

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zavedos 5 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 5 mg idarubisiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

5 mg: Läpinäkymätön, punainen kansi- ja pohjaosa, itselukittuva, kova liivatekapseli, koko nro 4, sisältää oranssia jauhetta. Kapselissa merkintä *Idarubicin 5*.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti myeloinen leukemia (AML)

Kun laskimoon annetun idarubisiinihydrokloridin käyttö ei ole mahdollista esim. lääketieteellisistä, psykologisista tai sosiaalisista syistä, voi idarubisiinihydrokloridia suun kautta käyttää aikaisemmin hoitamattoman, relapoituneen tai muulle hoidolle vastaamattoman leukemian hoitoon.

Pitkälle edennyt rintasyöpä

Zavedos-kapselit ovat indisoituja pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa, kun antrasykliinejä sisältämätön ensisijainen kemoterapia on epäonnistunut ja kun laskimoon annettavaa antrasykliiniä ei voida tai haluta käyttää.

Idarubisiinihydrokloridia voidaan käyttää muita solunsalpaajia sisältävissä yhdistelmähoidoissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suun kautta.

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

Aikuisten akuutissa myelooisessa leukemiaassa idarubisiinihydrokloridin suositusannos on $30 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$ suun kautta kolmena päivänä yksinään käytettynä tai $15\text{--}30 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$ suun kautta kolmena päivänä yhdessä muiden leukemialääkkeiden kanssa. Näissä hoito-ohjelmissa tulee kuitenkin huomioida potilaan hematologinen tila ja muiden sytostaattien annostukset yhdistelmähoidossa.

Pitkälle edenneessä rintasyövässä idarubisiinihydrokloridin suositusannos on monoterapiassa $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ suun kautta joko yhtenä päivänä tai jaettuna kolmelle peräkkäiselle päivälle ($15 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$). Tämä hoito uusitaan 3–4 viikon välein hematologisen toipumisen mukaan. Jos lääkettä annetaan muiden sytostaattien kanssa, idarubisiinihydrokloridin annos on $35 \text{ mg}/\text{m}^2$ suun kautta yhtenä päivänä. Näissä hoito-ohjelmissa tulisi kuitenkin ottaa huomioon potilaan hematologinen tila ja muiden sytostaattien annostukset yhdistelmähoidossa.

Suositus kumulatiiviseksi idarubisiinihydrokloridin enimmäisannokseksi on 400 mg/m².

Kapselit tulee niellä kokonaisina veden kera eikä niitä saa imeskellä, purra tai pureskella. Zavedos-kapselit voi ottaa myös ruoan kanssa.

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).

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, trombosytopeniasta ja yleistyneistä infektioista).

Sydän

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

Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat

Idarubisiinin akuutti sydäntoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG-poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion ennenaikaista supistelua ja kammioperäistä takykardiaa, bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoiviivästyneen 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 MUGA:lla tai UKG:llä, erityisesti silloin, jos potilaalla on suurentuneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä MUGA:lla 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 sydänpussin/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 puoliintumisajan omaavilla lääkeaineilla kuten trastutsumabilla) on lopetettu. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika vaihtelee. Trastutsumabia voi olla verenkierrossa jopa 7 kuukautta hoidon lopettamisesta. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 7 kuukauden 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 pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Herkkyyks 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

Idarubisiini suppressoi luuytimen toimintaa voimakkaasti. Idarubisiinihydrokloridin hoitoannos aiheuttaa aina vaikean myelosuppression. Potilaan hematologinen tila (myös valkosolujen erittelylaskenta) on tutkittava ennen jokaista idarubisiinihoitajaksoa ja hoitajaksojen aikana. Idarubisiinin hematologisen toksisuuden merkittävimät ilmenemismuodot ovat annoksesta riippuvainen, korjaantuva leukopenia ja/tai granulosityopenia (neutropenia), jotka ovat idarubisiinin yleisimmät annosta rajoittavat akuutit toksisuudet. Leukopenia ja neutropenia ovat tavallisesti vaikeita. Myös trombosityopeniaa 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 klinisiä 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 leukemiamia, 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

Idarubisiini 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.

