

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zavedos 1 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Ídarúbisínhýdróklóríð 1 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, rauð-appelsínugul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brátt beinmergsfrumuhvítblæði (AML).

Börn

Zavedos ásamt cytarabíni er ætlað til fyrstu meðferðar barna með brátt beinmergsfrumuhvítblæði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar eru einstaklingsbundnir. Gefið í bláæð.

Fullorðnir:

Við skömmtn lyfsins verður að taka tillit til ástands blóðmyndar hjá sjúklingi og skammta annarra frumudrepani lyfja ef þau eru gefin samhliða.

Brátt hvítblæði sem er ekki eitilfrumuhvítblæði

12 mg/m² af ídarúbisínhýdróklóríði í bláæð á sólarhring í 3 daga samhliða cytarabíni. Einnig má gefa 8 mg/m² af ídarúbisínhýdróklóríði á sólarhring í 5 daga, eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum.

Brátt eitilfrumuhvítblæði

10-12 mg/m² á sólarhring í 2-3 daga samhliða öðrum æxlisemjandi lyfjum sem meðferð ef sjúkdómurinn tekur sig upp aftur eða til meðferðar á bráðu eitilfrumuhvítblæði sem ekki hefur svarað meðferð.

Brátt beinmergsfrumuhvítblæði

Samsett meðferð

Börn:

Handa börnum með brátt beinmergsfrumuhvítblæði er ráðlagður skammtur af ídarúbisínhýdróklóríði í samsetningu með cytarabíni 10-12 mg/m² í æð á sólarhring í 3 daga. Athugið: Þetta eru almennar ráðleggingar, vísað er til einstakra meðferðaráætlana varðandi nákvæmar skammtaráðleggingar.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi:

Ekki skal nota ídarúbisín handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Lyfjagjöf

Zavedos skal gefa sem inndælingu í bláæð, helst í miðlægum hollegg, á 5-10 mínútum um slöngu, samhliða innrennsli 9 mg/ml natríumklóríðinnrennslislausnar eða 5% glúkósalausnar. Bein inndæling (direct push injection) er ekki ráðlögð vegna hættu á að lyfið berist út úr æð en það getur gerst jafnvel þótt blóð hafi verið dregið upp í holnálina eftir ástungu (sjá kafla 4.4).

Stungulyf, lausn skal annaðhvort þynna með 9 mg/ml natríumklóríðlausn eða 5% glúkósulausn. Þynnta lausn á að nota tafarlaust eftir blöndun og á innrennsli að vera lokið í síðasta lagi 24 klukkustundum eftir blöndun.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota ídarúbisín ef eftirfarandi er til staðar:

- ofnæmi fyrir ídarúbisíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, öðrum antrasýklínnum eða antrasendíónum.
- alvarlega skert lifrarstarfsemi.
- alvarlega skert nýrnastarfsemi.
- alvarlegur hjartavöðvakvilli.
- nýlegt hjartadrep.
- alvarlegar hjartsláttartruflanir.
- langvarandi beinmergsbæling.
- fyrri meðhöndlun með uppsöfnuðum hámarksskammti af doxórúbisíni, daunórúbisíni, epirúbicíni, ídarúbisíni og/eða öðrum antrasýklínnum og antrasendíónum (sjá kafla 4.4).
- hætta skal brjóstgjöf meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt:

Lyfið má aðeins nota þegar meðferð er stjórnad af læknum með sérþekkingu á illkynja sjúkdómum og meðferð þeirra. Slíkt tryggir hraða og árangursríka meðferð við alvarlegum fylgikvillum í tengslum við þessa sjúkdóma og/eða meðferðar þeirra (t.d. blæðingar, svæsnar sýkingar).

Áður en meðferð með ídarúbisíni hefst er nauðsynlegt að sjúklingurinn sé búinn að jafna sig eftir bráð eiturverkunareinkennum fyrri frumueyðandi meðferðar (t.d. munnbólgu, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og almennar sýkingar).

