

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zavedos 1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 1 mg idarubisiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus: Injektioneste on steriili, pyrogeeniton, puna-oranssi, kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Remission induktio akuutissa myeloisessa leukemiassa ensisijaisena hoitona tai remission induktio relapoituneiden tai refraktaaristen potilaiden hoidossa.

Lapset

Idarubisiinihydrokloridi on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sytarabiinin kanssa aiemmin hoitamattoman lasten akuutin myeloisen leukemian (AML) ensilinjan remission induktiohoitoon.

Zavedos-injektionestettä voidaan käyttää muita solunsalpaajia sisältävissä yhdistelmähoidoissa (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimoon.

Annostus lasketaan tavallisesti ihon pinta-alan (mg/m^2) perusteella.

Aikuiset

Akuutissa myeloisessa leukemiassa suositellaan idarubisiinihydrokloridin annostusta $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ laskimonsisäisesti kerran vuorokaudessa kolmena päivänä yhdistelmähoitona sytarabiinin kanssa.

Toinen käytössä oleva annostusohjelma sekä ainoana hoitona että yhdistelmähoitona on $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ idarubisiinihydrokloridia laskimonsisäisesti kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan.

Lapset

Akuutissa myeloisessa leukemiassa suositellaan idarubisiinihydrokloridin annostusta 10–12 mg/m² hitaana laskimonsisäisenä injektiona kerran vuorokaudessa kolmena päivänä yhdistelmähoitona sytarabiinin kanssa.

Huom! Edellä esitetty on yleinen ohjeistus. Tarkista tarkka annostus yksittäisistä annosteluohjelmista. Näissä annostusohjelmissä tulee huomioida potilaan hematologinen tila ja yhdistelmähoitossa myös muiden solunsalpaajien annostukset.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Koska tiedot idarubisiinihydrokloridin käytöstä maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilailla ovat vähäisiä, tarkkoja annostussuosituksia näille potilaille ei voida antaa. Annoksen pienentämistä on kuitenkin harkittava, jos seerumin bilirubiiniarvo on yli 34 mikromol/l ja/tai kreatiniiniarvo on yli 180 mikromol/l (ks. kohta 4.4).

Anto laskimoon

Injisoi Zavedos-injektiolius hitaasti 5–10 minuutin kuluessa hyvin virtaavaan laskimoreittiin kanyylista, johon infusoidaan samanaikaisesti 0,9-prosenttista fysiologista keittosuolaliuosta. Tämä pienentää tromboflebiitin tai tromboosin ja ekstravasaation riskiä; ne voivat aiheuttaa vaikean kudostulehduksen ja -kuolon. Pieneen laskimoon tai toistuvasti samaan suoneen annettu injektio voi aiheuttaa laskimoskleroosin.

Katso käsittelyohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Idarubisiinihydrokloridin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys idarubisiinille, muille antrasykliineille tai antraseenidioneille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- vaikea kardiomyopatia
- äskettäin sairastettu sydäninfarkti
- vaikeat rytmihäiriöt
- pitkäkestoinen myelosuppressio
- aiempi hoito idarubisiinihydrokloridin ja/tai muiden antrasykliinien ja antraseenidionien kumulatiivisilla enimmäisannoksilla (ks. kohta 4.4).

Imetys on lopetettava lääkehoidon ajaksi (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleisohjeita

Idarubisiinihoidon tulee tapahtua sytotoksiseen kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa. Saatavilla on oltava asianmukaiset laboratorio- ja muut valmiudet lääkkeen siedettävyyden seuraamiseksi, lääketoksisuuden heikentämän potilaan suojaamiseksi ja hänen elintoimintojensa tukemiseksi. Vaikea verenvuototila ja/tai vaikea infektio on voitava hoitaa nopeasti ja tehokkaasti.

Ennen idarubisiinihoidon aloittamista potilaan on oltava toipunut aiemman sytotoksisen hoidon aiheuttamista akuuteista toksisuuksista (kuten suutulehduksesta, neutropeniasta, trombositopeniasta ja yleistyneistä infektiosta).

Sydän

Sydäntoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmetä hoidon alussa (akuutti toksisuus) tai myöhemmin (viivästynyt toksisuus).

Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat

Idarubisiiniin akuutti sydäntoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiana ja/tai EKG-poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion enneaikaista supistelua ja kammiooperäistä takykardiaa, bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoivat viivästyneen sydäntoksisuuden kehittymistä, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä eikä idarubisiinihoitoa yleensä tarvitse keskeyttää niiden vuoksi.

