

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zavedos 5 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Zavedos 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Idarubicinhydroklorid 5 mg og 10 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt myelogen leukemi (AML) hos pasienter under 55 år.

Idarubicinhydroklorid, i kombinasjon med cytarabin er indisert som induksjonsbehandling hos tidligere ubehandlede barn med akutt myelogen leukemi (AML).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienter under 55 år med akutt myelogen leukemi (AML)

12 mg /m² daglig i 3 dager, kombinert med cytarabin. Skal gis intravenøst.

Eller,

8 mg /m² daglig i 5 dager alene eller i kombinasjon. Skal gis intravenøst.

Barn med akutt myelogen leukemi (AML)

Anbefalt dose idarubicinhydroklorid for barn med AML, er 10-12 mg /m² daglig i 3 dager, kombinert med cytarabin. Skal gis langsomt intravenøst.

Merk: Dette er generelle doseringsanbefalinger. Det henvises til individuelle protokoller for nøyaktig dosering.

Maks kumulativ dose er ikke bestemt. Med tanke på den kardiotoxiske effekten, tilrådes forsiktighet ved kumulative doser over 100 mg/m².

Administrasjonsmåte

Intravenøs injeksjon bør skje ved pågående drypp med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml. Oppløsningen injiseres i løpet av ca. 10 minutter. For å sikre muligheten for å kunne gi intravenøs cytostatikabehandling i lengre tid, kan en arteriovenøs shunt innlegges innen behandlingen

påbegynnes.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Ved nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon skal dosen reduseres etter følgende tabell:

<u>Serumbilirubin</u>	<u>Serumkreatinin</u>	<u>Anbefalt dose</u>
21-34 (mcrmol/liter)	106-177 (mcrmol/liter)	½ normaldose

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor idarubicinhydroklorid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, andre antracykliner eller antracenedioner
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Alvorlig kardiomyopati
- Nylig hjerteinfarkt
- Alvorlige arytmier
- Vedvarende myelosuppresjon
- Systemisk infeksjon
- Pasienter tidligere behandlet med maksimal kumulativ dose av idarubicinhydroklorid og/eller andre antracykliner og antracenedioner (se pkt. 4.4)
- Amming bør opphøre under behandlingen med idarubicinhydroklorid (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Idarubicinhydroklorid skal kun administreres under oppsyn av en lege med erfaring innen cytostatikabehandling. Det sikrer at øyeblikkelig og effektiv behandling av eventuelle alvorlige komplikasjoner på grunn av sykdommen og/eller behandlingen (for eksempel blødninger, alvorlige infeksjoner) kan gis.

Før behandling med idarubicinhydroklorid igangsettes bør pasienter ha kommet seg etter akutt toksisitet fra tidligere behandling med cytostatika (for eksempel stomatitt, nøytropeni, trombocytopeni og generaliserte infeksjoner).

Hjertefunksjon

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hjertesykdom i anamnesen. Kardiotoksitet er en risiko ved antracyklinbehandling som kan vise seg ved raskt innsettende (dvs. akutte) eller sent innsettende (dvs. forsinkede) hendelser.

Raskt innsettende (dvs. akutte) hendelser:

Tidlig kardiotoksitet av idarubicinhydroklorid består hovedsakelig av sinustakykardi og/eller elektrokardiogram (EKG)-abnormaliteter som ikke-spesifikke ST-T-bølgeforandringer. Takyarytmi, inkludert premature ventrikulære kontraksjoner og ventrikkeltakykardi, bradykardi, samt atrioventrikulært blokk og grenblokk er også rapportert. Disse bivirkningene indikerer vanligvis ikke påfølgende utvikling av forsinket kardiotoksitet, er sjelden av klinisk betydning og gir generelt ikke grunnlag for seponering av behandling med idarubicinhydroklorid.

Sent innsettende (dvs.forsinkede) hendelser:

Forsinket kardiotoksitet utvikles vanligvis sent i behandlingsforløpet med idarubicinhydroklorid, eller i løpet av 2-3 måneder etter at behandlingen ble avsluttet, men senere bivirkninger flere måneder eller år etter at behandlingen ble avsluttet er også rapportert. Forsinket kardiomyopati vises ved redusert venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt (CHF), for eksempel dyspné, lungeødem, deklivt ødem, kardiomegali, hepatomegali,

oliguri, ascites, pleural effusjon og galopptryk. Subakutte effekter som for eksempel perikarditt/myokarditt er også rapportert. Livstruende CHF er den alvorligste formen for antracyklinindusert kardiomyopati, og representerer den kumulative dosebegrensende toksisiteten for legemidlet.