Hjartastarfsemi:

Hætta er á eiturverkunum á hjarta við meðferð með antracyklínnum. Eiturverkanirnar geta komið fram sem snemmkomin (þ.e.a.s. bráð) eða síðkomin (þ.e.a.s. seinkuð) tilvik.

Snemmkomin (bráð) tilvik:

Snemmkomnar eiturverkanir ídarúbisíns á hjarta eru einkum gúlshraðtaktur (sinus tachycardia) og/eða breytingar á hjartalínuriti, s.s. ósértækar breytingar á ST-T bylgju. Einnig hefur verið greint frá hraðtaktsóreglu, þ.á m. aukaslögum frá sleglum (premature ventricular contraction), sleglahraðtakti, hægtakti, sem og gáttasleglarofi og greinrofi.

Þessi tilvik hafa venjulega ekki forspárgildi um þróun síðkominna eiturverkana á hjarta. Þau hafa sjaldnast klínískt mikilvægi og eru venjulega ekki talin ástæða til að meðferð sé hætt.

Síðkomin (seinkuð) tilvik:

Síðkomnar eiturverkanir á hjarta koma venjulega seint fram í meðferðarferlinu með ídarúbisíni eða innan við 2-3 mánuðum eftir að meðferð lýkur. Einnig hefur verið greint frá tilvikum eftir allmarga mánuði eða árum eftir að meðferð er hætt.

Síðkominn hjartavöðvakvilli (delayed cardiomyopathy) einkennist af skertu útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction) og/eða vísbendingum eða einkennum langvinnrar vinstri hjartabilunar, s.s. mæði, lungnabjúg, bjúg á útlimum, hjartastækkun, lifrarstækkun, þvagþurrð, vökva í

kviðarholi, fleiðruvökva (pleural effusion) og valhoppstakti (gallop rythm). Einnig hefur verið greint frá meðalbráðum tilfellum s.s. gollurshússbólgu/hjartavöðvabólga. Lífshættuleg langvinn vinstri hjartabilun er alvarlegasti hjartavöðvakvillinn sem antracyklín getur valdið og er hún dæmi um eiturverkun lyfsins vegna uppsafnaðra skammta.

Uppsöfnuð skammtatakmörkun fyrir ídarúbisínhydróklóríð hefur ekki verið skilgreind. Hins vegar hefur verið greint frá ídarúbisín-tengdum hjartavöðvakvilla hjá 5% sjúklinga, sem voru meðhöndlaðir með skömmtum sem alls voru 150 – 290 mg/m² í bláæð. Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga, sem eru á meðferð með ídarúbisíni til inntöku í uppsöfnuðum skömmtum sem eru allt að 400 mg/m², benda til að möguleikar á eiturverkunum á hjarta séu litlir.

Leggja þarf mat á hjartastarfsemi áður en meðferð með ídarúbisíni hefst og hafa þarf nákvæmt eftirlit með starfseminni meðan á meðferð stendur.

Minnka má líkurnar á hjartabilun með reglubundnu eftirliti með útfallsbroti vinstri slegils meðan á meðferð stendur. Hætta skal meðferð samstundis við fyrstu einkenni skertrar hjartastarfsemi.

Sértækustu aðferðirnar til að fylgjast með hjartastarfsemi (mat á útfallsbroti vinstri slegils) eru ísótópaskimun (MUGA-æðamyndataka) eða hjartaómskoðun. Mælt er með því að lagt sé mat á hjartastarfsemi með hjartalínuriti og annaðhvort með ísótópaskimun eða hjartaómskoðun áður en meðferð hefst, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir auknum eiturverkunum á hjarta. Endurtaka á ísótópaskimun eða hjartaómskoðun til að ákvarða útfallsbrot vinstri slegils, einkum þegar um er að ræða meðferð með stórum uppsöfnuðum antracyklínskömmtum. Nota skal sömu tækni allan þann tíma sem eftirlitið ferð fram.