Joissakin tapauksissa on todettu vakavia maha-suolikanavan tapahtumia (kuten perforaatio tai verenvuoto) suun kautta annettavaa idarubisiinia saaneilla potilailla, joilla oli akuutti leukemia tai anamneesissa muita sairauksia tai jotka olivat saaneet maha-suolikanavan komplikaatioita tunnetusti aiheuttavista lääkkeistä. Jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva maha-suolikanavan sairaus, johon liittyy suurentunut verenvuoto- ja/tai perforaatoriski, lääkärin on punnittava suun kautta annettavan idarubisiinihoidon hyötyjä riskejä vastaan.

Maksan ja/tai munuaisten toiminta

Koska maksan ja/tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi vaikuttaa idarubisiinin eliminaatioon, maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava tavanomaisin klinisin laboratoriotekniikoin (indikaattoreina seerumin bilirubiini ja seerumin kreatiniini) ennen hoitoa ja sen aikana. Useissa kolmannen vaiheen klinisissä 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).

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 infektioherkkyys

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

Idarubisiinia saavaa miestä tulee kehottaa käyttämään raskauden ehkäisyä 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 sydäntoksisien lääkkeiden kanssa tai samanaikainen käyttö muiden sydämeen vaikuttavien yhdisteiden (esim. kalsiuminestäjien) kanssa edellyttää sydänseuranta 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 seuranta 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 idarubisiinin AUC-arvoa 2,46-kertaiseksi akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys ei ole tiedossa. Annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen joillakin potilailla.

Ruoka ei näytä heikentävän idarubisiinin imeytymistä ja siksi Zavedos-kapselin voi ottaa ruuan kanssa. Antasidien käyttöä samanaikaisesti Zavedos-kapselin nauttimisen yhteydessä ei suositella.

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 riittävä 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 koneidenkäyttökykyyn

Systemaattisia tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 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, eteis-kammiokatkos, haarakatkos
Verisuonisto	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
	Hyvin harvinaiset	Raajojen tai niiden kärkiosien eryteema
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”

Valittujen haittavaikutusten 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 infektioista 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.

Muut haittavaikutukset, hyperurikemia

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Vaikka kerta-annospakkauksen tarkoitus on pienentää yliannostusriskiä eikä tietoja yliannostuksesta ole, mahdollisessa yliannostuksessa tulee tehdä mahahuuhtelu mahdollisimman pian. Potilasta tulee tarkkailla mahdollisen ruoansulatuskanavan verenvuodon ja vaikeiden limakalvovaurioiden varalta.

Erittäin suuret idarubisiiniannokset voivat aiheuttaa äkillistä sydänlihastoksisuutta 24 tunnin kuluessa ja vaikeaa myelosuppressiota 1–2 viikon kuluessa. Hoidolla on myös pyrittävä tukemaan potilaan elintoimintoja tänä aikana, ja siihen tulisi sisältyä sellaisia toimenpiteitä kuin verensiirrot ja suojaeristyshoito. Viivästynyttä sydämen vajaatoimintaa on tavattu antrasykliineillä jopa useita kuukausia liika-annoksen jälkeen. Potilasta tulee seurata tarkoin ja sydämen vajaatoimintaan viittaavien merkkien ilmetessä 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 solunottoa 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

Kun munuais- ja maksatoiminta ovat normaalit, suun kautta annettu idarubisiini imeytyy nopeasti 2–4 tunnissa, eliminoituu systeemisestä verenkierrosta 10–35 tunnin terminaalaisella puoliintumisajalla ja metaboloituu pääasiassa sytotoksiseksi aktiiviseksi metaboliitiksi, idarubisinoliksi. Idarubisinoli eliminoituu hitaammin: sen puoliintumisaika plasmassa on 33–60 tuntia. Idarubisiini eliminoituu pääasiassa sappiteitse idarubisinolinä. Annoksesta erittyy virtsaan 1–2 % muuttumattomana lääkeaineena seitsemän vuorokauden kuluessa ja korkeintaan 4,6 % idarubisinolinä.

Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on osoitettu olevan keskimäärin 18–39 % (tutkimuksissa havaitut yksittäiset arvot vaihtelivat 3 %:sta 77 %:iin), kun taas aktiivisesta metaboliitista, idarubisinolista, saatujen tietojen perusteella lasketut keskimääräiset arvot ovat jonkin verran suuremmat (29–58 %; ääriarvo 12–153 %).