Kumulative dosegrenser for intravenøs eller oral idarubicinhydroklorid er ikke definert. Idarubicinrelatert kardiomyopati ble imidlertid rapportert hos 5 % av pasientene som fikk kumulative I.V.-doser på 150 til 290 mg/m². Tilgjengelig data fra pasienter behandlet med oral idarubicinhydroklorid med totale kumulative doser opp til 400 mg/m² viser lav sannsynlighet for kardiotoxisitet.

Før initiering av behandling med idarubicinhydroklorid skal pasientenes hjertefunksjon undersøkes, og denne skal overvåkes gjennom hele behandlingen for å minimere risiko for alvorlig nedsatt hjertefunksjon. Risikoen kan reduseres ved regelmessig overvåkning av LVEF under behandling, med umiddelbar seponering av idarubicinhydroklorid ved første tegn på nedsatt funksjon. Relevant kvantitativ metode for gjentatt evaluering av hjertefunksjon (evaluering av LVEF) inkluderer såkalt MUGA (Multiple Gated Acquisition)-scan eller ekkokardiografi. En basilineevaluering av hjertet med EKG og enten MUGA-skanning eller ekkokardiografi anbefales, særlig hos pasienter med risikofaktorer for økt kardiotoxisitet. Gjentatte MUGA- eller ekkokardiografiundersøkelser for fastsettelse av LVEF bør utføres, særlig ved høyere, kumulative antracyklindoser. Teknikken som brukes ved slik evaluering bør være konsekvent gjennom hele oppfølgingen.

Risikofaktorer for kardial toksisitet inkluderer aktiv eller latent kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling av mediastinalt/perikardialt område, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracenedioner, og samtidig bruk av andre legemidler med evne til å hemme hjertets kontraktilitet eller kardiotoxiske legemidler (for eksempel trastuzumab). Antracykliner inkludert idarubicinhydroklorid bør ikke administreres i kombinasjon med andre kardiotoxiske legemidler med mindre pasientens hjertefunksjon blir nøye overvåket (se pkt. 4.5). Pasienter som får antracykliner etter å ha avsluttet behandlingen med andre kardiotoxiske legemidler, særlig de legemidlene som har lang halveringstid som for eksempel trastuzumab, kan ha økt risiko for å utvikle kardiotoxisitet. Halveringstiden til trastuzumab er rapportert å variere. Trastuzumab kan forbli i sirkulasjonen i opp til 7 måneder etter avsluttet behandling. Hvis mulig, bør derfor antracyklinkuren ikke gis før det er gått 7 måneder etter avsluttet behandling med trastuzumab. Dersom dette ikke er mulig, bør pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye.

Pasientens hjertefunksjon må overvåkes spesielt nøye hos pasienter som mottar høye kumulative doser og hos de som har risikofaktorer. Kardiotoxisitet med idarubicinhydroklorid kan likevel forekomme hos pasienter som får lavere kumulative doser, også når risikofaktorer ikke er tilstede.

Barn ser ut til å være mer mottakelig for antracyklinindusert kardiotoxisitet, og det må utføres en langvarig periodisk evaluering av hjertefunksjonen.

Det er sannsynlig at toksisiteten av idarubicinhydroklorid og andre antracykliner eller antracenedioner er additiv.

Hematologisk toksisitet

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt benmargsfunksjon pga. tidligere behandling med antracykliner eller strålebehandling mot mediastinum. I kliniske studier har man, sammenliknet med daunorubicin, sett en økt forekomst av antallet forventede tilfeller av aplastisk død hos pasienter over 55 år.

Idarubicinhydroklorid er en potent hemmer av benmarg. Alvorlig myelosuppresjon vil forekomme hos alle pasienter som får terapeutisk dose av dette legemidlet. Hematologisk profil skal evalueres før og under hver behandlingssyklus med idarubicinhydroklorid, inkludert differensialtelling av hvite blodceller.