Áhættuþættir fyrir eiturverkun á hjarta eru meðal annars virkur eða dulinn hjarta- og æðasjúkdómur, fyrri eða samhliða geislameðferð á miðmætis- (mediastinal)/gollurshússvæði, fyrri meðferð með öðrum antracyklínum eða antrasendíónum og samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta haft hamlandi verkun á samdráttarkraft hjartans eða eiturverkun á hjartað (t.d. trastuzumab). Ekki skal gefa antracyklín, þ.á m. ídarúbisín, samhliða öðrum lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta nema fylgst sé náið með hjartastarfsemi sjúklingsins (sjá kafla 4.5). Hjá sjúklingum, sem fá meðferð með öðrum antracyklínum eftir að hafa hætt meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta, einkum lyfjum með langan helmingunartíma, þ.á m. trastuzumabi, getur hætta á eiturverkun á hjarta einnig aukist. Helmingunartími trastuzumabs er breytilegur. Trastuzumab getur verið í blóðrásinni í allt að 7 mánuði. Því skal forðast eins og mögulegt er að veita meðferð með antracyklínum í allt að 7 mánuði eftir að meðferð með trastuzumabi er hætt. Ef þetta er ekki hægt er ráðlagt að fylgjast náið með hjartastarfsemi.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem fá stóra uppsafnaða skammta og sjúklingum með áhættuþætti. Eiturverkanir á hjarta vegna ídarúbisíns geta þó einnig komið fram við minni uppsafnaða skammta, með eða án fyrirliggjandi áhættuþátta.

Ungabörn og börn geta verið móttækilegri fyrir eiturverkunum á hjarta af völdum antracyklína og því skal fylgjast með hjartastarfsemi lengur.

Eiturverkanir ídarúbisíns og annarra antracyklína eða antrasendíóna eru hugsanlega samleggjandi (additive).

Eiturverkanir á blóðmynd:

Ídarúbisín hefur öflug mergbælandi áhrif. Alvarleg beinmergsbæling kemur fram hjá öllum sjúklingum sem fá ráðlagða meðferðarskammta af ídarúbisíni. Áður en meðferð hefst og meðan á hverri meðferðarlotu með ídarúbisíni stendur skal fylgjast vel með blóðmynd, þ.á m. með deilitalningu hvítra blóðkorna.

Hvítfrumnafæð og kyrningafæð (daufkyrningafæð) eru þeir þættir sem oftast takmarka skammta lyfsins. Hvítfrumnafæð og daufkyrningafæð eru venjulega alvarlegar. Einnig hefur verið greint frá blóðflagnafæð og blóðleysi. Fjöldi hvítfrumna og daufkyrninga eru í lágmarki 10-14 dögum eftir meðferð, en er í flestum tilfellum aftur orðinn eðlilegur í þriðju viku. Klínískar afleiðingar alvarlegrar

beinmergsbælingar geta verið hiti, sýkingar, sýklasótt (sepsis/septicemia), sýklasóttarlost, blæðingar, súrefnisskortur í vefjum eða dauðsfall.

Fylgihvítblæði (secondary leukemia):

Greint hefur verið frá fylgihvítblæði, með eða án undangengins hvítblæðis (preleukemic phase), hjá sjúklingum í antracyklínmeðferð, þ.m.t. ídarúbisíni. Fylgihvítblæði er algengara þegar antracyklín eru gefin samhliða öðrum frumueyðandi lyfjum sem hafa skaðleg áhrif á DNA þegar sjúklingurinn hefur fengið kröftuga lyfjaforgjöf með frumueyðandi lyfjum eða við skammtaaukningu antracyklíns. Eitt til þrjú ár geta liðið þar til þessar gerðir hvítblæðis koma fram.

Áhrif á meltingarfæri:

Uppköst geta komið fram meðan á ídarúbisínmeðferð stendur. Slímþolga (oftast munnþolga, sjaldnar vélindabólga) koma yfirleitt fljótt fram eftir gjöf ídarúbisíns og geta í alvarlegum tilfellum leitt til sáramyndunar í slímhúðinni á nokkrum dögum. Flestir sjúklingar finna fyrir bata í þriðju viku meðferðar.