Viivästyneet sydäntapahtumat

Viivästynyt sydäntoksisuus ilmenee yleensä vasta hoidon myöhäisvaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Tätä myöhäisempiäkin (useita kuukausia/vuosia hoidon päättymisestä) tapahtumia on ilmoitettu. Viivästynyt kardiomyopatia ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina (esim. hengenahdistus, keuhkoedeema, säärtien turvotus, kardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytm). Subakuutteja vaikutuksia, kuten perikardiittia ja myokardiittia, on myös raportoitu. Antrasykliinihoidon aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto on henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, joka on antrasykliinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

Laskimonsisäisesti tai suun kautta annetulle idarubisiinihydrokloridille ei ole määritetty kumulatiivisen annoksen rajoja. Idarubisiiniin liittyvä kardiomyopatia on kuitenkin raportoitu 5 %:lla niistä potilaista, joiden laskimonsisäinen kumulatiivinen annos oli 150–290 mg/m². Saatavilla olevat tiedot viittaavat vain pieneen sydäntoksisuuden todennäköisyyteen potilailla, jotka ovat saaneet idarubisiinihydrokloridia suun kautta kumulatiivisina annoksina jopa 400 mg/m².

Sydämen toiminta on tutkittava ennen idarubisiinihoidon aloittamista. Sydämen toimintaa on seurattava koko hoidon ajan, jotta voidaan minimoida vaikean sydämen toiminnan heikkenemisen riski. Riskiä voidaan pienentää seuraamalla säännöllisesti hoidon aikana vasemman kammion ejektiofraktiota ja lopettamalla idarubisiinihoito heti, jos merkkejä sydämen toiminnan heikkenemisestä ilmenee. Sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan tutkimiseen sopiva kvantitatiivinen menetelmä on MUGA (multi-gated radionuclide angiography, sydämen pumppaustoiminnan gammakuvaus tasapainotekniikalla) tai kaikukardiografia (ultraäänikardiografia, UKG). Hoitoa aloitettaessa suositellaan sydämen toiminnan arviointia EKG:llä sekä joko MUGAlla tai UKG:llä, erityisesti silloin, jos potilaalla on suurentuneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä MUGAlla tai UKG:llä säännöllisesti erityisesti silloin, jos potilaan saama kumulatiivinen antrasykliiniannos on suuri. Arviointi on tehtävä aina samalla tutkimusmenetelmällä.

Sydäntoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai lepotilassa oleva sydän- ja verisuonisairaus, aikaisempi tai samanaikainen sädehoito sydänpuussin/välikarsinan alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antrasykliinijohdoksilla sekä samanaikainen hoito muilla sydämen supistumiskykyä heikentävillä lääkkeillä tai sydäntoksisilla lääkeaineilla, kuten trastutsumabilla. Antrasykliinejä, mukaan lukien idarubisiinia, ei pidä käyttää yhdessä muiden sydäntoksisien lääkeaineiden kanssa ellei potilaan sydämen toimintaa seurata tarkoin (ks. kohta 4.5). Sydäntoksisuuden riski voi olla lisääntynyt potilailla, jotka saavat antrasykliinejä sen jälkeen, kun hoito muilla sydäntoksisilla lääkeaineilla (erityisesti pitkän puoliintumisaajan omaavilla lääkeaineilla kuten trastutsumabilla) on lopetettu. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika on noin 28–38 vuorokautta ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikkoa hoidon lopettamisesta. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkoin, jos potilaan saama kumulatiivinen annos on suuri tai hänellä on riskitekijöitä. Idarubisiinin aiheuttamaa sydäntoksisuutta voi kuitenkin ilmetä jo pienemmällä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Herkkyys antrasykliinien aiheuttamalle sydäntoksisuudelle tuntuisi olevan suurempi imeväisillä ja lapsilla, ja sydämen toimintaa on arvioitava ajoittain pitkäkestoisesti.

Idarubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antrasykliinijohdosten aiheuttama toksisuus on todennäköisesti additiivista.