Tutkimukset solujen (tumallisten veri- ja luuydinsolujen) lääkeainepitoisuuksista leukemiapotilailla ovat osoittaneet solunoton olevan nopeaa ja lähes paralleelia plasman lääkepitoisuuden kanssa. Tumallisten veri- ja luuydinsolujen idarubisiini- ja idarubisinolipitoisuudet ovat yli 200-kertaiset plasman pitoisuuksiin verrattuna. Idarubisiini ja idarubisinoli poistuivat plasmasta ja soluista lähes yhtä nopeasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta annettu idarubisiini on noin kolme kertaa vähemmän myrkyllinen kuin laskimoon annettu; etenkin ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus ei lisääntynyt, kun lääke annostellaan suun kautta.

Suun kautta annetun idarubisiinin kohde-elimet olivat samat kuin laskimoon annetulla idarubisiinilla ja muilla antrasykliiniyhdisteillä: hemolymfopoieettinen järjestelmä ja immuunijärjestelmä,

ruoansulatuskanava, sydän, maksa, munuaiset ja kivekset. Lääke vaikutti maksaan ja munuaisiin yleensä voimakkaammin laskimoon kuin suun kautta annettuna, kun taas lääkkeen vaikutus ruoansulatuskanavaan ja kiveksiin oli yhtäläinen antotavasta riippumatta.

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

Idarubisiini oli geenitoksinen useimmissa tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä. Muiden antrasykliinien tavoin suun kautta annettua idarubisiinia tulee pitää mutageenisena, teratogeenisena ja mahdollisesti karsinogeenisena.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Glyseryylipalmitostearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi (E 172)

Painomuste

Shellakka
Dehydratoitu alkoholi
Isopropyylialkoholi
Butyylialkoholi
Propyleeniglykoli
Väkevä ammoniakiliuos
Musta rautaoksidi (E 172)
Kaliumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi kapseli pakkauksessa.

Kapselit on pakattu kellanruskeaan tyyppin III lasipulloon, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Kapseleiden eheys on varmistettava ennen annostelua. Kapselit tulee niellä kokonaisina veden kera, eikä niitä saa imeskellä, purra tai pureskella.

Jos kapselissa oleva jauhe joutuu vahingossa kosketuksiin silmien, ihon tai limakalvojen kanssa, alue on huuhdeltava heti perusteellisesti vedellä ja hakeuduttava lääkäriin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 11345

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. tammikuuta 1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. tammikuuta 2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zavedos 5 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 5 mg idarubicinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

5 mg: Ogenomskinlig, självlösande, hård gelatinkapsel med röd lock- och bottendel, storlek 4, innehåller orangefärgat pulver. Kapseln märkt *Idarubicin 5*.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut myeloisk leukemi (AML)

Om intravenös tillförsel av idarubicinhydroklorid inte är möjlig t.ex. av medicinska, psykologiska eller sociala skäl kan idarubicinhydroklorid användas via munnen som behandling mot tidigare obehandlad, recidiv leukemi eller leukemi som inte svarat på tidigare behandling.

Bröstcancer i avancerat stadium

Zavedos-kapslarna är indicerade i behandlingen av bröstcancer i långt framskridet stadium, då första linjens kemoterapi som inte innehåller antracykliner har misslyckats och då man inte kan eller vill använda antracyklin givet intravenöst.

Idarubicinhydroklorid kan användas i kombinationsbehandlingar som innehåller andra kemoterapier.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Genom munnen.

Dosen beräknas vanligen utifrån kroppsytan (mg/m^2).

Vid akut myeloisk leukemi hos vuxna är den rekommenderade dosen idarubicinhydroklorid $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen genom munnen i tre dagar som enda behandling eller $15\text{--}30 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen genom munnen i tre dagar i kombination med andra leukemiläkemedel. Vid bestämning av doseringsscheman måste man dock beakta patientens hematologiska status och doseringen av andra cytotoxiska läkemedel om dessa ges samtidigt.

Vid långt framskriden bröstcancer är den rekommenderade dosen idarubicinhydroklorid $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen genom munnen antingen som singeldos eller fördelad över tre på varandra följande dagar ($15 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen). Denna behandling upprepas med 3–4 veckors mellanrum enligt hematologisk återhämtning. Om läkemedlet ges tillsammans med andra cytostatika är dosen

idarubicinhydroklorid 35 mg/m² genom munnen som enstaka dos. Vid bestämning av doseringsscheman måste man dock beakta patientens hematologiska status och doseringen av andra cytotoxiska läkemedel om dessa ges samtidigt.