Öðru hverju koma fram tilfelli alvarlegra aukaverkana á meltingarfæri (svo sem götun eða blæðingar) hjá sjúklingum sem fá ídarúbisín til inntöku. Þessir sjúklingar voru með brátt hvítblæði eða voru með sögu um önnur mein eða höfðu fengið lyf sem vitað er að valda fylgikvillum í meltingarfærum. Hjá sjúklingum með virkan sjúkdóm í meltingarfærum, sem eru í aukinni hættu á blæðingu og/eða rofi, þarf lækningu að veita áhættu á móti ávinningi af ídarúbisíni til inntöku.

Lifrar- og/eða nýrnastarfsemi:

Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi getur haft áhrif á umbrot ídarúbisíns. Því skal leggja mat á lifrar- og nýrnastarfsemi með rannsóknum (bíilirúbín og kreatínín), bæði fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur. Í mismunandi III. stigs klínískum rannsóknum var meðferð með ídarúbisíni ekki ráðlögð ef bíilirúbín- og/eða kreatínín gildi í sermi fór yfir 2,0 mg/dl. Varðandi önnur antracyklín er skammtaminnkun almennt 50% ef bíilirúbín gildi eru á milli 1,2-2,0 mg/dl.

Einkenni á stungustað:

Inndæling í litlar bláæðar eða endurteknar inndælingar í sömu bláæð geta leitt til langvinnis bláæðarherslis (phlebosclerosis). Minnka má hættu á bláæðabólgu/segabláæðabólgu á stungustað með því að fylgja ráðlagðri aðferð við inndælingu.

Berist lyf utan æðar (extravasation):

Ef ídarúbisín berst utan æðar við inndælingu í bláæð getur það orsakað staðbundna verki, alvarlegar vefjaskemmdir (blöðrumyndun, alvarlega húðbeðsbólgu) og drep. Verði vart vísbendinga eða einkenna um að lyfið hafi farið utan æðar, þegar ídarúbisín er gefið í bláæð, skal lyfjagjöfinni hætt þegar í stað.

Nota má dexrazoxan til að forðast eða draga úr vefjaskemmdum vegna dreifingar lyfs utan æðar.

Æxlislýsuheilkenni (tumorlysis syndrome):

Ídarúbisín getur valdið blóðþvagsýruhækkun vegna umfangsmikilla púrínefnaskipta sem fylgja kröftugu niðurbroti æxlisfrumna (tumorlysis syndrome). Eftir upphafsmeðferð skal mæla karbamíð, kalíum, kalsíumþvagefni, fosfat og kreatínín í sermi. Halda má æxlislýsuheilkenni í lágmarki með því að gefa vökva, gera þvag baskískt og gefa fyrirbyggjandi meðferð með allopúrínóli.

Ónæmisbælandi verkun/aukinn móttækileiki fyrir sýkingum:

Notkun lifandi- eða veiklaðs bóluefnis (t.d. lifrabólgu) handa sjúklingum sem eru ónæmisbældir vegna æxlishefjandi lyfja, þ.m.t. ídarúbisíns, getur leitt til alvarlegra eða lífshættulegra sýkinga. Ekki skal bólusetja sjúklinga sem fá meðferð með ídarúbisíni með lifandi bóluefni. Nota má óvirk bóluefni en ónæmissvörun sjúklinga fyrir þessari tegund bóluefnis getur verið skert.

Æxlun:

Ídarúbisín getur valdið eitursáhrifum á erfðaefni. Karlkyns og kvenkyns sjúklingum sem fá meðferð með ídarúbisínhydróklóríði er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að henni lýkur. Körlum sem fá meðferð með ídarúbisínhydróklóríði er ráðlagt að leita ráðgjafar um geymslu sæðis vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi af völdum meðferðarinnar,

ef slík úrræði eru viðeigandi og tiltæk (sjá kafla 4.6). Ráðleggja á sjúklingum sem vilja eignast börn að meðferð lokinni að ræða við viðeigandi sérfræðing áður en meðferð hefst.

Annað:

Eins og við á um önnur frumueyðandi lyf hafa komið fram einstaka tilfelli segabláæðabólgu og segareks, þ.á m. lungnasegareks, við notkun ídarúbisíns.