Hematologinen toksisuus

Idarubisiinin suppressoi luuytimen toimintaa voimakkaasti. Idarubisiinihydrokloridin hoitoannos aiheuttaa aina vaikean myelosuppression. Potilaan hematologinen tila (myös valkosolujen erittelylaskenta) on tutkittava ennen jokaista idarubisiinihoitojaksoa ja hoitojaksojen aikana. Idarubisiinin hematologisen toksisuuden merkittävimmät ilmenemismuodot ovat annoksesta riippuvainen, korjaantuva leukopenia ja/tai granulositytopenia (neutropenia), jotka ovat idarubisiinin yleisimmät annosta rajoittavat akuutit toksisuudet. Leukopenia ja neutropenia ovat tavallisesti vaikeita. Myös trombositytopeniaa ja anemiaa voi ilmetä. Neutrofiili- ja verihiutalemäärät ovat tavallisesti pienimmillään 10–14 päivän kuluttua annostelusta. Solumäärät kuitenkin yleensä normalisoituvat kolmannella viikolla. Vaikean myelosuppressiovaiheen aikana on raportoitu kuolemantapauksia infektioiden ja/tai verenvuotojen seurauksena. Vaikean myelosuppression kliinisiä seurauksia voivat olla kuume, infektiot, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema. Jos kuumeista neutropeniaa esiintyy, suositellaan laskimonsisäistä antibioottihoitoa.

Sekundaarinen leukemia

Antrasykliinillä (mukaan lukien idarubisiinilla) hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sekundaarista leukemiaa, johon liittyy tai ei liity preleukeeminen vaihe. Sekundaarinen leukemia on yleisempi silloin, kun antrasykliinien kanssa annetaan samanaikaisesti DNA:ta vaurioittavia antineoplastisia aineita, kun potilas on saanut ennen antrasykliinihoitoa raskasta sytotoksista hoitoa tai kun antrasykliiniannosta on suurennettu. Sekundaarisella leukemialla voi olla 1–3 vuoden latenssiaika.

Maha-suolikanava

Idarubisiinin on emeettinen. Pian lääkkeen annon jälkeen ilmenee yleensä limakalvotulehdus (useimmiten suutulehdus, harvemmin ruokatorvitulehdus). Jos tulehdus on vaikea, se voi edetä parissa päivässä limakalvon haavaumiksi. Tämä haittavaikutus häviää useimmilla potilailla kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

Maksan ja/tai munuaisten toiminta

Koska maksan ja/tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi vaikuttaa idarubisiinin eliminaatioon, maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava tavanomaisin kliinisin laboratoriotutkimuksina (indikaattoreina seerumin bilirubiini ja seerumin kreatiniini) ennen hoitoa ja sen aikana. Useissa kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa hoitoa ei annettu, jos seerumin bilirubiiniarvo oli yli 34 mikromol/l ja/tai kreatiniiniarvo oli yli 180 mikromol/l. Muilla antrasykliineillä annos yleensä puolitetaan, jos bilirubiinitaso on 120–34 mikromol/l (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset pistokohdassa

Jos injektio annetaan pieneen verisuoneeseen tai jos samaan laskimoon on annettu aiemmin useita injektioita, seurauksena voi olla laskimoskleroosi. Suositeltujen antotoimenpiteiden noudattaminen voi minimoida flebiitin/tromboflebiitin riskin pistokohdassa (ks. kohta 4.2).

Ekstravasatio

Idarubisiinin ekstravasatio laskimonsisäisen injisoinnin aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudosaivourioita (vesikellomuodostus, vaikea selluliitti) ja kuolion. Jos idarubisiinin laskimonsisäisen annon

aikana ilmenee ekstrasasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen infuusio on lopetettava heti. Ekstrasasaatiotapauksissa voidaan käyttää deksratsoksaania estämään tai vähentämään kudolvaurioita.

Tuumorilyysioireyhtymä

Idarubisiini voi aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaama neoplastisten solujen nopea hajoaminen (tuumorilyysioireyhtymä) aiheuttaa laajan puriinikatabolian. Hoidon aloittamisen jälkeen on määritettävä veren virtsahappo-, kalium-, kalsium-, fosfaatti- ja kreatiniiniarvot. Nesteytys, virtsan alkalinisaatio ja hyperurikemian estämiseksi annettava allopurinolihoito voivat minimoida tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita.