Rekommendationen för kumulativ högsta dos idarubicinhydroklorid är 400 mg/m².

Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vatten och får inte sugas, bitas eller tuggas sönder. Zavedos-kapslarna kan också tas i samband med måltid.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Inga bestämda dosrekommendationer kan ges på grund av den begränsade tillgången på data för patienter med försämrad lever- och/eller njurfunktion. Dosreduktion ska dock övervägas hos patienter med serumbilirubinvärden över 34 µmol/l och/eller serumkreatininvärden högre än 180 µmol/l (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Användning av idarubicinhydroklorid är kontraindicerat i följande situationer:

- överkänslighet mot idarubicin, andra antracykliner eller antracenedioner eller något hjälpämne som nämns i avsnitt 6.1
- svårt nedsatt leverfunktion
- svårt nedsatt njurfunktion
- svår kardiomyopati
- nyligen genomgången hjärtinfarkt
- allvarliga arytmier
- kvarstående myelosuppression
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av idarubicinhydroklorid och/eller andra antracykliner och antracenedioner (se avsnitt 4.4).

Amning ska avbrytas under läkemedelsbehandlingen (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna regler

Behandling med idarubicin ska ske under övervakning av läkare med stor erfarenhet av kemoterapi. Till hands ska finnas tillräcklig laboratorie- och annan beredskap för att följa med toleransen av läkemedlet, för att skydda patienten som försvagats av läkemedelstoxicitet och för att stöda hans/hennes vitala funktioner. Svår blödningstillstånd och/eller svår infektion måste kunna behandlas snabbt och effektivt.

Patienterna ska ha återhämtat sig från akuta toxiska symptom, som uppkommit under tidigare behandling med cytostatika (som stomatit, neutropeni, trombocytopeni och generaliserade infektioner), före behandling med idarubicin.

Hjärtat

Hjärttoxicitet är en risk vid antracyklinbehandling, som kan manifestera sig i början av behandlingen (akut toxicitet) eller senare (fördröjd toxicitet).

Tidiga (akuta) hjärteffekter

Akut hjärttoxicitet förorsakad av idarubicin består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar (t.ex. icke specifik ST-T-vågsförändring). Takyarytmi, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi, samt atrioventrikulär blockad och grenblockad har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte en efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med idarubicin.

Fördröjda hjärteffekter

Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligen sent under behandlingen eller inom 2–3 månader efter att behandlingen upphört. Det finns rapporter om också senare uppkommen (åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling) kardiotoxicitet. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken och symptom på kongestiv hjärtinsufficiens (som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring, leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm). Subakuta effekter såsom perikardit/myokardit har också rapporterats. Livshotande kongestiv hjärtinsufficiens är den allvarligaste formen av antracyclininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet.

Kumulativa dosgränser för intravenöst eller oralt tillfört idarubicinhydroklorid har inte definierats. Idarubicinrelaterade kardiomyopatier har dock rapporterats hos 5 % av patienter, som har fått kumulativa doser på 150–290 mg/m². Tillgängliga data från patienter som har givits idarubicinhydroklorid oralt i kumulativa doser av upp till 400 mg/m² antyder att sannolikheten för kardiotoxicitet är låg.

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med idarubicin inleds. Hjärtfunktionen ska följas under hela behandlingen för att minska risken för svårt försämrad hjärtfunktion. Risken kan minskas genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att omedelbart avbryta behandlingen med idarubicin vid tecken på försämrad hjärtfunktion. En lämplig kvantitativ metod för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar MUGA (multi-gated radionuclide angiography, radioventrikulogram) eller ekokardiografi (ultraljudskardiografi, UKG). En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen med MUGA eller UKG rekommenderas före behandling, speciellt hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Bestämning av LVEF med MUGA eller UKG ska göras regelbundet, speciellt om den kumulativa dosen av antracyclin som patienten får är hög. Den teknik som används för utvärdering ska alltid vara densamma.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent hjärt-kärl-sjukdom, tidigare eller pågående radioterapi riktad mot hjärtsäcken/mediastinum, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracyklinderivat, samt samtidig tillförsel av läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet eller hjärttoxiska läkemedel såsom trastuzumab. Antracykliner, inklusive idarubicin ska inte ges i kombination med andra hjärttoxiska läkemedel om inte patientens hjärtfunktion övervakas noggrant (se avsnitt 4.5). Patienter som ges antracykliner efter avslutad behandling med andra hjärttoxiska läkemedel (särskilt de med lång halveringstid, som trastuzumab), löper också en större risk att utveckla hjärttoxicitet. Halveringstiden för trastuzumab som rapporterats varierar. Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader. Insättning av antracyclinbaserad behandling ska därför undvikas under 7 månader efter att trastuzumab har satts ut när det är möjligt. Om antracykliner används innan dess, rekommenderas noggrant övervakning av hjärtfunktionen.

