

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavedos, 1 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De injectieflacons Zavedos, oplossing voor injectie bevatten 1 mg/ml idarubicinehydrochloride, in hoeveelheden van respectievelijk 5 mg, 10 mg of 20 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, oranje-rode, waterige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

De pH is 3,0 tot 4,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Acute Myeloïde Leukemie (AML): voor remissie-inductie als eerstelijnsbehandeling of voor remissie-inductie bij recidief of refractaire patiënten.

Acute Lymfocyttaire Leukemie (ALL): tweedelijnsbehandeling.

Kinderen

Acute Myeloïde Leukemie (AML): voor remissie-inductie als eerstelijnsbehandeling, in combinatie met cytarabine.

Acute Lymfocyttaire Leukemie (ALL): tweedelijnsbehandeling.

Zavedos kan in chemotherapiecombinaties met andere cytotoxische middelen gebruikt worden (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis wordt doorgaans berekend op grond van het lichaamsoppervlak (mg/m^2).

Acute Myeloïde Leukemie (AML)

Volwassenen: bij AML wordt een dosering aanbevolen van $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ intraveneus per dag gedurende 3 dagen in combinatie met cytarabine. Een ander doseringsschema dat bij AML werd gebruikt, zowel in monotherapie als in combinatie, is $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ intraveneus/dag gedurende 5 dagen.

Kinderen: bij AML wordt een dosering aanbevolen van 10-12 mg/m² intraveneus per dag gedurende 3 dagen in combinatie met cytarabine.

Acute Lymfocyttaire Leukemie (ALL)

Volwassenen: bij monotherapie voor ALL bedraagt de aanbevolen dosis 12 mg/m² intraveneus per dag gedurende 3 dagen.

Kinderen: bij monotherapie voor ALL bedraagt de aanbevolen dosis 10 mg/m² intraveneus per dag gedurende 3 dagen.

OPMERKING: dit zijn algemene richtlijnen. Raadpleeg de individuele protocollen voor de exacte dosis.

Bij al deze doseringsschema's dient ook rekening te worden gehouden met de hematologische status van de patiënt en de dosis van andere cytotoxische middelen bij combinatietherapie.

Dosisaanpassingen

Lever- of nierfunctiestoornissen.

Hoewel geen specifieke aanbeveling kan worden gedaan omdat de beschikbare gegevens bij patiënten met lever- en/of nierstoornissen beperkt zijn, dienen dosisaanpassingen te worden overwogen bij patiënten met bilirubinespiegels tot 34,2 µmol/l (afgerond naar 30 µmol/l) en/of creatininespiegels tot 176,8 µmol/l (afgerond naar 180 µmol/l) (zie rubriek 4.4).

Idarubicinehydrochloride dient niet te worden toegediend bij patiënten met ernstige lever- en/of nierfunctie-stoornissen (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voorzichtigheid is geboden bij de intraveneuze toediening van idarubicinehydrochloride. Zavedos mag alleen intraveneus worden toegediend. Zavedos kan als infuus worden toegediend door de benodigde dosis te verdunnen met 0,9 % natriumchloride of 5% glucose. De vereiste hoeveelheid van het onverdunde product kan ook langzaam worden toegediend gedurende 5 tot 10 minuten via de lijn van een vrijlopende intraveneuze infusie van 0,9 % natriumchloride of 5% glucose. Deze techniek beperkt het gevaar voor trombose of periveneuze extravasatie die oorzaak kan zijn van ernstige cellulitis, vesicatie en weefselnecrose. Een bolusinjectie wordt niet aanbevolen vanwege de kans op extravasatie, die zelfs kan optreden wanneer er voldoende bloed kan worden opgetrokken in de spuit (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Reacties op de plaats van injectie

Flebosclerose kan optreden als gevolg van injectie in een klein bloedvat of door eerdere injectie in dezelfde ader. Het risico van flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats kan geminimaliseerd worden door de aanbevolen toedieningwijze te volgen, bijvoorbeeld door opeenvolgende injecties op verschillende plaatsen toe te dienen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere antracyclines of antraceendionen
- Ernstige leverfunctiestoornissen
- Ernstige nierfunctiestoornissen
- Ernstige cardiomyopathie
- Recent doorgemaakt myocardinfarct
- Ernstige aritmieën

- Aanhoudende beenmergdepressie
- Eerdere behandeling met een maximale cumulatieve dosis idarubicinehydrochloride en/of andere antracyclines en antraceendionen (zie rubriek 4.4)
- Lactatie dient gestaakt te worden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Idarubicine mag slechts gebruikt worden onder toezicht van artsen met ervaring met cytotoxische chemotherapie en leukemie. Dit zorgt ervoor dat ernstige complicaties van de ziekte en/of de therapie (bijv. bloeding, ernstige infecties) onmiddellijk en effectief behandeld kunnen worden.