Idarubicinhydroklorids hematologiske toksisitet manifesterer seg overveiende som en doseavhengig, reversibel leukopeni og/eller granulocytopeni (nøytropeni), som er den vanligste akutte dosebegrensende toksisiteten ved dette legemidlet.

Leukopeni og nøytropeni er vanligvis alvorlig; trombocytopeni og anemi kan også forekomme. Det kreves nøye kontroll av leukocytter, erytrocytter og trombocytter. Nøytrofil- og blodplatetelling når vanligvis bunnivået mellom dag 10 og dag 14 etter administreringen av legemidlet. Blodbildet normaliseres vanligvis i løpet av den tredje uka. Dosereduksjon eller forlengelse av doseringsintervallet skal foretas om blodbildet ikke normaliseres. Det er rapportert om dødsfall forårsaket av infeksjon og/eller blødninger under fasen med alvorlig myelosuppresjon.

Kliniske konsekvenser av alvorlig myelosuppresjon er blant annet feber, infeksjoner, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødning, vevshypoksi eller dødsfall. Dersom febril nøytropeni opptrer, anbefales det å behandle pasienten med intravenøs antibiotika.

Sekundær leukemi

Sekundær leukemi med eller uten en såkalt preleukemisk fase, er rapportert hos pasienter behandlet med antracykliner, inkludert idarubicinhydroklorid. Sekundær leukemi er vanligere når slike legemidler gis i kombinasjon med andre DNA-skadelige antineoplastiske midler, ved foregående tung behandling med cytotoksiske legemidler, eller ved økte antracyklindoser. Slike leukemier kan ha en latenstid på 1 til 3 år.

Gastrointestinal

Idarubicinhydroklorid er emetisk. Mukositt (vanligis stomatitt, sjeldnere øsofagitt) vil vanligvis oppstå raskt etter administreringen og kan, hvis det er alvorlig, utvikle seg til slimhinneulcerasjon i løpet av noen få dager. De fleste pasientene opplever bedring av denne bivirkningen i løpet av den tredje behandlingsuken.

Noen tilfeller med alvorlige gastrointestinale bivirkninger (som for eksempel perforasjon eller blødninger) har forekommet hos pasienter som har fått oral idarubicinhydroklorid. Pasientene hadde akutt leukemi, andre sykdomshistorier eller fått legemidler som er kjent for å gi gastrointestinale komplikasjoner. Ved aktive gastrointestinale sykdommer med økt risiko for blødninger eller perforasjon, må fordelene med å bruke oral idarubicinhydroklorid vurderes opp mot risikoen.

Lever- og/eller nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet med behandlingen ved betydelig nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon. Før og under behandlingen anbefales kontroll av lever- og nyrefunksjon.

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon kan påvirke utskillelsen av idarubicinhydroklorid. Lever- og nyrefunksjon bør evalueres med konvensjonelle kliniske laboratorietester (ved å bruke serumbilirubin og serumkreatinin som indikatorer) både før og under behandlingen. I en rekke fase III kliniske studier, var behandlingen kontraindisert hvis bilirubin- og /eller kreatinin-serumverdi oversteg 2,0 mg %. Med andre antracykliner vil en 50 % dosereduksjon generelt bli brukt dersom bilirubinverdiene er i størrelsesorden 1,2-2,0 mg %.

Påvirkning ved injeksjonsstedet

Flebosklerose kan oppstå fra en injeksjon inn i et lite blodkar eller gjentatte injeksjoner i samme vene. Etterlevelse av anbefalte administrasjonsprosedyrer kan redusere risikoen for flebitt/tromboflebitt på injeksjonsstedet.

Ekstravasasjon

Ekstravasasjon av idarubicinhydroklorid under intravenøs injeksjon kan forårsake lokal smerte, alvorlige vevslesjoner (vesikler, alvorlig cellulitt) og nekrose. Dersom det opptrer tegn eller symptomer på ekstravasasjon under intravenøs administrasjon av idarubicinhydroklorid, skal infusjonen av legemidlet umiddelbart stanses.

For å minske risikoen for ekstravasal injeksjon som resulterer i vevsskader, bør idarubicinhydroklorid gis under pågående væskeinfusjon. Unngå å sette drypp på håndryggen, nær ledd, sener eller store blodkar og nervestrenger, da skader grunnet ekstravasal tilførsel av cytostatika som regel blir vanskeligere å håndtere her.