Immunosuppressoivat vaikutukset/Lisääntynyt infektiokerkkyys

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt kemoterapia-aineiden (mukaan lukien idarubisiinin) vuoksi, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektoita. Idarubisiinia saaville potilaille ei pitäisi antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voi antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Lisääntymisjärjestelmä

Idarubisiini saavaa miestä tulee kehottaa käyttämään raskaudenehkäisyä hoidon aikana, ja kysymään tilanteen mukaan neuvoa siittiösolujen säilytyksestä, jos sellainen mahdollisuus on saatavilla, koska tämä lääkehoito voi aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden (ks. kohta 4.6).

Muuta

Muiden sytotoksisten aineiden tavoin idarubisiinin käytön yhteydessä on toisinaan ilmoitettu tromboflebiittia ja tromboembolisia ilmiöitä, kuten keuhkoemboliaa.

Mahdolliset systeemiset infektiot on hoidettava ennen idarubisiinihoidon aloittamista.

Potilaille on kerrottava, että valmiste voi aiheuttaa virtsan värjäytymisen punaiseksi 1–2 päivän ajaksi annostelun jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska idarubisiini suppressoi luuydintä voimakkaasti, sen yhdistäminen muihin samalla tavalla vaikuttaviin kemoterapia-aineisiin saattaa lisätä toksisuutta, joka kohdistuu erityisesti luuytimeen/vereen ja maha-suolikanavaan (ks. kohta 4.4). Idarubisiinin käyttö yhdistelmäkemoterapiassa muiden mahdollisesti sydäntoksisten lääkkeiden kanssa tai samanaikainen käyttö muiden sydämeen vaikuttavien yhdisteiden (esim. kalsiuminestäjien) kanssa edellyttää sydänseurantaa koko hoidon ajan. Samanaikaisten hoitojen aiheuttamat muutokset maksan tai munuaisten toiminnassa voivat vaikuttaa idarubisiinin metaboliaan, farmakokinetiikkaan ja hoitotehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalle annetaan sädehoitoa samanaikaisesti idarubisiinin kanssa tai idarubisiinihoidon aloittamista edeltävien 2–3 viikon aikana, seurauksena voi olla additiivinen luuydintä suppressoiva vaikutus.

Elävien, heikennettyjen rokotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella, koska on olemassa riski mahdollisesti kuolemaan johtavaan systeemiseen sairauteen. Tämä riski on suurentunut henkilöillä, joiden immuunipuolustus on heikentynyt taustalla olevan sairauden vuoksi. Inaktivoitua rokotetta tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan.

INR-arvon tiheämpää seurantaa suositellaan käytettäessä samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja ja solunsalpaajahoidoa, koska yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Siklosporiini A: Pelkän siklosporiini A:n samanaikainen anto kasvainsoluja solunsalpaajahoidolle herkistävänä aineena lisäsi idarubisiinin AUC-arvoa 1,78-kertaiseksi ja idarubisinolin AUC-arvoa 2,46-

kertaiseksi akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys ei ole tiedossa. Annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen joillakin potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Idarubisiini voi vaurioittaa ihmisen siittiösolujen kromosomeja. Siksi idarubisiinihoitoa saavan miehen tulee käyttää luotettavaa raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja lisäksi 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Idarubisiinin mahdollinen alkiotoksisuus on osoitettu sekä *in vitro*- että *in vivo* -tutkimuksissa. Raskaana oleville naisille ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana ja käyttämään hoidon aikana lääkärin ehdottamaa riittävää raskaudenehkäisyä. Idarubisiinia tulee käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin. Potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta haitasta. Jos potilas haluaa saada lapsia hoidon päätyttyä, hänet olisi tilanteen mukaan ohjattava ensin perinnöllisyysneuvontaan, jos sellaista on saatavilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö idarubisiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Idarubisiinihoidon aikana ei saa imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Systemaattisia tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu idarubisiinihoidon aikana seuraavilla esiintymistiheyksillä: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleiset	Infektiot
	Melko harvinaiset	Sepsis/septikemia
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Sekundaarinen leukemia (akuutti myeloidileukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Trombosytopenia, vaikea leukopenia ja neutropenia, anemia
	Tuntematon	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinaiset	Anafylaksi
Umpieritys	Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus
	Melko harvinaiset	Elimistön kuivuminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hyperurikemia
	Tuntematon	Tuumorilyysisyndrooma
Hermosto	Harvinaiset	Aivoverenvuodot