Voordat de behandeling met idarubicinehydrochloride wordt gestart dienen patiënten hersteld te zijn van acute toxiciteit door eerdere cytotoxische behandeling (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie en generaliseerde infecties).

Cardiotoxiciteit

Cardiotoxiciteit is een bekende risicofactor van antracyclines. Dergelijke toxiciteit kan zich manifesteren als een in potentie fataal hartfalen, acute levensbedreigende aritmie of andere cardiomyopathiën. Cardiotoxiciteit kan vroeg (acuut) optreden, d.w.z. tijdens de behandeling, of laat (vertraagd), d.w.z. laat tijdens of verschillende weken na beëindiging van de behandeling.

Vroege (acute) toxiciteit

Acute toxiciteit door idarubicine bestaat vooral uit sinustachycardie en/of afwijkingen van het electrocardiogram (ECG), zoals niet-specifieke veranderingen van de ST-T golven. Zowel tachyaritmiën, waaronder voortijdige ventriculaire contracties en ventriculaire tachycardie, bradycardie, als atrioventriculair en bundeltakblok zijn ook gemeld. Deze effecten voorspellen doorgaans niet de ontwikkeling van vertraagde cardiotoxiciteit, zijn zelden van klinische betekenis en vormen in het algemeen geen reden om de behandeling met idarubicine te stoppen.

Late (vertraagde) toxiciteit

Vertraagde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich doorgaans laat in de loop van de therapie of binnen 2 tot 3 maanden na beëindiging van de behandeling; er zijn echter ook voorvallen gemeld die verscheidene maanden tot jaren na het voltooien van de therapie optraden. Vertraagde cardiomyopathie kan zich manifesteren als een verminderde linkerventrieklejectiefraction (LVEF) en/of als tekenen of symptomen van congestief hartfalen (CHF) zoals dyspneu, longoedeem, afhankelijk oedeem, hartvergroting, hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Subacute effecten zoals pericarditis/myocarditis zijn ook gemeld. Levensbedreigende CHF is de ernstigste vorm van door antracyclines geïnduceerde cardiomyopathie en geeft de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel aan.

Cumulatieve dosislimieten voor intraveneus idarubicinehydrochloride zijn niet bepaald. Idarubicine-gerelateerde cardiomyopathie werd echter gemeld bij 5% van de patiënten die intraveneus cumulatieve doses van 150 tot 290 mg/m² kregen. Beschikbare gegevens van patiënten die behandeld waren met cumulatieve doses tot 400 mg/m² (oraal), wijzen op een kleine kans op cardiotoxiciteit.

De hartfunctie dient zorgvuldig te worden beoordeeld voordat behandeling met idarubicine wordt gestart en dient gedurende de gehele behandeling te worden bewaakt om het risico van ernstige hartafwijkingen te minimaliseren. Regelmatige controle van de LVEF tijdens de behandeling kan het risico verminderen door direct met idarubicine te stoppen bij de eerste signalen van een verslechtering van de functie. Geschikte kwantitatieve methoden voor het herhaald beoordelen van de hartfunctie (beoordeling van de LVEF) zijn de 'Multiple Gated Acquisition'-scan (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Een beoordeling van het hart door middel van een ECG en ofwel een MUGA-scan ofwel een ECHO wordt aanbevolen bij aanvang van de behandeling, vooral bij patiënten met risicofactoren van een verhoogde cardiotoxiciteit. Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van de LVEF dienen

voornamelijk te worden uitgevoerd bij hogere, cumulatieve antracyclinedoses. De voor de beoordeling gebruikte techniek dient door heel het vervolgonderzoek consistent te zijn.

Ofschoon een endomyocard-biopsie gezien wordt als het beste diagnostische middel voor een door antracycline geïnduceerde cardiomyopathie, is deze invasieve ingreep niet gemakkelijk op routinebasis uit te voeren. De routinebepaling van de hartfunctie tijdens behandeling met idarubicine kan bestaan uit elektrocardiogram (ECG) en de bepaling van de linkerventrieklejectiefraction (LVEF).

Veranderingen in het ECG zijn in het algemeen een indicatie voor voorbijgaande toxiciteit. Een reductie van het QRS voltage echter, of een verlenging buiten de normale grenzen van het systolische tijdsinterval, kunnen een indicatie zijn - zoals ook een vermindering van de LVEF - van een typische door antracyclines geïnduceerde cardiomyopathie.