Zavedos er ytterst vevstoksisk og kan gi meget vanskelig behandlede nekroser med stor infeksjonsrisiko. Dersom ekstravasasjon oppstår kan deksrazoksan benyttes for å hindre eller redusere vevsskader.

Man har forsøkt å lindre pasientens plager gjennom å nedkjøle området og holde det nedkjølt i 24 timer. Akutt eksisjon av det idarubicinhydroklorid-infiltrerte området bør overveies. Kontakt umiddelbart kirurg for sammen å bedømme en eventuell kirurgisk intervensjon. Følg pasienten nøye etterpå, da nekroser kan opptre flere uker senere. Nekrotiske sår eksideres.

Tumorlysesyndrom

Idarubicinhydroklorid kan indusere hyperurikemi på grunn av den omfattende purinkatabolismen som medfølger rask legemiddelindusert lysering av neoplastiske celler (tumorlysesyndrom). Urinsyrenivåer i blodet, kalium, kalsiumfosfat og kreatinin bør evalueres etter initial behandling. Hydrering, urinalkalisering og profylakse med allopurinol for å forhindre hyperurikemi kan minimere potensielle komplikasjoner av tumorlysesyndrom.

Immunosuppressive effekter/økt mottakelighet for infeksjoner

Det må utvises forsiktighet med behandlingen ved pågående ubehandlet infeksjon.

Administrasjon av levende eller attenuerte vaksiner (f.eks. gulfebervaksine) til pasienter som er immunkompromitterte av kjemoterapeutiske legemidler, inkludert idarubicinhydroklorid, kan føre til alvorlige eller dødelige infeksjoner. Vaksinasjon med levende vaksiner bør unngås til pasienter som blir behandlet med idarubicinhydroklorid. Drepte eller inaktiverte vaksiner kan bli administrert, men responsen på slike vaksiner kan være redusert.

Reproduksjonssystemet

Idarubicin kan forårsake gentoksisitet. Mannlige og kvinnelige pasienter som får behandling med idarubicinhydroklorid må bruke effektiv prevensjon under behandlingen, og i en periode etter behandlingen.

Menn som får behandling med idarubicinhydroklorid, bør søke råd om kryokonservering (fryselagring) av sæd før behandlingsstart, på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet forårsaket av behandlingen (se pkt. 4.6). Pasienter som ønsker å få barn etter endt behandling, skal rådes til å snakke med en egnet spesialist først.

Annet

Som med andre cytotoksiske legemidler er tromboflebitt og tromboemboliske fenomener, inkludert lungeemboli, rapportert samtidig med bruk av idarubicinhydroklorid.

Zavedos kan gi skader på ubeskyttet hud. Hvis løsningen kommer i øynene - skyll med vann eller steril natriumkloridoppløsning. Deretter kontaktes ansvarlig lege.

Idarubicinhydroklorid kan gjøre urinen rødfarget i 1-2 dager etter behandlingen. Pasienter bør informeres om dette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre cytostatika og kardioaktive substanser

Idarubicinhydroklorid brukes hovedsaklig i kombinasjon med andre cytotoksiske medikamenter og additiv toksisitet kan oppstå, særlig effekter på beinmarg/blod og mage-tarmsystemet. Kombinasjoner med andre antitumor-preparater som kan være kardiotoxiske (f.eks. 5-fluorouracil, cyklofosamid,

cisplatin, taxaner, trastuzumab), samt samtidig bruk av kardioaktive substanser (f.eks. kalsiumkanalblokkere) krever nøye overvåking av hjertefunksjonen (se pkt. 4.4).

Strålebehandling:

Strålebehandling kan ha en additiv toksisitet på beinmarg/blod og mage-tarmsystemet når det gis 2-3 uker før eller samtidig med idarubicinhydroklorid-behandlingen.

Endring i nyre- eller leverfunksjon

Legemidler som påvirker nyre- eller leverfunksjonen kan innvirke på metabolismen, farmakokinetikken, effekten og/eller toksisiteten av idarubicinhydroklorid (se pkt.4.4).

Orale antikoagulantia

Det kan ikke utelukkes interaksjon ved kombinasjon av orale antikoagulantia og kjemoterapi. Hyppigere INR (International Normalised Ratio)-målinger er derfor anbefalt.