Sydän	Yleiset	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradykardia, sinustakykardia, takyarytmiat, vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen, kardiomyopatiat**
	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, EKG-poikkeavuudet*
	Hyvin harvinaiset	Perikardiitti, myokardiitti, eteiskammiokatkos, haarakatkos
Verisuonisto	Yleiset	Verenvuoto, paikallinen laskimotulehdus, tromboflebiitti
	Melko harvinaiset	Sokki
	Hyvin harvinaiset	Tromboembolia, kasvojen punoitus ja kuumotus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu, limakalvotulehdus/suutulehdus, ripuli, vatsakipu tai polttava tunne
	Yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mahakipu
	Melko harvinaiset	Ruokatorvitulehdus, koliitti†
	Hyvin harvinaiset	Mahalaukun eroosiot tai haavaumat
Maksa ja sappi	Yleiset	Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
	Yleiset	Ihottuma, kutina, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys‡
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, ihon ja kynsien hyperpigmentaatio, selluliitti§, kudokset
	Hyvin harvinaiset	Raajojen tai niiden kärkiosien eryteema
	Tunteeton	Paikallinen reaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Virtsan värjäytyminen punaiseksi 1–2 päivän ajaksi annostelun jälkeen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Kuume, päänsärky, vilunväristykset

* Epäspesifiset ST-segmentin muutokset

** Ks. kohdasta 4.4. merkit ja oireet

† Mukaan lukien vaikea enterokoliitti/neutropeeninen enterokoliitti, johon liittyy perforaatio

‡ ”radiation recall reaction”

§ Tämä tapahtuma voi olla vaikea

Valittujen häirtävaikutusten kuvaus

Hematopoeettinen järjestelmä

Idarubisiinihoidon vaikein haittavaikutus on huomattava myelosuppressio. Se on kuitenkin välttämätöntä leukemiasolujen tuhoamiseksi (ks. kohta 4.4).

Leukosyytti- ja trombosyyttimäärät ovat tavallisesti pienimmillään 10–14 päivän kuluttua idarubisiinin annon jälkeen. Solumäärät normalisoituvat yleensä kolmanteen hoitoviikkoon mennessä. Vaikean myelosuppressiovaiheen aikana on ilmoitettu infektiosta ja/tai verenvuodoista johtuneita kuolemantapauksia.

Myelosuppression kliinisiä seurauksia voivat olla kuume, infektiot, sepsis, septinen sokki, verenvuodot ja kudoshypoksia, jotka voivat johtaa kuolemaan. Jos kuumeista neutropeniaa esiintyy, suositellaan laskimonsisäistä antibioottihoitoa.

Sydäntoksisuus

Hengenvaarallinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on antrasykliinien aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto ja samalla idarubisiinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuskanava

Suutulehdus ja vaikeissa tapauksissa limakalvon haavaumat, voimakkaan oksentelun ja ripulin aiheuttama elimistön kuivuminen, koolonin perforaation riski.

Antopaikka

Flebiitti/tromboflebiitti ja näiden estäminen, ks. kohta 4.2. Valmisteen tahaton joutuminen laskimoviereiseen kudokseen voi aiheuttaa kipua, vaikeaa selluliittia ja kudonekroosia.

Muut haittavaikutukset, hyperurikemia

Nesteytys, virtsan alkalinisaatio ja hyperurikemian estämiseksi annettava allopurinolihoito voivat minimoida tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita.

Pediatriset potilaat

Aikuisilla ja lapsilla haittavaikutukset ovat samanlaisia lukuun ottamatta lasten lisääntynyttä herkkyyttä antrasykliinien aiheuttamalle sydäntoksisuudelle (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Erittäin suuret idarubisiiniannokset voivat aiheuttaa äkillistä sydänlihastoksisuutta 24 tunnin kuluessa ja vaikeaa myelosuppressiota 1–2 viikon kuluessa annosta. Tänä aikana potilaan elintoimintoja on pyrittävä tukemaan hoidolla, johon tulisi sisältyä mm. verensiirrot ja suojaeristyshoito. Liian suuren antrasykliiniannoksen jälkeen sydämen vajaatoiminta on ilmennyt joskus vasta useiden kuukausien kuluttua. Potilasta on seurattava tarkoin ja jos hänellä ilmenee sydämen vajaatoimintaan viittaavia merkkejä, häntä on hoidettava tavanomaisten hoitoperiaatteiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: idarubisiini, ATC-koodi: L01DB06

Idarubisiini on antimitoottinen ja sytotoksinen aine. Idarubisiini on DNA-ketjujen väliin asettava aine, joka reagoi topoisomeraasi II:n kanssa ja estää nukleiinihapposynteesiä. Antrasykliinin perusrakenne on modifioitunut 4-asemassa, minkä vuoksi idarubisiini on erittäin rasvaliukoinen. Rasvaliukoisuus lisää sen soluunottoa doksorubisiiniin ja daunorubisiiniin verrattuna.