Risicofactoren voor cardiotoxiciteit omvatten actieve of sluimerende hartaandoening, gelijktijdige of eerdere radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere behandeling met andere antracyclines of antraceendionen en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hartcontractiliteit kunnen onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. trastuzumab). Antracyclines, waaronder idarubicine, mogen niet in combinatie met andere cardiotoxische stoffen worden toegediend, tenzij de hartfunctie van de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.5). Patiënten die antracyclines krijgen nadat de behandeling met andere cardiotoxische middelen is stopgezet, vooral wanneer die middelen een lange halfwaardetijd hebben, zoals trastuzumab, kunnen een verhoogd risico op de ontwikkeling van cardiotoxiciteit hebben. De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. Trastuzumab kan in de circulatie tot 7 maanden voortduren. Daarom dienen artsen antracycline-gebaseerde therapie te vermijden, indien mogelijk, tot 7 maanden na het stoppen van trastuzumab. Als dit niet mogelijk is, dient de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden.

De hartfunctie dient bijzonder nauwgezet onder controle gehouden te worden bij risicopatiënten of patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen. Cardiotoxiciteit met idarubicine kan echter optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht de aanwezigheid van cardiorisicofactoren.

Bij kinderen en zuigelingen blijkt een grotere gevoeligheid te bestaan voor antracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit, en de hartfunctie dient langdurig periodiek gecontroleerd te worden.

Waarschijnlijk is de toxiciteit van idarubicine en andere antracyclines of antraceendionen additief.

Hematologische toxiciteit

Idarubicine is een krachtige onderdrukker van het beenmerg. Ernstige myelosuppressie zal dan ook bij alle patiënten bij therapeutische doses van deze middelen optreden.

Het hematologisch profiel dient vóór en tijdens elke behandelingscyclus met idarubicine te worden bepaald, waaronder een differentiële telling van de witte bloedcellen (WBC).

De hematologische toxiciteit van idarubicine manifesteert zich voornamelijk als een dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) en is de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van dit geneesmiddel.

Leukopenie en neutropenie zijn over het algemeen ernstig; trombocytopenie en anemie kunnen ook optreden. Tellingen van neutrofielen en bloedplaatjes bereiken doorgaans hun nadir 10 tot 14 dagen na toediening van het geneesmiddel; de celtellingen keren echter meestal tijdens de derde week terug naar normale waarden. Sterfgevallen ten gevolge van infecties en/of bloedingen zijn gerapporteerd bij patiënten gedurende periodes met ernstige myelosuppressie.

Klinische consequenties van ernstige myelosuppressie omvatten koorts, infecties, sepsis/septikemie, septische shock, bloedingen, weefselhypoxie of overlijden. Als febriele neutropenie optreedt, wordt behandeling met een intraveneus antibioticum aanbevolen.

Voordat met de behandeling wordt begonnen dienen adequate maatregelen te worden genomen om systemische infectie te voorkomen. Het middel mag niet worden gegeven aan patiënten met reeds bestaande onderdrukking van het beenmerg ten gevolge van een vorige chemotherapeutische behandeling of radiotherapie, tenzij het verwachte voordeel dit risico rechtvaardigt. De laboratorium- en behandelingsvoorzieningen dienen dusdanig te zijn, dat de geneesmiddeltoxiciteit goed bewaakt kan worden en dat een patiënt die lijdt aan de gevolgen van die toxiciteit beschermd en behandeld kan worden. Het dient mogelijk te zijn een ernstige hemorrhagische toestand en/of een ernstige infectie snel en doeltreffend te behandelen.

Secundaire leukemie

Secundaire leukemie, met of zonder preleukemische fase, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met antracyclines, waaronder idarubicine. Secundaire leukemie komt meer voor wanneer dergelijke geneesmiddelen worden gegeven in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische verbindingen, wanneer patiënten intensief zijn voorbehandeld met cytotoxische geneesmiddelen of wanneer de antracyclinedoses zijn toegenomen. Dergelijke vormen van leukemie kunnen een latentieperiode van 1 tot 3 jaar hebben.

Gastrointestinaal

Idarubicine is emetogeen. Mucositis (voornamelijk stomatitis, minder vaak oesophagitis) treedt doorgaans kort na de toediening van het geneesmiddel op en kan, indien ernstig, in enkele dagen leiden tot ontwikkeling van ulceraties van de mucosa; de meeste patiënten herstellen van deze bijwerking in de derde week van de behandeling. Darmperforatie kan mogelijk optreden (zie rubriek 4.8).

