller (se avsnitt 4.4).

Kardiotoxicitet

Livshotande kronisk hjärtsvikt är den allvarligaste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och utgör läkemedlets dosbegränsande toxicitet (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Stomatit och, i svåra fall, ulceration i mukosa, dehydrering orsakad av svåra kräkningar och diarré, risk för kolonperforation osv.

Administreringsstället

Flebit/tromboflebit och förebyggande åtgärder diskuteras i avsnitt 6.6. Oavsiktliga paravenösa infiltrat kan orsaka smärta, svår cellulit och vävnadsnekros.

Övriga biverkningar: hyperurikemi

Förebyggande åtgärder i form av uppvätskning, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol kan minimera eventuella komplikationer till tumörlyssyndrom.

Pediatrik population

Biverkningarna är jämförbara hos vuxna och barn, förutom att barn uppvisar en större mottaglighet för antracyklininducerad hjärttoxicitet (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Mycket höga doser av idarubicin 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 oral administrering av 10 till 60 mg/m² idarubicin adsorberades idarubicin mycket snabbt hos vuxna, där maximala plasmakoncentrationer på 4–12,65 ng/ml uppnåddes 1 till 4 timmar efter dosering. Den terminala halveringstiden var 12,7±6,0 timmar (medelvärde±SD). Efter intravenös administrering av idarubicin hos vuxna var den terminala halveringstiden 13,9±5,9 timmar, vilket är jämförbart med den terminala halveringstid som observerades efter oral administrering.

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 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.

Pediatrik population

Efter intravenös administrering av idarubicinhydroklorid i doser från 15 till 40 mg/m² under 3 dagar till 7 pediatrika patienter, uppmättes en halveringstid på 8,5 timmar för idarubicin (median, intervall: 3,6–26,4 timmar). Den aktiva metaboliten, idarubicinol, ackumulerades under 3-dagarsbehandlingen och uppvisade en median för halveringstiden på 43,7 timmar (intervall: 27,8–131 timmar). Hos 15 pediatrika patienter som fick idarubicinhydroklorid oralt i doser från 30 till 50 mg/m² under 3 dagar var den maximala plasmakoncentrationen av idarubicin 10,6 ng/ml (intervall 2,7–16,7 ng/ml vid dosen 40 mg/m²). Medianen för idarubicins terminala halveringstid var 9,2 timmar (intervall: 6,4–25,5 timmar). En signifikant ackumulering av idarubicinol observerades. Den terminala halveringstiden var jämförbar efter intravenös och oral administrering.

Eftersom C_{max} för idarubicin är jämförbar mellan barn och vuxna efter orala administreringar verkar inte absorptionskinetiken skilja sig åt mellan vuxna och barn.

Tillgängliga data tyder på en något kortare halveringstid hos barn än hos vuxna. Dock är de värden för kroppsytobaserat clearance på 30–107,9 l/h/m² för idarubicin som rapporterades hos vuxna något högre än värdena på 18–33 l/h/m² som rapporterades för pediatrika populationer. Den kortare elimineringshalveringstiden kan delvis förklaras av en märkbart mindre distributionsvolym hos barn jämfört med vuxna.

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

Laktosanhydrat 100 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, aluminiumförlutning och flip-off kapsyler.

Förpackningsstorlek: 10 mg

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

Zavedos löses i sterilt vatten; 10 mg i 10 ml. Den färdiga lösningen har koncentrationen 1 mg idarubicinhydroklorid per ml. Lösningsmedlet 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 extravasering, 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
113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11370

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1991-06-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2006-03-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-25