

24. januar 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Zavedos, pulver til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
8299

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Zavedos

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Idarubicinhydrochlorid 5 mg og 10 mg.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Zavedos, pulver til injektionsvæske, opløsning 5 mg, indeholder 50 mg lactose.

Zavedos, pulver til injektionsvæske, opløsning 10 mg, indeholder 100 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Rød-orange, porøst, frysetørret substans.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Akutte leukæmier.

Børn

Zavedos, i kombination med cytarabin, til førstelinjebehandling hos børn med akut myeloid leukæmi (AML).

4.2 Dosering og administration
Individuel, intravenøs administration.

Voksne:

Under hensyntagen til patientens hæmatologi og kombination med andre cytostatika.

Akut non-lymfatisk leukæmi

Idarubicinhydrochlorid 12 mg/m² i.v. dagligt i 3 dage i kombination med cytarabin.

Alternativt idarubicinhydrochlorid 8 mg/m² dagligt i 5 dage alene eller som kombinationsbehandling.

Akut lymfatisk leukæmi

Idarubicinhydrochlorid 10-12 mg/m² dagligt i 2-3 dage i kombination med andre cytostatika, til relapsbehandling eller behandling af refraktær ALL.

Akut myeloid leukæmi

Kombinationsterapi:

Børn:

Hos børn med akut myeloid leukæmi er den anbefalede dosis af idarubicinhydrochlorid i kombination med cytarabin 10-12 mg/m² i.v. dagligt i 3 dage. Bemærk: Dette er en generel anbefaling, for nøjagtig dosering henvises der til individuelle protokoller.

Administration

Den rekonstituerede opløsning administreres som intravenøs injektion, helst i centralt kateter, over 5-10 minutter, samtidig med infusion af 9 mg/ml natriumchlorid infusionsvæske eller 5% glucoseopløsning. Direkte indsprøjtning anbefales ikke på grund af risiko for ekstravasation, som kan forekomme på trods af blodaspiration til kanylen (se pkt 4.4).

Nedsat lever- eller nyrefunktion:

Idarubicin bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Følgende er kontraindiceret ved anvendelse af idarubicin:

- overfølsomhed over for idarubicin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, andre antracycliner eller antracenedioner.
- svært nedsat leverfunktion.
- svært nedsat nyrefunktion.
- alvorlig kardiomyopati.
- nylig myokardieinfarkt.
- alvorlige arytmier.
- vedvarende knoglemarvssuppression.
- tidligere behandling med maksimale kumulative doser af doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin og/eller andre antracycliner og antracenedioner (se pkt. 4.4).
- Amning skal ophøre under behandling (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt:

Præparatet bør kun anvendes, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling. Dette sikrer en hurtig og effektiv behandling af svære komplikationer i forbindelse med disse lidelser og/eller behandling af disse (f.eks. blødning, fulminante infektioner).

Patienterne skal være kommet sig helt over akutte toksiske symptomer efter tidligere cytostatikabehandling (f.eks. stomatit, neutropeni, trombocytopeni og almene infektioner), før behandling med idarubicin påbegyndes.

Hjertefunktion:

Kardiel toksicitet er en risiko ved antracyclin-behandling. Dette kan manifestere sig som tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. forsinkede) hændelser.

Tidlige (akutte) hændelser:

Tidlig kardiel toksicitet forårsaget af idarubicin består hovedsagligt af sinustakykardi og/eller EKG-ændringer, såsom ikke-specifik ST-T segmentændring. Der er også rapporteret takyarytmi, herunder ventrikulær ekstrasystoli og ventrikulær takykardi, bradykardi og atrioventrikulært blok og grenblok.

Disse hændelser forudsiger sædvanligvis ikke efterfølgende udvikling af forsinket kardiel toksicitet. De er sjældent af klinisk betydning, og giver generelt ikke anledning til afbrydelse af behandlingen.

Sene (forsinkede) hændelser:

Forsinket kardiel toksicitet udvikles sædvanligvis sent i behandlingsforløbet med idarubicin eller inden for 2-3 måneder efter afslutning af behandlingen. Der er også rapporteret sene hændelser adskillige måneder eller år efter afsluttet behandling. Forsinket kardiomyopati manifesterer sig ved nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) og/eller symptomer på kronisk venstresidig hjertheinsufficiens (CHF), såsom dyspnø, lungeødem, perifert ødem, kardiomegali, hepatomegali, oliguri, ascites, pleuraekssudat og galoprytme. Der er også rapporteret subakutte hændelser som perikardit/myokardit.