Soms zijn episodes van ernstige gastrointestinale voorvallen (zoals perforatie of bloeding) waargenomen bij patiënten met acute leukemie of een geschiedenis van andere pathologieën of patiënten die geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat ze tot gastrointestinale complicaties leiden en die oraal idarubicine gebruiken. Bij patiënten met een actieve gastrointestinale ziekte en een verhoogde kans op bloeding en/of perforatie dient de arts de voordelen van een behandeling met oraal idarubicine af te wegen tegen het risico.

Lever- en/of nierfunctiestoornissen

Aangezien lever- en/of nierfunctiestoornissen de farmacokinetiek van idarubicine kunnen beïnvloeden, dient de functie van de lever en de nieren met de gebruikelijke laboratoriumtesten (met bilirubine- en creatinineserumconcentratie als indicatoren) vóór en tijdens de behandeling te worden geëvalueerd. In een aantal fase III klinische studies was de behandeling gecontra-indiceerd als de bilirubine- en/of de creatinineserumconcentraties hoger dan 2,0 mg% waren. Met andere antracyclines wordt de dosis doorgaans met 50% verminderd als de bilirubineconcentraties tussen de 1,2 en 2,0 mg% liggen.

Effecten op de injectieplaats

Flebosclerose kan het gevolg zijn van een injectie in een klein bloedvat of van eerdere injecties in hetzelfde bloedvat. Het risico van flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats kan geminimaliseerd worden door de aanbevolen toedieningswijze te volgen (zie rubriek 4.2).

Extravasatie

Extravasatie van idarubicine tijdens intraveneuze injectie kan lokaal pijn, ernstige weefselbeschadigingen (blaarvorming, ernstige cellulitis) en necrose veroorzaken. Indien zich tijdens de intraveuze toediening van idarubicine tekenen of symptomen van extravasatie voordoen, dient het geneesmiddelinfus onmiddellijk te worden stopgezet.

Indien extravasatie optreedt, kan dexrazoxan gebruikt worden om weefselbeschadiging te voorkomen of te verminderen.

Tumorlyssyndroom

Idarubicine kan hyperurikemie induceren ten gevolge van het omvangrijke purine katabolisme dat gepaard gaat met de snelle geneesmiddelgeïnduceerde lyse van neoplastische cellen ('tumorlyssyndroom'). Bloedspiegels van urinezuur, kalium, calciumfosfaat en creatinine dienen na initiële behandeling gecontroleerd te worden. In geval van hyperurikemie dient een gepaste behandeling te worden ingesteld. Hydratatie, het alkalisch maken van de urine en profylaxe met allopurinol om hyperurikemie te voorkomen, kunnen de potentiële complicaties van het tumorlyssyndroom tot een minimum beperken.

Immunosuppressieve effecten/verhoogde gevoeligheid voor infecties

Toediening van levende of levend-verzwakte vaccins aan door chemotherapeutica, waaronder idarubicine, immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin dient te worden vermeden bij patiënten die idarubicine krijgen. Gedood of geïnactiveerd vaccin mag worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Voortplantingsstelsel

Idarubicine kan genotoxiciteit veroorzaken. Mannelijke en vrouwelijke patiënten die met idarubicinehydrochloride behandeld worden, wordt geadviseerd om effectieve anticonceptieve maatregelen te treffen tijdens de behandeling en gedurende een periode na de behandeling. Mannen die worden behandeld met idarubicinehydrochloride wordt geadviseerd, indien van toepassing en beschikbaar, advies in te winnen over het conserveren van sperma vanwege de kans op het ontstaan van irreversibele infertiliteit als gevolg van de behandeling (zie rubriek 4.6). Patiënten met een kindwens na de behandeling, dient te worden geadviseerd om dit vooraf met een geschikte specialist te bespreken.

Overig

In overeenstemming met andere cytotoxische middelen zijn tijdens het gebruik van idarubicine tromboflebitis en trombo-embolische verschijnselen, waaronder longembolie, gemeld. Het geneesmiddel kan een rode verkleuring van de urine gedurende 1 tot 2 dagen na behandeling veroorzaken en patiënten dienen hierover geïnformeerd te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Idarubicine wordt voornamelijk door cytochroom P450 2C9 en 2D6 gemetaboliseerd. Idarubicinespiegels nemen daarom toe als deze enzymen geremd worden.