Ciklosporin A

Ciklosporin A administrert samtidig med idarubicinhydroklorid gir signifikant økning i idarubicinhydroklorid AUC (1,78 ganger) og den aktive metabolitten idarubicinol AUC (2,46 ganger) hos pasienter med akutt leukemi. Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ukjent. Dosejustering kan være nødvendig hos noen pasienter.

Levende vaksiner

Pasienter som får behandling med idarubicinhydroklorid bør ikke vaksineres med levende svekkede vaksiner (f.eks. gulfebevaksine) på grunn av risiko for mulig fatal systemisk sykdom. Risikoen er økt hos pasienter som allerede har nedsatt immunforsvar på grunn av underliggende sykdom. Pasienten bør heller bruke inaktiverede vaksiner, hvis det er tilgjengelig (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Det er begrenset mengde data på bruk av idarubicin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Idarubicin skal ikke brukes under graviditet med mindre potensiell fordel oppveier potensiell risiko for fosteret. Pasienten bør informeres om den potensielle faren for fosteret.

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner:

Kvinner som kan få barn, bør anbefales om å ikke bli gravid og oppfordres til å bruke effektiv prevensjon under behandling med idarubicin og i minst 6,5 måneder etter den siste dosen. Menn som er partnere med kvinner i fertil alder, bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med idarubicin og i minst 3,5 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.4).

Amming:

Det er ukjent om idarubicin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ettersom andre antracykliner skilles ut i morsmelk hos mennesker og på grunn av potensielle alvorlige bivirkninger fra idarubicin hos ammende spedbarn, bør kvinner rådes til å ikke amme under behandling med idarubicin og i minst 14 dager etter siste dose.

Fertilitet:

Idarubicin kan forårsake kromosomskader på sædceller hos mennesker. På grunn av dette bør menn som gjennomgår behandling med idarubicin bruke effektive prevensjonsmetoder i minst 3,5 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.4). Både menn og kvinner bør søke råd om bevaring av fertiliteten før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Idarubicinhydroklorid antas å ha ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Effekten er ikke systematisk undersøkt.

4.8 Bivirkninger

Alle bivirkningene utenom kardiomyopati er reversible. Idarubicinhydroklorid er en potent myelosuppressor, og alle pasientene vil oppleve myelosuppresjon, særlig leukocytter, ved terapeutisk dose.

Følgende bivirkninger har blitt observert og rapportert under behandling med idarubicinhydroklorid med følgende frekvenser: *Svært vanlige* (påvirker flere enn 1 av 10 pasienter), *Vanlige* (påvirker flere enn 1 av 100 pasienter), *Mindre vanlige* (påvirker flere enn 1 av 1000 pasienter), *Sjeldne* (påvirker flere enn 1 av 10 000 pasienter), *Svært sjeldne* (påvirker færre enn 1 av 10 000 pasienter), *Ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: Infeksjoner

Mindre vanlige: Sepsis, septikemi

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypyper)

Mindre vanlige: Sekundær leukemi (akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Myelosuppresjon (doseavhengig og for det meste forbigående) inkludert trombocytopeni, alvorlig leukopeni, alvorlig nøyтроpeni og anemi.

Ikke kjent: Pancytopeni.

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Anafylaksi.

Endokrine sykdommer

Svært vanlige: Anoreksi.

Mindre vanlige: Dehydrering.

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hyperurikemi

Ikke kjent: Tumorlysesyndrom.

Nevrologiske sykdommer:

Sjeldne: Hjerneblødning.

Hjertesykdommer

Vanlige: Akutte forbigående EKG-forandringer (inntreffer i direkte forbindelse med eller noen timer etter administreringen), kongestiv hjertesvikt, bradykardi, sinustakykardi, takyarytmier, asymptomatisk reduksjon av venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon, kardiomyopati (mer informasjon i pkt. 4.4 og "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger")

Mindre vanlige: Myokardinfarkt, EKG-abnormaliteter (ikke-spesifikke ST-segmentforandringer).

Svært sjeldne: Perikarditt, myokarditt, atrioventrikulær- og grenblokk ("bundle branch block").

Karsykdommer

Vanlige: Blødninger, lokal flebitt, tromboflebitt.

Mindre vanlige: Sjokk.