Livstruende kronisk venstresidig hjertheinsufficiens er den mest alvorlige form for antracyclin-induceret kardiomyopati og repræsenterer den kumulative dosisbegrænsende toksicitet for lægemidlet.

Der er ikke defineret en kumulativ dosisbegrænsning for idarubicinhydrochlorid. Imidlertid er der set idarubicin-relateret kardiomyopati hos 5 % af de patienter, som blev behandlet med kumulative i.v.-doser på 150 - 290 mg/m². De tilgængelige data for patienter, der er behandlet med oral idarubicin i kumulative doser på i alt op til 400 mg/m² antyder, at der er en lille mulighed for kardiotoksicitet.

Hjertefunktionen skal vurderes inden behandlingsstart og skal monitoreres nøje under behandlingen med idarubicin.

Risikoen for udvikling af hjertheinsufficiens kan nedsættes ved regelmæssig monitorering af venstre ventrikels uddrivningsfraktion under behandlingsforløbet. Ved første tegn på nedsat hjertefunktion skal behandlingen omgående afbrydes.

De mest specifikke metoder til gentagen vurdering af hjertefunktionen (evaluering af LVEF) omfatter angiokardioscintigrafi (MUGA) eller ekkokardiografi. Det anbefales at vurdere hjertefunktionen ved hjælp af EKG og enten MUGA eller ekkokardiografi inden behandlingen påbegyndes, især hos patienter med risikofaktorer for øget kardiotoksicitet. Gentagne MUGA eller ekkokardiografiske bestemmelser af LVEF bør udføres især ved behandling med høje, kumulative antracyclin doser. Samme teknik bør anvendes under hele opfølgningen.

Risikofaktorer for kardiotoxicitet omfatter aktiv eller latent kardiovaskulær sygdom, tidligere eller samtidig mediastinal/perikardiel strålebehandling, tidligere behandling med andre antracycliner eller antracenedioner samt samtidig brug af lægemidler med hæmmende virkning på hjertekontraktiliteten eller kardiotoxiske lægemidler (f.eks. trastuzumab). Antracycliner herunder idarubicin bør ikke administreres i kombination med andre kardiotoxiske lægemidler, medmindre patientens hjertefunktion monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5). Patienter, som bliver behandlet med antracycliner efter afsluttet behandling med andre kardiotoxiske lægemidler, især dem med lang halveringstid, herunder trastuzumab, kan også have forøget risiko for udvikling af kardiotoxicitet. Den rapporterede halveringstid for trastuzumab er variabel. Stoffet kan forblive i kredsløbet i op til 7 måneder. Derfor bør antracyclin-baseret terapi undgås op til 7 måneder efter ophør med behandling med trastuzumab, hvis muligt. Hvis dette ikke er muligt, anbefales det at monitorere hjertefunktionen omhyggeligt.

Hjertefunktionen skal monitoreres omhyggeligt hos patienter, som får høje kumulative doser og hos patienter med risikofaktorer. Kardiotoxicitet pga. idarubicin kan dog opstå ved lavere kumulative doser med eller uden tilstedeværelse af risikofaktorer.

Hos spædbørn og børn kan der forekomme en større modtagelighed for antracyclin-induceret kardiotoxicitet, og hjertefunktionen bør derfor vurderes over en længere periode.

Toksiciteten af idarubicin og andre antracycliner eller antracenedioner er muligvis additiv.

Hæmatologisk toksicitet:

Idarubicin er en potent hæmmer af knoglemarven. Alle patienter, som får terapeutiske doser af idarubicin, får alvorlig knoglemarvssuppression. Før og under behandlingscyklus med idarubicin bør blodbilledet monitoreres, inklusive differentialtælling af hvide blodlegemer.

Leukopeni og granulocytopeni (neutropeni) er de hyppigste dosisbegrænsende faktorer. Leukopeni og neutropeni er sædvanligvis alvorlig. Desuden kan der ses også trombocytopeni og anæmi. Antallet af neutrofile granulocytter og trombocytter når nadir 10-14 dage efter behandlingen, men normaliseres i de fleste tilfælde i løbet af den tredje uge. De kliniske konsekvenser af alvorlig knoglemarvssuppression omfatter feber, infektioner, sepsis/septikæmi, septisk shock, hæmorrhagi, hypoxi eller dødsfald.