Idarubicine is een krachtig myelosuppressief middel en combinaties met andere chemotherapeutische middelen, waaronder middelen met een gelijksoortige activiteit, kunnen naar verwachting dan ook leiden tot additieve myelosuppressieve effecten (zie rubriek 4.4). Zowel het gebruik van idarubicine in een combinatie van chemotherapie met andere mogelijk cardiotoxische geneesmiddelen, als het gelijktijdig gebruik van andere cardioactieve verbindingen (bijv. calciumkanaalblockers), vereist controle van de hartfunctie gedurende de gehele behandeling.

Veranderingen in de lever- of nierfunctie die veroorzaakt worden door gelijktijdige therapieën kunnen het metabolisme, de farmacokinetiek en de therapeutische werkzaamheid en/of toxiciteit van idarubicine beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Een additief myelosuppressief effect kan optreden wanneer tegelijkertijd of binnen 2-3 weken vóór de behandeling met idarubicine radiotherapie wordt gegeven.

Gelijktijdig gebruik van levend verzwakte vaccins (bijv. gele koorts) wordt niet aanbevolen vanwege het risico op een mogelijk fatale systemische ziekte. Het risico is verhoogd bij patiënten die reeds immunogecompromitteerd zijn door hun onderliggende ziekte. Een geïnactiveerd vaccin dient gebruikt te worden indien beschikbaar.

Bij een combinatie van orale anticoagulantia en antikanker chemotherapie wordt een verhoogde frequentie van controle op INR (International Normalised Ratio) aanbevolen, omdat het risico op een interactie niet uitgesloten kan worden.

Ciclosporine A: Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine A als een enkelvoudige chemosensibilisator bij patiënten met acute leukemie verhoogde de AUC van idarubicine (1,78 maal) en de AUC van idarubicinol (2,46 maal) significant. De klinische betekenis van deze interactie is onbekend.

In sommige patiënten kan een doseringaanpassing nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van idarubicine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Idarubicine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. De patiënt dient te worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden geadviseerd niet zwanger te raken en effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met idarubicine en gedurende ten minste 6,5 maand na de laatste dosis. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, dient te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met idarubicine en gedurende ten minste 3,5 maand na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of idarubicine of zijn metabolieten worden uitgescheiden in menselijke moedermelk. Aangezien andere anthracyclines worden uitgescheiden in de moedermelk en vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen van idarubicine bij zuigelingen, dienen vrouwen te worden geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met idarubicine en gedurende ten minste 14 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Idarubicine kan chromosomale schade veroorzaken bij menselijke spermatozoa. Daarom dienen mannen die behandeld worden met idarubicine, effectieve contraceptieve maatregelen te nemen gedurende ten minste 3,5 maand na de laatste dosis (zie rubriek 4.4). Zowel mannen als vrouwen dienen vóór de behandeling advies in te winnen over het behoud van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het effect van idarubicine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch onderzocht. Omdat idarubicine is bedoeld voor toediening in de kliniek onder nauwgezet medisch toezicht, is het dan ook niet de bedoeling dat patiënten tijdens de behandeling voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met idarubicine met de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Zeer vaak: infectie
Soms: sepsis, septicemie

Niet bekend: septische shock

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):

Soms: secundaire leukemiën (acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer vaak: ernstige myelosuppressie, beenmergdepressie, anemie, ernstige leukopenie en neutropenie, febrile neutropenie, granulocytopenie, trombocytopenie

Niet bekend: pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: anafylaxie

Endocriene aandoeningen

Zeer vaak: anorexie

Soms: uitdroging

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: hyperurikemie

Niet bekend: tumorlysisyndroom

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: cerebrale hemorrhagie

Hartaandoeningen:

Vaak: cardiomyopathie (zie rubriek 4.4 voor bijbehorende tekenen en symptomen), bradycardie, sinustachycardie, tachyritmiën, asymptomatische reductie van de linkerventrieklejectiefraction, congestief hartfalen

Soms: ECG abnormaal (niet-specifieke ST golfveranderingen), myocardinfarct

Zeer zelden: pericarditis, myocarditis, atrioventriculair- en bundeltakblok

Niet bekend: ventriculaire disfunctie, maligne dysritmieën, ernstige hartfunctiestoornissen

Bloedvataandoeningen:

Vaak: bloedingen, lokale flebitis, tromboflebitis

Soms: shock

Zeer zelden: trombo-embolie, opvliegers

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: dyspneu, longoedeem

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid, braken, mucositis/stomatitis, diarree, maagpijn of branderig gevoel

Vaak: gastrointestinale bloedingen, buikpijn

Soms: oesophagitis, colitis (waaronder ernstige enterocolitis/neutropene enterocolitis met perforatie)

Zeer zelden: maagerosies of -ulceraties

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: leverenzymen en bilirubine verhoogd