Svært sjeldne: Tromboembolisme, rødme.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme, oppkast, mukositt/stomatitt (vanligvis i munnhulen opptrer etter 3-10 dager), diaré, magesmerter eller brennende følelse

Vanlige: Gastrointestinal blødning, mageknip, øsofagitt.

Mindre vanlige: Kolitt (inkludert alvorlig enterokolitt/nøytropen enterokolitt med perforasjon).

Svært sjeldne: Magesår.

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlig: Økning av bilirubin- og leverenzymnivåer.

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Alopeci (inkludert hemmet skjeggvekst, er som oftest doseavhengig og reversibel).

Vanlige: Hudutslett, kløe, rødhet og hypersensitivitet av irritert hud (strålingsindusert hudreaksjon).

Mindre vanlige: Urtikaria, erytematøse striper langs venen der injeksjonen er satt (kan være forløper til flebitt eller tromboflebitt), hud- og neglhyperpigmentering, celullitt (kan være alvorlig) og vevsnekrose.

Svært sjeldne: Palmar-plantar erytrodysestesi

Ikke kjent: Lokal reaksjon

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige: Rødfarging av urinen 1-2 dager etter behandling.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Feber, hodepine, frysninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiotoksisitet

Hjertet må spesielt overvåkes ved langtidsbehandling med idarubicinhydroklorid. To forskjellige typer av hjertepåvirkning er sett: *Akutte forbigående EKG -forandringer* som inntreffer i direkte forbindelse med eller noen timer etter administrering. Disse er i de fleste tilfeller reversible og har vanligvis ingen klinisk betydning. *Kardiomyopati*er som ofte er doseavhengige og av alvorlig natur, kan utvikles selv lang tid etter seponering av behandlingen. De karakteriseres ofte av en minskning av QRS-kurven og raskt innsettende hjertedilatasjon, som ofte ikke svarer på behandling med preparater med inotrop effekt. Livstruende CHF er den mest alvorlige formen for antracyklinindusert kardiomyopati og representerer den kumulative dosebegrensende toksisiteten av dette legemidlet.

Myelosuppresjon

Betydelig myelosuppresjon er en av de mest alvorlige bivirkningene ved idarubicinhydroklorid-behandlingen. Denne bivirkningen er imidlertid viktig for å fjerne leukemiske celler (se pkt. 4.4). Alvorlige og iblant livstruende infeksjoner har inntruffet ved behandling med idarubicinhydroklorid alene eller i kombinasjon med cytarabin, spesielt hos eldre pasienter.

Gastrointestinal

Stomatitt og i alvorlige tilfeller sår i mageslimhinnen, dehydrering forårsaket av oppkast, diaré samt risiko for perforasjon av tarmen.

Administrasjonssted

Flebitt, tromboflebitt og preventive tiltak diskutert i pkt. 4.2; utilsiktet paravenøs infiltrasjon kan forårsake smerter, alvorlig celullitt og vevsnekrose.

Andre alvorlige bivirkninger: hyperurikemi

Forebyggende tiltak med væsketilførsel, alkalisering av urin og bruk av allopurinol profylaktisk kan redusere potensielle komplikasjoner ved tumorlysesyndrom.

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger er tilsvarende hos barn som hos voksne med unntak av antracyklin-indusert hjertetoksisitet. Barn ser ut til å være mer utsatt for denne bivirkningen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye engangsdoser kan forårsake myokardskader innen 24 timer, og alvorlig myelosuppresjon innen ca. 2 uker. Hjertekomplikasjoner har vært sett opp til 6 måneder etter overdosering med antracykliner.

Akutt overdosering med idarubicinhydroklorid vil resultere i alvorlig myelosuppresjon (hovedsaklig leukopeni og trombocytopeni), gastrointestinale toksiske effekter (særlig mukositt) og akutte hjerteforandringer. Behandling ved akutt overdosering er sykehusinnleggelse, intravenøs antibiotikabehandling, blodplate- og granulocyt transfusjoner, og symptomatisk behandling av de gastrointestinale og hjertetoksiske manifestasjonene. Bruk av hematopoetiske vekstfaktorer kan vurderes.

Kronisk overdosering øker faren for kardiomyopati og kan resultere i hjertesvikt. Behandlingen vil da være digitalis, diuretika, perifere vasodilatorer og ACE-hemmere.