Sekundær leukæmi:

Sekundær leukæmi, med eller uden præleukæmisk fase, er rapporteret hos patienter behandlet med antracycliner, herunder idarubicin. Sekundær leukæmi er mere almindelig, når antracycliner gives i kombination med andre antineoplastiske midler med skadelig virkning på DNA, når patienterne er blevet kraftigt præmedicineret med cytostatika, eller ved dosiseskalering af antracyclin. Disse typer leukæmi kan have en latenstid på 1-3 år.

Gastrointestinal påvirkning:

Opkastning kan forekomme under behandling med idarubicin. Mucositis (oftest stomatitis, sjældnere øsofagitis) forekommer generelt hurtigt efter administration af idarubicin og kan i alvorlige tilfælde udvikles til ulceration af slimhinden i løbet af få dage. De fleste patienter oplever bedring i 3. behandlingsuge.

Der er lejlighedsvis set episoder med alvorlige gastrointestinale bivirkninger (som perforering eller blødning) hos patienter, der får oral idarubicin. Disse patienter havde akut leukæmi eller har haft andre patologier i anamnesen eller har fået medicin, som er kendt for at give

gastrointestinale komplikationer. Hos patienter med aktiv gastrointestinal sygdom, som har en øget risiko for blødning og/eller perforering, må lægen overveje fordelene af oral idarubicin mod risikoen.

Lever og/eller nyrefunktion:

Nedsat lever- eller nyrefunktion kan påvirke omsætningen af idarubicin. Lever- og nyrefunktionen skal derfor vurderes ved laboratorieundersøgelser (bilirubin og creatinin) før og under behandlingen. I de forskellige kliniske fase III-forsøg var behandling med idarubicin kontraindiceret, hvis bilirubin og/eller serumkreatininniveauerne oversteg 2,0 mg %. For andre anthracycliner anvendes generelt en 50 % dosisreduktion, hvis bilirubinniveauerne er i et område mellem 1,2-2,0 mg %.

Reaktioner på injektionsstedet:

Injektion i små blodkar eller gentagne injektioner i samme vene kan føre til flebosklerose. Ved at følge den anbefalede administrationsprocedure kan risikoen for fleblit/tromboflebit minimeres på injektionsstedet.

Ekstravasation:

Ekstravasation af idarubicin ved injektion kan forårsage lokal smerte, alvorlig vævsbeskadigelse (blæredannelse, alvorlig cellulit og nekrose). Ved tegn eller symptomer på ekstravasation under intravenøs administration af idarubicin skal infusionen omgående stoppes.

Dexrazoxan kan anvendes til at undgå eller nedsætte vævsbeskadigelse ved ekstravasation.

Tumorlysesyndrom:

Idarubicin kan inducere hyperurikæmi pga. den omfattende purin-katabolisme som følge af kraftigt henfald af neoplastiske celler (tumorlysesyndrom). Serumcarbamid, kalium, calcium, urat, fosfat og creatinin bør bestemmes efter initialbehandling.

Tumorlysesyndrom kan minimeres ved væsketilførsel, alkalisering af urin og profylaktisk behandling med allopurinol.

Immunsupprimerende virkning/øget modtagelighed for infektioner:

Administration af levende eller svækkede vacciner (f.eks. gul feber) til patienter, der er immunkompromitterede pga. cytostatika, herunder idarubicin, kan medføre alvorlige eller fatale infektioner. Patienter, der bliver behandlet med idarubicin, bør ikke vaccineres med levende vaccine. Inaktiverede vacciner kan anvendes, men patientens immunrespons på denne type vaccine kan være nedsat.

Reproduktion

Idarubicin kan være genotoksisk. Både mænd og kvinder, der er i behandling med idarubicin, tilrådes at anvende sikker kontrception under behandlingen og i en periode efter behandlingen. Hvis det er relevant og tilgængeligt, bør mænd, behandlet med idarubicinhydrochlorid, informeres om at søge rådgivning om opbevaring af sæd på grund af irreversibel infertilitet forårsaget af behandling (se pkt. 4.6). Patienter, der ønsker at få børn efter endt behandling, bør rådgives om at diskutere dette med en specialist først.

Andet

Som ved andre cytostatika er der set enkelte tilfælde af tromboflebit og tromboemboli, herunder lungeemboli ved brug af idarubicin.