Niet bekend: hepatomegalie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: alopecia

Vaak: huiduitslag, jeuk, overgevoeligheid door bestraling van de huid ('radiation-recall' reactie)

Soms: huid- en nagelhyperpigmentatie, urticaria, cellulitis (kan ernstig zijn), weefselnecrose
Zeer zelden: erytheem van de extremiteiten
Niet bekend: locale toxiciteit, (enkel) oedeem, onderbreking van de baardgroei

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer vaak: rode verkleuring van de urine gedurende 1-2 dagen na de behandeling

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: koorts, hoofdpijn, rillingen
Niet bekend: weefselhypoxie, dood, ascites pleurale effusie, galopritmes, periveneuze extravasatie, lokale pijn, lokale flebitis, erythemateuze strepen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematopoëtisch systeem

Onmiskerbare myelosuppressie is de meest ernstige bijwerking van behandeling met idarubicine. Dit is echter noodzakelijk voor de eradicatie van de leukemische cellen (zie rubriek 4.4).

Klinische consequenties van ernstige myelosuppressie omvatten koorts, infecties, sepsis/septikemie, septische shock, bloedingen, weefselhypoxie of overlijden. Bij optreden van neutropenie met koorts wordt behandeling met een intraveneus antibioticum aanbevolen.

Tellingen van neutrofielen en bloedplaatjes bereiken doorgaans hun nadir 10 tot 14 dagen na toediening van het geneesmiddel; de celtellingen keren echter meestal tijdens de derde week terug naar normale waarden. Infecties of bloedingen met fatale afloop zijn gerapporteerd bij patiënten gedurende periodes met ernstige myelosuppressie.

Cardiotoxiciteit

Levensbedreigende CHF is de ernstigste vorm van door antracyclines geïnduceerde cardiomyopathie en geeft de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel aan (zie rubriek 4.4).

Gastrointestinaal

Stomatitis en in ernstige gevallen ulceratie van de mucosa, dehydratie veroorzaakt door ernstig braken en diarree; risico op perforatie van de darm etc.

Injectieplaats

Flebitis/thromboflebitis en preventieve maatregelen worden bediscussieerd in rubriek 4.2; onbedoelde periveneuze infiltraten kunnen pijn, ernstige cellulitis en weefselnecrose veroorzaken.

Andere bijwerkingen: hyperurikemie

Preventie van symptomen door hydratatie, het alkalisch maken van de urine en profylaxe met allopurinol, kunnen de potentiële complicaties van het tumorlyssyndroom tot een minimum beperken.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen kunnen dezelfde bijwerkingen optreden als bij volwassenen. Kinderen zijn wel gevoeliger voor antracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zeer hoge doses idarubicine zullen waarschijnlijk binnen 24 uur acute myocardiale toxiciteit en binnen 1 tot 2 weken ernstige myelosuppressie veroorzaken. De behandeling dient gericht te zijn op het ondersteunen van de patiënt tijdens deze periode en dient te bestaan uit maatregelen als bloedtransfusies en isolatie in een steriele kamer.

Laat optredende hartdecompensatie werd tot verschillende maanden na overdosering met antracyclines gemeld. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gevolgd en, als er tekenen van hartinsufficiëntie optreden, dient een conventionele behandeling te worden ingesteld.

Patiënten die oraal idarubicine krijgen dienen gecontroleerd te worden op mogelijke gastrointestinale bloeding en ernstige mucosale schade.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytostatische antibiotica: antracyclinederivaten. ATC-code: L01DB06.

Idarubicine intercaleert tussen de DNA-strengen, interfereert met topo-isomerase II en remt de synthese van nucleïne-zuren. Door de wijziging in positie 4 van de antracycline-structuur heeft deze stof een hoge lipofiliteit waardoor de cellulaire opname sneller is in vergelijking met doxorubicine en daunorubicine. Er is aangetoond dat idarubicine een grotere werkzaamheid per mg heeft dan daunorubicine en dat het werkzaam is tegen leukemie en lymfomen bij muizen, zowel bij intraveneuze als bij orale toediening. *In vitro* studies met antracycline-resistente cellen van mensen en muizen wijzen op een lagere graad van kruisresistentie met idarubicine dan met doxorubicine en daunorubicine. Cardiotoxiciteitsstudies bij dieren hebben aangetoond dat idarubicine een betere therapeutische index heeft dan doxorubicine en daunorubicine. De voornaamste metaboliet idarubicinol blijkt *in vitro* en *in vivo* in experimentele modellen een antitumoractiviteit te vertonen. Bij de rat is toediening van idarubicinol in dezelfde dosis als het moederproduct duidelijk minder cardiotoxisch dan idarubicine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij volwassenen werd idarubicine na een orale toediening van 10 tot 60 mg/ m² snel opgenomen, waarbij binnen 1 tot 4 uur na de dosering een maximale plasmaconcentratie van 4-12,65 ng/ml werd bereikt. De terminale halfwaardetijd was 12,7 ± 6,0 uur (gemiddelde ± SD). Na intraveneuze toediening van idarubicine bij volwassenen was de terminale halfwaardetijd 13,9 ± 5,9 uur, wat vergelijkbaar is met de halfwaardetijd die werd waargenomen na orale toediening.