Upplýsa skal sjúklinga um rauðlitun þvags í 1-2 daga eftir gjöf lyfsins.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ídarúbisín hefur öflug beinmergsbælandi áhrif og samhliðameðferð með öðrum frumueyðandi lyfjum getur leitt til samleggjandi beinmergsbælandi verkunar (sjá kafla 4.4). Hafa þarf nákvæmt eftirlit með hjartastarfsemi allan meðferðartímann við samhliða meðferð með ídarúbisíni og öðrum lyfjum sem hugsanlega geta haft eiturverkun á hjarta, og einnig þegar um er að ræða samhliða meðferð með lyfjum sem verka á hjartað (t.d. kalsúmblokkum).

Lyf sem hafa áhrif á nýrna- eða lifrarstarfsemi:

Samhliða meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á nýrna- eða lifrarstarfsemi getur haft áhrif á umbrot eða lyfjahvörf ídarúbisíns og þar með verkun og/eða eiturverkun ídarúbisíns (sjá kafla 4.4). Ef geislameðferð er gefin samhliða eða innan 2-3 vikna fyrir ídarúbisínmeðferð geta komið fram samleggjandi beinmergsbælandi áhrif.

Ekki er mælt með gjöf lifandi eða veiklaðs bóludefnis (t.d. lifrabólgu) vegna hættu á alvarlegum eða banvænum sýkingum. Hættan er meiri hjá sjúklingum sem þegar eru ónæmisbæddir vegna undirliggjandi sjúkdóms. Nota má óvirkjuð bóludefni ef hægt er.

Við samsetningu segavarnarlyfja til inntöku og krabbameinslyfja er mælt með auknu eftirliti á INR (International Normalised Ratio) þar sem ekki er hægt að útiloka milliverkanir.

Cíklósporín A: Við samhliða gjöf cíklósporíns A og ídarúbicíns jókst AUC fyrir ídarúbicín marktækt (1,78 sinnum) og ídarúbicínól (2,46 sinnum) hjá sjúklingum með bráðahvítblæði. Klínískt mikilvægi þessa er óljóst og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hjá einhverjum sjúklingum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ídarúbisíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota ídarúbisín á meðgöngu nema ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Upplýsa skal sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að verða ekki þunguðar og nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ídarúbisíni stendur og í a.m.k. 6,5 mánuði eftir síðasta skammt. Körlum sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skal ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ídarúbisíni stendur og í a.m.k. 3,5 mánuði eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ídarúbisín eða umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólki. Þar sem önnur antrasýklínlyf eru skilin út í brjóstamjólki og þar sem ídarúbisín getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstabörnum er konum ráðlagt að gefa ekki brjóst meðan á meðferð með ídarúbisíni stendur og í a.m.k. 14 daga eftir síðasta skammt af lyfinu.

Frjósemi

Ídarúbisín getur valdið skemmdum á litningum sæðisfrumna hjá körlum. Því skulu karlar sem fá meðferð með ídarúbisíni nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. 3,5 mánuði eftir síðasta skammt (sjá

kafla 4.4). Bæði karlar og konur ættu að leita ráðgjafar um varðveislu frjósemi áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vegna aukaverkana (ógleði og uppköst) getur Zavedos hugsanlega haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru skráðar í eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Sýkingar
Sjaldgæfar	Sýklasótt, blóðsýking
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
Sjaldgæfar	Fylgihvítblæði (brátt kyrningahvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome))
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blóðflagnafæð, alvarleg hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi
Tíðni ekki þekkt	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir	Bráðaofnæmi
Innkirtlar	
Mjög algengar	Lystarleysi
Sjaldgæfar	Vessaþurrð
Efnaskipti og næring	
Sjaldgæfar	Þvagsýrublæði
Tíðni ekki þekkt	Æxlislýsuheilkenni (tumorlyses syndrome)
Taugakerfi	
Mjög sjaldgæfar	Blæðing í heila
Hjarta	
Algengar	Langvinn hjartabilun, hægsláttur, gúlshraðtaktur, hraðtaktsóregla, einkennalaus minnkun útfallsbrots vinstri slegils, hjartavöðvakvilli (sjá kafla 4.4 varðandi einkenni)
Sjaldgæfar	Hjartadrep, óeðlilegt hjartalínurit (þ.e.a.s. ótilgreindar ST-breytingar)
Koma örsjaldan fyrir	Gollurhússbólga, hjartavöðvabólga, gáttasleglarof og greinrof
Æðar	
Algengar	Blæðing, staðbundin bláæðabólga, segabláæðabólga
Sjaldgæfar	Lost