Idarubisiini on tehokas ja daunorubisiinia potentimpi hiiren leukemiassa ja lymfoomissa sekä laskimonsisäisesti että suun kautta annettuna. *In vitro* -tutkimukset ihmisen ja hiiren antrasykliinille resistentillä soluilla ovat osoittaneet, että idarubisiinin ristiresistenssiaste on alhaisempi kuin doksorubisiinilla ja daunorubisiinilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Annettaessa idarubisiinia aikuisille suun kautta annoksina 10–60 mg/m² idarubisiini imeytyi nopeasti ja maksimipitoisuudet plasmassa (4–12,65 ng/ml) saavutettiin 1–4 tuntia annon jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika oli 12,7 ± 6,0 tuntia (keskiarvo ± keskihajonta). Aikuisilla idarubisiinin terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen oli 13,9 ± 5,9 tuntia vastaten oraalisen annon jälkeen havaittua arvoa.

Laskimoon annettu idarubisiini metaboloituu pääasiassa aktiiviseksi metaboliitiksi, idarubisinoliksi. Idarubisinoli eliminoituu kanta-ainetta hitaammin: sen puoliintumisaika plasmassa on 41–69 tuntia. Idarubisiini eliminoituu sappiteiden ja munuaisten kautta pääasiassa idarubisinolina.

Tutkimukset solujen (tumallisten veri- ja luuydinsolujen) lääkeainepitoisuuksista leukemiatilailta ovat osoittaneet, että idarubisiinin huippupitoisuudet soluissa saavutetaan muutaman minuutin kuluttua injektion antamisesta. Idarubisiinin ja idarubisinolin pitoisuudet tumallisissa veri- ja luuydinsoluissa ovat yli 100-kertaiset verrattuna niiden pitoisuuksiin plasmassa. Idarubisiini poistuu plasmasta ja soluista lähes yhtä nopeasti; terminaalinen puoliintumisaika oli noin 15 tuntia. Idarubisinolin terminaalinen puoliintumisaika soluissa oli noin 72 tuntia.

Pediatriset potilaat

Idarubisiinin puoliintumisajan mediaani oli 8,5 tuntia (vaihteluväli 3,6–26,4 tuntia) perustuen farmakokineettisiin mittauksiin 7 pediatrisella potilaalla, jotka saivat idarubisiinihydrokloridia laskimonsisäisesti annoksina 15–40 mg/m² 3 päivän hoitona. Aktiivinen metaboliitti idarubisinoli kumuloitui 3 päivän hoidon aikana ja sen puoliintumisajan mediaani oli 43,7 tuntia (vaihteluväli 27,8–131 tuntia). Toisessa tutkimuksessa idarubisiinin maksimipitoisuus plasmassa oli 10,6 ng/ml (vaihteluväli 2,7–16,7 ng/ml annoksella 40 mg/m²) perustuen farmakokineettisiin mittauksiin 15 pediatrisella potilaalla, jotka saivat idarubisiinihydrokloridia suun kautta annoksina 30–50 mg/m² 3 päivän hoitona. Idarubisiinin terminaalisen puoliintumisajan mediaani oli 9,2 tuntia (vaihteluväli 6,4–25,5 tuntia). Idarubisinoli kumuloitui merkittävästi 3 päivän hoidon aikana. Pediatrisilla potilailla todettu idarubisiinin terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen vastasi oraalisen annon jälkeen havaittua arvoa.

Koska idarubisiinin C_{max} on oraalisen annon jälkeen samanlainen lapsilla ja aikuisilla, imeytymisen kinetiikassa ei näyttäisi olevan eroa aikuisten ja lasten välillä.

Sekä oraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen idarubisiinin eliminaation puoliintumisaika-arvot eroavat lapsilla ja aikuisilla.