Na intraveneuze toediening wordt idarubicine grotendeels gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet, idarubicinol, die langzamer geëlimineerd wordt met een plasmahalfwaardetijd tussen 41 en 69 uur. Idarubicine wordt via de gal en de urine geëlimineerd, hoofdzakelijk in de vorm van idarubicinol. Studies naar de intracellulaire concentraties (in witte bloedcellen en beenmergcellen) bij leukemiepatiënten hebben aangetoond dat piekconcentraties van idarubicine in de cellen binnen enkele minuten na de injectie worden bereikt. Intracellulaire concentraties van idarubicine en idarubicinol zijn meer dan 100 maal hoger dan de plasmaconcentraties.

De eliminatiesnelheden van idarubicine uit plasma en uit cellen waren vrijwel gelijk met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. De terminale halfwaardetijd van idarubicinol in cellen is ongeveer 72 uur.

Pediatrische patiënten

Bij farmacokinetische metingen bij 7 kinderen die idarubicinehydrochloride intraveneus kregen toegediend in doses variërend van 15 tot 40 mg/m² gedurende een behandeling van 3 dagen, werd een mediane halfwaardetijd van idarubicine van 8,5 uur waargenomen (spreiding: 3,6-26,4 uur). De hoeveelheid actieve metabooliet, idarubicinol, nam toe gedurende de 3 dagen van de behandeling, met een mediane halfwaardetijd van 43,7 uur (spreiding: 27,8-131 uur). In een afzonderlijk onderzoek werden farmacokinetische metingen uitgevoerd bij 15 kinderen die idarubicinehydrochloride oraal kregen toegediend in doses variërend van 30 tot 50 mg/m² gedurende een behandeling van 3 dagen. De maximale plasmaconcentratie van idarubicine die werd gemeten, was 10,6 ng/ml (spreiding 2,7-16,7 ng/ml bij een dosis van 40 mg/m²). De mediane terminale halfwaardetijd van idarubicine was 9,2 uur (spreiding: 6,4-25,5 uur). Er werd een significante accumulatie van idarubicinol waargenomen tijdens de behandelingsperiode van 3 dagen. De waargenomen terminale halfwaardetijd van idarubicine na intraveneuze toediening was vergelijkbaar met de halfwaardetijd na orale toediening bij kinderen.

Aangezien de C_{max} van idarubicine na orale toediening bij kinderen en volwassenen vergelijkbaar is, lijken er geen verschillen in absorptiekinetiek bij volwassenen en kinderen te zijn.

Zowel na orale als na intraveneuze toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van idarubicine bij kinderen anders dan bij volwassenen.

De gerapporteerde waarden voor de totale lichaamsklaring van idarubicine van 30-107,9 l/uur/m² voor volwassenen zijn hoger dan de waarden van 18-33 l/uur/m² die voor pediatrische patiënten worden gemeld. Hoewel het distributievolume van idarubicine zowel bij volwassenen als bij kinderen groot is, wat erop wijst dat een groot deel van het geneesmiddel aan weefsels wordt gebonden, kunnen de kortere eliminatiehalfwaardetijd en de lagere waarde voor de totale lichaamsklaring niet geheel worden verklaard door een kleiner schijnbaar distributievolume bij kinderen dan bij volwassenen.

Bijzondere populaties

Lever- en nierfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van idarubicine bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen is niet volledig beoordeeld. Aangenomen wordt dat het metabolisme bij patiënten met een matige tot ernstige leverdisfunctie kan verslechteren en kan leiden tot hogere systemische spiegels van het geneesmiddel. De verdeling van idarubicine kan ook worden beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Daarom dient een dosisreductie te worden overwogen bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2 en 4.4) en is idarubicine gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstig lever- en/of nierfalen (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De LD₅₀ (gemiddelde waarden) van idarubicinehydrochloride intraveneus toegediend zijn 4,4 mg/kg bij muizen, 2,9 mg/kg bij ratten en ongeveer 1,0 mg/kg bij honden. De belangrijkste doelorganen na een eenmalige dosering waren het hemolymfopoëtische systeem en, in het bijzonder bij honden, het maagdarmkanaal.