Koma örsjaldan fyrir	Segarek, roði (í húð)
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði, uppköst, slímbólga/munnbólga, niðurgangur, kviðverkir eða sviðatilfinning
Algengar	Blæðing í meltingarvegi, magakveisa
Sjaldgæfar	Vélindabólga, ristilbólga (þ.m.t. alvarleg garna- og ristilbólga/daufkyrninga garna- og ristilbólga með rofi)
Koma örsjaldan fyrir	Fleiður og sáramyndun í maga
Lifur og gall	
Algengar	Hækkuð gildi lifrarensíma og bílirúbíns
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Hármissir
Algengar	Útbrot, kláði, ofurnæmi húðar sem hefur fengið geislameðferð (radiation recall reaction)
Sjaldgæfar	Ofsakláði, litarbreytingar í húð og nöglum, húðbeðsbólga (getur verið lífshættuleg), vefjadrep
Koma örsjaldan fyrir	Húðroði á útlimum
Tíðni ekki þekkt	Staðbundin viðbrögð
Nýru og þvagsfæri	
Mjög algengar	Rauðlitun þvags í 1-2 daga eftir gjöf lyfsins
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Hiti, höfuðverkur, kuldahtrollur

Blóðmyndandi kerfi

Alvarlegasta aukaverkunin við ídarúbisínmeðferð er veruleg beinmergsbæling, sem er þó nauðsynleg við útrýmingu hvítblæðisvaldandi frumna (sjá kafla 4.4).

Fjöldi hvítfrumna og blóðflagna er í lágmarki 10-14 dögum eftir gjöf ídarúbisínshýdróklóríðs. Í flestum tilfellum er fjöldinn aftur orðinn eðlilegur í þriðju viku. Við alvarlega beinmergsbælingu hefur verið greint frá dauðsföllum í tengslum við sýkingar og/eða blæðingar.

Klínískar afleiðingar beinmergsbælingar geta verið hiti, sýkingar, sýklasótt (sepsis), sýklasóttarlost, blæðingar, súrefnisskortur í vefjum sem geta leitt til dauða. Ef vart verður við daufkyrningafæð með hita er ráðlagt að gefa sýklalyf í bláæð.

Eiturverkun á hjarta

Lífshættuleg hjartabilun er alvarlegasti hjartavöðvakvillinn sem antracyklín getur valdið og er dæmi um uppsafnaða skömmtunartakmarkandi eiturverkun (sjá kafla 4.4).

Meltingarfæri

Munnbólga og í alvarlegri tilvikum sár í slímhimnu, vökvaskortur vegna mikilla uppkasta og niðurgangs, hætt á rofi í ristli o.s.frv.

Íkomustaður

Fjallað er um bláæðabólgu/segabláæðabólgu og fyrirbyggjandi aðgerðir í kafla 4.2. Íferð til hliðar við æðar (paravenous) getur valdið sársauka, alvarlegri húðbeðsbólgu og vefjadrepi.

Aðrar aukaverkanir: þvagsýrublæði.

Gefið nægan vökva og haldið þvagi basísku til að koma í veg fyrir einkenni. Fyrirbyggjandi gjöf allopurínóls getur dregið úr hugsanlegum fylgikvillum æxlislýsuheilkennis (tumorlyses syndrome).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum eru þær sömu og hjá fullorðnum, en hætta á eituráhrifum á hjarta af völdum antracyklína er aukin hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni:

Stórir skammtar af ídarúbisíni geta leitt til bráðrar eiturverkunar á hjarta innan 24 klst. og alvarlegrar beinmergsbælingar innan 1-2 vikna. Greint hefur verið frá síðkominni hjartabilun nokkrum mánuðum eftir ofskömmun (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferð:

Við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Frumueyðandi antracyklín og skyld efni. ATC flokkur: L 01 DB 06.