Patienterne bør oplyses om rødfarvning af urin 1-2 dage efter administration.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Idarubicin er en potent knoglemarvshæmmer, og kombinationsbehandling med andre cytostatika med tilsvarende virkning kan forvente at inducere additiv knoglemarvshæmmende effekt (se pkt. 4.4). Samtidig behandling med idarubicin og andre potentielle kardiotoxiske stoffer, såvel som samtidig behandling med andre kardioaktive lægemidler (f.eks. calciumantagonister) kræver monitorering af hjertefunktionen under hele behandlingen.

Lægemidler der påvirker nyre- eller leverfunktionen:

Samtidig anvendelse af lægemidler der påvirker nyre- eller leverfunktionen, kan påvirke idarubicins metabolisme eller farmakokinetik og derved effekten og/eller toksiciteten af idarubicin (se pkt. 4.4). Der kan opstå additiv knoglemarvshæmning, hvis der gives strålebehandling samtidig eller inden for 2-3 uger før behandling med idarubicin.

Administration af levende eller svækkede vacciner (f.eks. gul feber) anbefales ikke på grund af risiko for alvorlige eller fatale infektioner. Risikoen er øget hos patienter der allerede er immunkompromitterede på grund af deres underliggende sygdom. Inaktiverede vacciner kan anvendes, hvis det er muligt.

Ved kombination af orale antikoagulantia og kemoterapi anbefales hyppigere INR-monitorering, da risikoen for interaktion ikke kan udelukkes.

Ciclosporin A: Samtidig administration af ciclosporin A og idarubicin øgede signifikant idarubicin AUC (1,78 gange) og idarubicinol (2,46 gange) hos patienter med akut leukæmi. Den kliniske betydning af dette er uklar og dosisjustering kan være nødvendig hos visse patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Der er begrænsede data om anvendelse af idarubicin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Idarubicin må ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret. Patienten bør underrettes om den potentielle risiko for fostret.

Kvinder i den fertile alder/kvinder og mænds kontraception

Kvinder i den fertile alder skal rådgives om ikke at blive gravide under behandling, og de skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 6,5 måneder efter sidste dosis. Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådgives om at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3,5 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke om idarubicin eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Da andre antracycliner udskilles i modermælk, og på grund af idarubicins potentielle alvorlige bivirkninger hos det ammede barn bør mødre ikke amme under behandlingen og i mindst 14 dage efter sidste dosis.

Fertilitet

Idarubicin kan inducere kromosomal ødelæggelse i humane spermatozoer. Mænd i behandling med idarubicin skal anvende sikker kontraception mindst 3,5 måned efter sidste

dosis (se pkt. 4.4). Både kvinder og mænd bør søge genetisk rådgivning før behandlingen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Zavedos kan på grund af bivirkninger (kvalme og opkastning) muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter følgende hyppigheder:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data).

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	infektioner
Ikke almindelig	sepsis, septikæmi
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	
Ikke almindelig	sekundær leukæmi (akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom)
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	trombocytopeni, svær leukopeni og neutropeni, anæmi
Ikke kendt	pancytopeni
Immunsystemet	
Meget sjælden	anafylaksi
Det endokrine system	
Meget almindelig	appetitløshed
Ikke almindelig	dehydrering
Metabolisme og ernæring	
Ikke almindelig	hyperurikæmi
Ikke kendt	tumorlysesyndrom
Nervesystemet	
Sjælden	cerebral blødning
Hjerte	
Almindelig	kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, bradykardi, sinus takykardi, takyarytmi, asymptomatisk reduktion i venstre ventrikels uddrivningsfraktion,

	cardiomyopati (se pkt. 4.4 for symptomer)
Ikke almindelig	myokardieinfarkt, ekg abnormaliteter (non-specifikke ST-segmentændringer)
Meget sjælden	pericarditis, myocarditis, atrioventrikulært blok og grenblok
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	hæmoragi, lokal flebit, tromboflebit
Ikke almindelig	shock
Meget sjælden	tromboembolisme, rødmen
Mave-tarmkanalen	
Meget almindelig	kvalme, opkastning, mucositis/stomatitis, diarré, mavesmerter eller brændende fornemmelse
Almindelig	gastrointestinal blødning, mavepine
Ikke almindelig	øsofagitis, colitis (herunder svær enterocolitis / neutropenisk enterocolitis med perforation)
Meget sjælden	ventrikulerosion og -ulceration
Lever og galdeveje	
Almindelig	stigning i leverenzymmer og bilirubin
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	alopeci
Almindelig	udslæt, kløe, overfølsomhed af strålebehandlet hud (radiation recall reaction)
Ikke almindelig	urticaria, hyperpigmentering af hud og negle, cellulitis (dette kan være alvorligt), vævsnekrose
Meget sjælden	akral erytem
Ikke kendt	lokal reaktion
Nyrer og urinveje	
Meget almindelig	rødfarvning af urin i 1-2 dage efter administration.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	feber, hovedpine, kulderystelser

Hæmatopoietisk system

Den alvorligste bivirkning ved behandling med idarubicin er udtalt knoglemarvsdepression. Dette er dog nødvendigt for eradikation af leukæmiske celler (se pkt. 4.4).