Pasienter behandlet med oral idarubicinhydroklorid bør observeres for mulig gastrointestinal blødning og alvorlig slimhinneskade.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytotoksisk antibiotikum av antracyklintypen, isolert fra *Streptomyces pencetius* var. ATC-kode: L01D B06.

Virkningsmekanisme: Ikke fullstendig klarlagt. Interkaleres i DNA og stabiliserer DNA-topoisomerase II komplekset med påfølgende hemming av DNA og RNA syntesen. Trigger kløyving av DNA. Reagerer med cytokrom P450 reduktase under dannelse av celledestruktive frie radikaler. Interagerer med cellemembraner og påvirker funksjonen til disse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon: Maks. plasmakonsentrasjoner av idarubicinhydroklorid oppnås noen få minutter etter intravenøs administrasjon. Proteinbindingsgraden i plasma er for idarubicinhydroklorid og idarubicinol hhv. 97 % og 95 %. Distribusjonsvolumet for idarubicin er på 1500-2500 liter/m², antakelig som følge av høyt vevsopptak.

Konsentrasjonen av idarubicinhydroklorid og idarubicinol i kjerneholdige blod- og benmargsceller er mer enn hundre ganger større enn plasmakonsentrasjonen. Idarubicinhydroklorid, og i ennå høyere grad idarubicinol, passerer blod-hjernebarrieren. Halveringstid: Etter i.v. tilførsel skjer en trefasisk eliminering fra plasma med en terminal halveringstid for idarubicinhydroklorid på 11-25 timer, og for idarubicinol på 40-70 timer.

Biotransformasjon: Hurtig til den aktive hovedmetabolitten idarubicinol. Plasmanivåene av idarubicinol overstiger de for idarubicinhydroklorid med en faktor på 2-8.

Eliminering: Via lever og nyrer, hovedsaklig i form av idarubicinol. Totalclearance for idarubicinhydroklorid er målt til 70 - 100 liter/time/m². Terminal halveringstid for idarubicinhydroklorid er ca. 15 timer og for idarubicinol ca. 72 timer. Innen 7 dager utskilles 1-2 % av dosen i umetabolisert form via nyrene og ca. 15 % som idarubicinol. Ca. 30 % av gitt dose er funnet utskilt. Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon kan føre til høyere plasmanivåer.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske undersøkelser hos 7 pediatriske pasienter som fikk intravenøs idarubicinhydroklorid i doser fra 15 til 40 mg/m² i løpet av 3 dagers behandling, viste en median halveringstid for idarubicinhydroklorid på 8,5 timer (3,6-26,4 timer). Den aktive metabolitten, idarubicinol, akkumulerte i løpet av 3 dagers behandling, og viste median halveringstid på 43,7 timer (27,8-131 timer).

I en separat studie med 15 pediatriske pasienter som fikk oral idarubicinhydroklorid i doser fra 30 til 50 mg/m² i løpet av 3 dagers behandling, var maximum plasma konsentrasjon av idarubicinhydroklorid 10,6 ng/ml (2,7-16,7 ng/ml ved 40 mg/m² dosen). Median terminal halveringstid for idarubicinhydroklorid var 9,2 timer (6,4-25,5 timer). Det ble sett signifikant akkumulering av idarubicinol i løpet av en 3-dagers behandlingsperiode. Observert terminal halveringstid for idarubicinhydroklorid etter intravenøs injeksjon var sammenlignbar med det man så hos pediatriske pasienter etter oral administrering.

Hos voksne, etter oral administrering av 10 til 60 mg/m² idarubicinhydroklorid, ble idarubicinhydroklorid raskt absorbert med maksimum plasmakonsentrasjon på 4-12,65 ng/ml oppnådd 1 til 4 timer etter administrering. Terminal halveringstid var 12,7 ± 6,0 timer (mean ± SD). Etter intravenøs administrering av idarubicin hos voksne, var terminal halveringstid 13,9 ± 5,9 timer, tilsvarende den som ble observert etter oral administrering.

Siden C_{max} til idarubicin er liknende hos barn og voksne etter oral administrering, ser ikke absorpsjonskinetikken ut til å avvike mellom voksne og barn.