Ídarúbisín er efnasamband sem skýtur sér inn í DNA (intercalating agent). Það milliverkar við tóþóísómerasa II og hefur þannig hamlandi áhrif á nýmyndun kjarnasýra. Ídarúbisín er fitusæknara en doxórúbisín og dánórúbisín sem leiðir til aukinnar upptöku í frumur. *In vitro* rannsóknir hafa leitt í ljós minna krossónæmi (cross-resistance) samanborið við doxórúbisín og dánórúbisín.

5.2 Lyfjahvörf

Fullorðnir

Eftir inntöku 10-60 mg/m² af ídarúbisínhydróklóríði er ídarúbisín frásogað hratt og næst hámarksþéttni í plasma, 4-12,65 ng/ml, 1-4 klukkustundum eftir inntöku. Helmingunartíminn er 12,7 ± 6,0 klukkustundir (meðaltal±SD). Eftir gjöf ídarúbisínhydróklóríðs í bláæð er helmingunartíminn 13,9±5,9 klukkustundir (meðaltal±SD), sambærilegur því sem sást eftir inntöku.

Eftir gjöf lyfsins í bláæð binst lyfið hratt í vefjum. Helmingunartími virka aðalumbrotsefnisins, ídarúbisínóls, er 41-69 klst. Lyfið skilst út um nýru og með galli, einkum sem ídarúbisínól.

Börn

Mælingar á lyfjahvörfum hjá 7 börnum sem fengu ídarúbisínhydróklóríð í bláæð í skömmtum sem námu 15-40 mg/m² í 3 sólarhringa, sýndu að miðgildi helmingunartíma ídarúbisíns er 8,5 klukkustundir (á bilinu 3,6-26,4 klukkustundir). Virka umbrotsefnið ídarúbisínól safnaðist upp á þeim 3 dögum sem meðferðin stóð og var miðgildi helmingunartíma þess 43,7 klukkustundir (á bilinu 27,8 -131 klukkustund). Í annarri rannsókn þar sem 15 börn fengu ídarúbisínhydróklóríð til inntöku í skömmtum sem námu 30-50 mg/m² í 3 sólarhringa var hámarksþéttni ídarúbisíns í plasma 10,6 ng/ml (á bilinu 2,7-16,7 ng/ml við skammta sem námu 40 mg/m²). Miðgildi helmingunartíma ídarúbisíns var 9,2 klukkustundir (á bilinu 6,4-25,5 klukkustundir).

Marktæk uppsöfnun ídarúbisínóls sást á þeim 3 dögum sem meðferðin stóð. Helmingunartíminn eftir gjöf lyfsins í æð hjá börnum var sambærilegur því sem sást eftir inntöku þess.

Þar sem C_{max} fyrir ídarúbisín eftir inntöku er sambærilegt hjá börnum og fullorðnum bendir það til þess að ekki sé munur á frásogi lyfsins hjá börnum og fullorðnum.

Helmingunartími ídarúbisíns er mismunandi hjá börnum og fullorðnum, bæði eftir inntöku lyfsins og gjöf þess í æð:

Heildarúthreinsun sem nemur 30-107,9 l/klukkustund/m² hjá fullorðnum er meiri en heildarúthreinsun sem nemur 18-33 l/klukkustund/m² hjá börnum. Þó dreifingarrúmmál ídarúbisíns sé mjög stórt, sem bendir til mikillar bindingar í vefjum, geta skemmri helmingunartími og minni heildarúthreinsun ekki útskýrt að öllu leyti að dreifingarrúmmál virðist minna hjá börnum en fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eins og á við um önnur antracyklín hefur ídarúbisín stökkbreytandi verkun, eiturverkanir á fóstur, vansköpunarmyndandi verkun og hugsanlega krabbameinsvaldandi verkun. Markklíffæri fyrir eiturverkun eru blóð og eitlar, ónæmiskerfið, meltingarfæri, hjarta, lifur, nýru og eistu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glýceról, sæft vatn, saltsýra (til að stilla pH).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda Zavedos við basískar lausnir þar sem blöndunin getur leitt til niðurbrots ídarúbisíns. Ekki má blanda Zavedos við heparín vegna hættu á útfellingu. Ekki er ráðlagt að blanda stungulyfinu við önnur lyf.