De toxiciteit na herhaalde intraveneuze toediening van idarubicine is bij honden en ratten onderzocht. De belangrijkste doelorganen na herhaalde doses van intraveneus idarubicine zijn het hemolymfopoëtische systeem, het maagdarmkanaal, de nieren, de lever en de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen.

Met betrekking tot het hart hebben subacute en cardiotoxiciteitsstudies aangetoond dat intraveneus idarubicine slechts licht tot matig cardiotoxisch was bij letale doseringen, in tegenstelling tot doxorubicine en daunorubicine die duidelijke hartafwijkingen kunnen veroorzaken, zelfs bij niet-letale doseringen.

Idarubicine is genotoxisch in de meeste *in vitro* en *in vivo* testen die gedaan zijn. Intraveneus idarubicine is toxisch voor de geslachtsorganen en embryotoxisch en teratogeen bij ratten. Er zijn geen effecten van betekenis waargenomen bij moeder en nakomelingen van ratten die intraveneus

idarubicine kregen toegediend gedurende peri- en postnatale periodes tot 0,2 mg/kg/dag. Het is onbekend of idarubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Intraveneus idarubicine was, net als andere antracyclines en cytotoxische geneesmiddelen, carcinogeen bij ratten. Een studie naar de lokale veiligheid bij honden toonde aan dat extravasatie van het geneesmiddel weefselnecrose veroorzaakt.

Bij proefdieren werden alleen afwijkingen gezien die verband houden met de bekende cytostatische werking. Dit is het belangrijkste veiligheidsrisico voor de mens op basis van de proefdiergegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Zoutzuur (voor pH instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Langdurig contact met alkalische oplossingen dient vermeden te worden, aangezien dit tot ontleding van het geneesmiddel kan leiden. Idarubicine mag niet met heparine worden gemengd omdat zich een neerslag kan vormen.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond voor 35 dagen bij 2-8 °C en 7 dagen bij 25 °C, buiten invloed van licht.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt.

Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8 °C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zavedos, oplossing voor injectie 1 mg/ml wordt geleverd in 5 ml, 10 ml of 20 ml Onco-Tain® glazen (type I glas) injectieflacons met rubberen stoppen en aluminium doppen met een plastic flip-off top.

Onco-Tain® is de bescherming aan de buitenkant van de injectieflacon.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Intraveneuze infusie:

Zavedos mag alleen intraveneus worden toegediend.

De infusie kan bereid worden door Zavedos te verdunnen met 0,9% natriumchloride of 5% glucose. De vereiste hoeveelheid van het onverdunde product kan ook langzaam worden toegediend gedurende 5 tot 10 minuten via de lijn van een vrijlopende intraveneuze infusie van 0,9 % natriumchloride of 5% glucose.

Voorzorgsmaatregelen

Vanwege de toxiciteit van de stof dienen de volgende voorzorgsmaatregelen genomen te worden:

- Het personeel dient getraind te zijn in de juiste techniek voor het omgaan met de middelen.
- Zwangere vrouwen mogen niet met de stof werken.
- Het personeel dat met Zavedos werkt dient beschermende kleding te dragen: beschermende bril, schort, wegwerphandschoenen en masker.
- Al het gebruikte materiaal voor toediening en reiniging, inclusief de handschoenen, dient weggegooid te worden in speciale afvalzakken bestemd voor verbranding bij hoge temperatuur.
- Bij morsen of lekken dient dit onmiddellijk behandeld te worden met verdunde natriumhypochlorietoplossing (1% vrij chloor), bij voorkeur door onderdompelen; vervolgens spoelen met water.
- Alle schoonmaakmaterialen dienen zoals hierboven beschreven te worden weggegooid.
- Bij contact met de huid of de ogen onmiddellijk afspoelen met veel water, water en zeep of natriumbicarbonaatoplossing. Medische controle dient te worden ingesteld.
- Trek in geval van aanraking met het oog het ooglid van het/de aangedane oog/ogen naar voren en spoel met overvloedige hoeveelheden water gedurende 15 minuten. Vraag daarna een medische beoordeling van een arts.
- Was altijd de handen nadat de handschoenen zijn uitgedaan.
- Ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zavedos, 1 mg/ml oplossing voor injectie is in het register ingeschreven onder RVG 119049.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2017

Datum van laatste verlenging: 15 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.5 en 9: 12 december 2023