Etter både oral og intravenøs administrasjon, er eliminasjonshalveringstiden hos barn og voksne forskjellig:

Den rapporterte totale clearance på 30-107,9 l/timer/m² for idarubicinhydroklorid hos voksne er høyere enn det som er rapportert hos pediatriske populasjoner på 18-33 l/timer/m². Selv om idarubicinhydroklorid har veldig høyt distribusjonsvolum både hos voksne og barn, noe som kan tyde på at en stor andel av legemidlet blir bundet til vev, er ikke den kortere halveringstiden og lavere total clearance forklart kun ut fra et lavere tilsynelatende distribusjonsvolum hos barn sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Idarubicin gitt intravenøst er ca. 3 ganger mer toksisk enn gitt peroralt.

LD₅₀ for idarubicinhydroklorid er for mus og rotte henholdsvis 4,4 og 2,9 mg/kg, og ca. 1,0 mg/kg for hunder. Hovedmålorganene etter enkeltadministrasjon var det hemolymfopoietiske system, og særlig for hunder også mage-tarmkanalen. Toksiske effekter etter gjentatt dosering ble undersøkt hos rotte og hund. Hovedmålorganene var det hemolymfopoietiske system, mage-tarm kanalen, nyrene, lever og reproduksjonsorganene til både hunner og hanner.

Både subakuttstudier og kardiotoxistetsstudier indikerte at intravenøst idarubicin var svakt til moderat kardiotoxisk kun i dødelige doser, mens doksorubicin og daunorubicinhydroklorid gir klare myokardiale skader også ved ikke dødelige doser.

I likhet med andre antracykliner og cytotoksiske medikamenter har man funnet at idarubicinhydroklorid er karsinogent hos rotte.

Idarubicinhydroklorid var gentoksisk i de fleste *in vitro* og *in vivo* testene som ble utført, toksisk på reproduksjonsorganene. Gitt i.v. til drektige rotter under organogenesen ga daglige doser på 0,1 og 0,2 mg/kg/dag (0,7 og 1,4 mg/m²/dag) misdannelser og embryotoksisitet uttrykt som implantasjonstap, sein embryonal død og nedsatt fostervekst. Ingen reproduksjonstoksiske effekter ble observert i kaniner. Ingen spesielle effekter er sett hos mødre eller avkom etter intravenøst idarubicinhydroklorid i doser opp til 0,2 mg/kg/dag under peri- og postnatal periode.

En lokal sikkerhetsstudie på hunder viste at ekstravasal injeksjon gir vevsnekrose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktose, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Kontakt med alkaliske oppløsninger bør unngås, da dette kan medfører hurtig nedbryting av idarubicin. Skal ikke blandes med heparin, da dette medfører utfelling. Anbefales ikke å blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

5 mg: 2 år

10 mg: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Ved oppbevaring i romtemperatur skal oppløsningen brukes innen 12 timer, ved oppbevaring i kjøleskap innen 24 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse hetteglass, type I, med grå propper av klorbutylgummi, forseglet med aluminiumshette. Pakning: 5 mg og 10 mg.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning 5 mg, resp. 10 mg oppløses i 5 ml, resp. 10 ml sterilt vann. Den ferdige oppløsningen har pH 5-7. Oppløsningen kan inaktiveres med 1 % natriumhypoklorittoppløsning eller fosfatbuffer (pH > 8).

Håndtering:

- Må ikke komme i kontakt med huden. Bruk beskyttelseshansker! Hvis idarubicinhydroklorid kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal det utsatte området vaskes omhyggelig med såpe og vann.
- Cytostatika bør om mulig tilberedes i avtrekksskap. Operasjonshansker og beskyttelsesfrakk skal anvendes. Finnes det ikke tilgjengelig avtrekk, kompletteres beskyttelsesutrustningen med munnbind og ansiktsmaske eller vernebriller.
- Hver injeksjonssprøyte påsettes en etikett der preparatnavn og mengde angis.
- Hvis luft og overskuddsoppløsning må trykkes ut av sprøyten før injeksjonen, kan dette gjøres mot en steril kompress.
- Avfall som har vært i kontakt med cytostatikakonsentrat skal håndteres i henhold til gjeldende rutiner for risikoavfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-07728 (5 mg)

11-8676 (10 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.04.1992

Dato for siste fornyelse: 21.05.2012

10. OPPDATERINGSDATO

09.01.2023