Zavedos skal þynna með 9 mg/ml natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Út frá örveirufraeðilegu sjónarmiði skal nota fullbúna lausn samstundis. Ef ekki notað samstundis eru geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og má ekki geyma lausnina lengur en í 24 klst. við 2-8°C, nema blöndunin fari fram við staðlaðar og vottaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2-8°C).

Geymið í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust pólýprópýlen hettuglas, lokað með brómóbútýl-gúmmítappa með annaðhvort teflon eða FluroTec Plus, innsiglað með álhettu með afrífanlegu loki (flip-off).

Hettuglas: 1×5 ml, 1×10 ml og 1×20 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja skal stöðluðum vinnureglum um meðhöndlun frumueyðandi lyfja. Vísað er í tæknilega leiðbeininga.

Undirbúningur og varúðarráðstafanir:

- Ídarúbisín skal aðeins meðhöndlað af einstaklingum sem eru þjálfaðir í meðhöndlun frumueyðandi lyfja.
- Þungaðar konur mega ekki meðhöndla ídarúbisín.
- Undirbúa skal ídarúbisín í LAF-bekk (með lagskiptu loftflæði).

- Hlífa skal borði með plastklæddum, rakadrægum, einnota pappír.
- Nota skal hlífðarhanska og slopp. Ef LAF-bekkur er ekki til staðar skal nota hlífðargrímu yfir nef og munn, andlitshlíf og hlífðargleraugu.
- Hugsanlegu lofti og umframvökva í sprautunni má sprauta af varúð í sæfða sáragrisju fyrir inndælingu.
- Ef lyfið skvettist eða lekur niður skal þrifa það upp með 1% natríumhýpóklóríðlausn eða með fosfatstuðpúða (buffer) (pH >8) til að aflita lausnina. Meðhöndla skal allar hreingerningurvörur, sem komist hafa í snertingu við stungulyfið, sem áhættuúrgang (sjá Förgun).
- Ef stungulyfið kemst í snertingu við húð, skal þvo húðina vandlega með sápu og vatni. Ídarúbisín hefur sterka eiturverkun á vefi og getur valdið skaða á óvarinni húð.
- Ef lausn berst í augu skal skola með vatni eða sæfðri natríumklóríðlausn, því næst skal hafa samband við augnlækni.
- Þvoið alltaf hendur eftir að farið er úr hlífðarhönskum.

Lyfjagjöf

Zavedos skal gefa sem inndælingu í bláæð, helst í miðlægan hollegg, á 5-10 mínútum um slöngu, samhliða innrennsli 9 mg/ml natríumklóríðinnrennslislausnar eða 5% glúkósalausnar. Bein inndæling (direct push injection) er ekki ráðlögð vegna hættu á að lyfið berist út úr æð en það getur gerst jafnvel þótt blóð hafi verið dregið upp í holnálina eftir ástungu (sjá kafla 4.4).

Stungulyf, lausn skal annaðhvort þynna með 9 mg/ml natríumklóríðlausn eða 5% glúkósulausn. Þynnta lausn á að nota tafarlaust eftir blöndun og á innrennsli að vera lokið í síðasta lagi 24 klukkustundum eftir blöndun.

Förgun:

Öll áhöld, sem hafa komist í snertingu við stungulyfið (hlífðarhanskar, lykjur og þess háttar), skal meðhöndla sem áhættuúrgang og farga í samræmi við gildandi reglur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/17/079/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. september 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. janúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. apríl 2023.