Antallet af leukocytter og trombocytter når nadir 10-14 dage efter administration af idarubicinhydrochlorid. Antallet af celler vender i de fleste tilfælde tilbage til normale niveauer i løbet af den tredje uge. Under fasen med alvorlig knoglemarvssuppression er der rapporteret om dødsfald i forbindelse med infektioner og/eller hæmoragi.

De kliniske konsekvenser af knoglemarvssuppression kan være feber, infektioner, sepsis, septisk shock, hæmoragi, og vævs hypoxi, som kan føre til dødsfald. Hvis der opstår febril neutropeni anbefales behandling med intravenøst antibiotika.

Kardiotoksicitet

Livstruende hjertesvigt er den alvorligste form for anthracyclin-induceret kardiomyopati og repræsenterer kumulativ dosis-begrænsende lægemiddeltoksicitet (se pkt. 4.4).

Mave-tarmkanalen

Stomatitis og i alvorlige tilfælde sår på slimhinden, dehydrering på grund af kraftig opkastning og diarré, risiko for perforation af colon etc.

Administrationsstedet

Flebitis/tromboflebitis og forebyggelse er diskuteret i pkt. 4.2, utilsigtet paravenøse infiltrater kan give smerte, alvorlig cellulitis og vævsnekrose.

Andre bivirkninger: hyperurikæmi

Forebyggelse af symptomer ved hydrering, alkalisering af urin og allopurinolprofylakse kan minimere potentielle komplikationer af tumorlysesyndrom.

Pædiatrisk population

Bivirkningerne hos børn og voksne er de samme, men hos børn ses en større risiko for anthracyclin-induceret kardiotoksicitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:

Høje doser af idarubicin kan forårsage akut myokardietoksicitet inden for 24 timer og alvorlig knoglemarvshæmning i løbet af 1-2 uger. Der er set forsinket hjertesvigt op til flere måneder efter en overdosis (se pkt 4.4 og 4.8).

Behandling:

Symptomatisk.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, anthracycliner og beslægtede stoffer, ATC-kode: L 01 DB 06.

Idarubicin er et cytotoxisk antibiotikum og et DNA-interkalerende antracyclin, som interagerer med enzymet topoisomerase II og derigennem hindrer nukleinsyresyntesen. Idarubicin er mere lipofilt end doxorubicin og daunorubicin, hvilket medfører en højere cellulær optagelse. Der er observeret en lavere grad af krydsresistens sammenlignet med doxorubicin og daunorubicin i in vitro studier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Voksne

Efter oral administration af idarubicin 10-60 mg/m² absorberes idarubicin hurtigt med maksimal plasmakoncentration på 4-12,65 ng/ml 1-4 timer efter administration. Halveringstiden er 12,7 ± 6,0 timer (middel±SD). Efter intravenøs administration af idarubicin er halveringstiden 13,9±5,9 timer (middel±SD) svarende til den, der blev observeret ved oral administration.

Efter i.v. administration bindes stoffet hurtigt i vævene.

Den aktive hovedmetabolit, idarubicinol har en halveringstid på 41-69 timer. Idarubicin udskilles gennem nyrerne og med galden, hovedsagelig som idarubicinol.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske målinger hos 7 pædiatriske patienter, der blev behandlet med intravenøs idarubicin i doser på 15-40 mg/m² i 3 dage, viste en median halveringstid på 8,5 timer (interval: 3,6-26,4 timer) for idarubicin. Den aktive metabolit idarubicinol blev akkumuleret under de 3 dages behandling og udviste en median halveringstid på 43,7 timer (interval: 27,8 -131 timer). I et andet studie, hvor 15 pædiatriske patienter blev behandlet med oral idarubicin i doser på 30-50 mg/m² i 3 dage, var idarubicins maksimale plasmakoncentration 10,6 ng/ml (interval: 2,7-16,7 ng/ml ved en dosis på 40 mg/m²). Median halveringstid af idarubicin var 9,2 timer (interval: 6,4-25,5 timer). Der sås signifikant akkumulering af idarubicinol i 3-dages behandlingsperioden. Den observerede halveringstid, efter i.v. administration hos pædiatriske patienter, svarer til den for oral administration.