Aikuisilla raportoidut idarubisiin kokonaispuhdistuma-arvot (30–107,9 l/h/m²) ovat suurempia kuin pediatriassa potilailla raportoidut (18–33 l/h/m²). Vaikka sekä aikuisilla että lapsilla idarubisiin jakautumistilavuus on hyvin suuri (viittaa siihen, että suuri määrä lääkettä sitoutuu kudoksiin), lyhyempää eliminaation puoliintumisaikaa ja pienempää kokonaispuhdistumaa ei kuitenkaan voida täysin selittää lasten pienemmällä näennäisellä jakautumistilavuudella aikuisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kokeellisissa *in vitro*- ja *in vivo* -malleissa on osoitettu, että idarubisiin päämetaboliitti, idarubisinoli, estää kasvaimen kasvua. Yhtä suurina annoksina annettuna idarubisinoli on selvästi vähemmän sydäntoksinen rotille kuin sen kanta-aine idarubisiin.

LD₅₀ -arvot (keskiarvo) idarubisiinihydrokloridin laskimonsisäisessä annossa olivat 4,4 mg/kg hiirillä, 2,9 mg/kg rotilla ja noin 1,0 mg/kg koirilla. Kohde-eliminä kerta-annoksen jälkeen olivat hematopoeettinen ja lymfaattinen järjestelmä sekä varsinkin koirilla maha-suolikanava.

Pitkäaikaisen laskimonsisäisen idarubisiiniannostelun toksisia vaikutuksia on tutkittu rotilla ja koirilla. Niillä pääasialliset kohde-elimet olivat hematopoeettinen ja lymfaattinen järjestelmä, maha-suolikanava, munuaiset, maksa ja sukuelimet.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus ja hedelmällisyyden heikkeneminen (ks. kohta 4.6).

Idarubisiin oli geenitoksinen useimmissa tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä. Laskimonsisäinen idarubisiin oli rotille karsinogeeninen, toksinen lisääntymiselimille, alkiotoksinen ja teratogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pitkäaikaista kosketusta emäksisten liuosten kanssa tulisi välttää, koska se aiheuttaa lääkeaineen hajoamista. Zavedosta ei saa sekoittaa hepariinin kanssa, koska ne saostuvat keskenään. Zavedosta ei suositella sekoitettavaksi muidenkaan lääkkeiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton lasinen injektiopullo: 2 vuotta.

Avaamaton polypropyleeninen injektiopullo: 3 vuotta.

Avattu pakkaus: Valmis liuos ja avattu injektioeste säilyvät 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 12 tuntia alle 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Avaamaton pakkaus: Säilytä ja kuljeta kylmässä (2–8 °C).

Avattu pakkaus: Ks. kohta 6.3 Kesto aika. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyytit ja pakkauskoot

Pakkauskoot: 5 ml, 10 ml ja 20 ml.

Väritön lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylikumitulppa, alumiinisineti ja violetti korkki.

Väritön polypropyleeninen injektiopullo, jossa halobutyylikumitulppa, alumiinisineti ja muovinen suojakansi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varotoimenpiteet

Seuraavia varotoimenpiteitä on noudatettava lääkkeen toksisuuden vuoksi:

- henkilökunnalle on annettava koulutusta lääkkeen oikeasta käsittelystä
- lääkettä ei saa käsitellä raskausaikana
- lääkettä käsittelevän henkilön on käytettävä suojatakia ja -käsineitä, suu-nenäsuojainta, suojalaseja tai kasvosuojainta
- lääkkeen käsittelyyn tulisi varata erillinen työskentelytila (mieluiten luokan II suojakaappi)
- pöytätasot on suojattava kertakäyttöisellä, muovitetulla imukykyisellä paperilla
- kaikki työvälineet, jotka ovat olleet kosketuksissa idarubisiiniliuoksen kanssa, mukaan lukien suojakäsineet, on kerättävä erilliseen, ongelmajätteille varattuun roska-astiaan ja hävitettävä polttamalla.

Roiskeet ja vuodot huuhdellaan ensin laimealla natriumhypokloriittiliuoksella (1% vapaata klooria) ja sitten vedellä. Kaikki siivousvälineet on hävitettävä polttamalla.

Jos valmistetta vahingossa joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä, saippualla ja vedellä tai natriumbikarbonaattiliuoksella ja otettava yhteyttä lääkäriin.

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Katso Työsuojeluhallituksen turvallisuustiedote nro 9 "Sytostaatit" (1985).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13283

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.8.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2018