Da idarubicin C_{max} efter oral administration er den samme hos børn og voksne, tyder det på, at der ikke er forskel på absorptionskinetik hos børn og voksne.

Efter både oral og intravenøs administration er idarubicins halveringstid forskellig hos børn og voksne:

Totalclearance på 30-107,9 l/time/m² hos voksne er højere end totalclearance på 18-33 l/time/m² hos pædiatrisk population. Selvom idarubicin har et meget stort fordelingsvolumen, som tyder på stor vævsbinding, kan den kortere halveringstid og lavere totalclearance ikke udelukkende forklare det tilsyneladende mindre distributionsvolumen hos børn sammenlignet med voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som andre antracycliner er idarubicin mutagent, embryotoxisk, teratogent og potentielt karcinogent. Målorganerne for toksiciteten er blod- og lymfesystemet, det immunolo-

giske system, det gastrointestinale system, hjerte, lever, nyrer og testikler.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactose.

6.2 Uforligeligheder

Zavados må ikke blandes med alkaliske opløsninger, da dette kan medføre nedbrydning af idarubicin. Zavedos bør heller ikke blandes med heparin, da dette medfører udfældning. Det kan ikke anbefales at blande den brugsfærdige injektionsvæske med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Pulver til injektionsvæske: 3 år.

Brugsfærdig injektionsvæske: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 3 dage ved 20-25°C og 7 dage ved 2-8°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 12 timer ved 20-25°C eller 24 timer ved 2-8°C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til injektionsvæske: Ingen.

Brugsfærdig injektionsvæske: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 3 dage ved 20-25°C og 7 dage ved 2-8°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 12 timer ved 20-25°C eller 24 timer ved 2-8°C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 mg: Farveløst 10 ml hætteglas forsynet med en chlorobutyl-gummiprop med en påsat polypropylenplade, der er forseglet med aluminiumhætte (snap-cap).

10 mg: Farveløst 26 ml hætteglas forsynet med en chlorobutyl-gummiprop med en påsat polypropylenplade, der er forseglet med aluminiumhætte (snap-cap).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges. Der henvises endvidere til den tekniske vejledning.

1 hætteglas indeholder 5 mg eller 10 mg idarubicinhydrochlorid. Efter opløsning i henholdsvis 5 ml eller 10 ml sterilt vand opnås injektionsvæske indeholdende 1 mg/ml. Den brugsfærdige injektionsvæske er en klar rød-orange opløsning.

Forberedelser og forsigtighedsregler:

- Idarubicin må kun håndteres af personer, som er trænet i håndtering af cytostatika.
- Idarubicin bør ikke håndteres af gravide.
- Idarubicin bør tilberedes i en LAF-bænk (med vertikal luftstrøm).
- Bordet beskyttes med et plastbehandlet, absorberende papir til engangsbrug.
- Beskyttelseshandsker og overtrækstøj bør anvendes. Såfremt LAF-bænk ikke findes, suppleres med næsemundbind, ansigtsskærm og beskyttelsesbriller.

- Eventuel luft og overskudsvæske i sprøjten kan forsigtigt sprøjtes ud i et sterilt kompres inden injektion.
- Ved stænk og lækage skylles med 1 % natriumhypochloritopløsning eller med en fosfatbuffer (pH >8) for at affarve opløsningen. Alle rengøringsmaterialer, som har været i kontakt med pulver eller injektionsvæske, skal håndteres som risikoaffald (se Destruktion).
- Kommer pulver eller injektionsvæske i kontakt med huden, vaskes grundigt med sæbe og vand. Idarubicin er stærkt vævstoksisk og kan give skader på ubeskyttet hud.
- Kommer opløsningen i øjnene, skylles med vand eller steril natriumchloridopløsning, hvorefter øjenlæge kontaktes.
- Vask altid hænder når beskyttelseshandskerne er taget af.

Destruktion:

Alt udstyr, som har været i kontakt med injektionsvæsken (beskyttelseshandsker, ampuller og lignende), håndteres som risikoaffald og bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

5 mg: 13548
10 mg: 13549

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. november 1990

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

24. januar 2023