Hjärtfunktionen måste särskilt noggrant följas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av idarubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser oberoende av om patienten har hjärtriskfaktorer eller inte.

Spädbarn och barn förefaller att vara känsligare för antracyclininducerad kardiotoxicitet och hjärtfunktionen måste utvärderas regelbundet under en längre period.

Det är troligt att toxiciteten hos idarubicin och andra antracykliner eller antracyklinderivat är additiv.

Hematologisk toxicitet

Idarubicin är en potent hämmare av benmärgsfunktionen. Behandlingsdosen av idarubicinhydroklorid orsakar alltid svår myelosuppression. Patientens blodbild (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) ska utvärderas före och under varje behandlingscykel med idarubicin. En dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) är det sätt den hematologiska toxiciteten huvudsakligen yttrar sig på och är den vanligaste akuta dosbegränsande toxiciteten hos detta läkemedel. Leukopeni och neutropeni är vanligtvis svåra. Trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Antalet neutrofiler och trombocyter når de lägsta nivåerna 10–14 dagar efter doseringen.

Antalet celler har i de flesta fall återgått till normalvärden under den tredje veckan. Under fasen med svår myelosuppression har dödsfall till följd av infektioner och/eller blödningar rapporterats. Kliniska följder av svår myelosuppression är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, vävnadshypoxi eller dödsfall. Vid febril neutropeni rekommenderas intravenös behandling med antibiotika.

Sekundär leukemi

Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner, däribland idarubicin. Sekundär leukemi är vanligare vid kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, då patienten före antracyklinbehandlingen har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna eskalerats. Sekundär leukemi kan ha en latensperiod på 1–3 år.

Gastrointestinal påverkan

Idarubicin ger upphov till kräkningar. Mukosit (vanligen stomatit, mindre ofta esofagit) uppträder vanligtvis tidigt efter administrering. Om inflammationen är svår kan den utvecklas på några dagar till ulceration av slemhinnor. De flesta patienter återhämtar sig från dessa biverkningar under den tredje behandlingsveckan.

Vid några tillfällen har allvarliga gastrointestinala episoder (som perforation eller blödning) observerats hos patienter efter oral tillförsel av idarubicin. Dessa patienter hade akut leukemi eller andra sjukdomstillstånd i anamnesen eller hade fått läkemedel, kända för att orsaka gastrointestinala komplikationer. Hos patienter med aktiv gastrointestinal sjukdom med ökad risk för blödning och/eller perforering, ska läkaren noga väga fördelen med idarubicinbehandling oralt mot riskerna.

Lever- och/eller njurfunktion

Eftersom försämrad lever och/eller njurfunktion kan påverka omsättningen av idarubicin, ska lever- och njurfunktionen utvärderas med konventionella laborietester (med serumbilirubin och serumkreatinin som indikatorer) före och under behandling. I ett antal fas III kliniska prövningar gavs inte behandling vid serumbilirubinvärden över 34 $\mu\text{mol/l}$ och/eller serumkreatininvärden högre än 180 $\mu\text{mol/l}$. För andra antracykliner tillämpas en 50 % dosreducering om bilirubinvärderna är 120–34 $\mu\text{mol/l}$ (se avsnitt 4.2).

Tumörlyssyndrom

Idarubicin kan ge upphov till hyperurikemi till följd av den omfattande purinkatabolism som åtföljer snabb läkemedelsinducerad lys av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom). Blodnivåerna av urinsyra, kalium, kalcium, fosfat och kreatinin ska därför utvärderas efter den inledande behandlingen. Vätskeersättning, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minimera de eventuella komplikationerna till tumörlyssyndrom.

Immunhämmande effekter/ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar på grund av cytostatikabehandling (däribland idarubicin), kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får idarubicin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Reproduktionsorgan

Män som behandlas med idarubicinhydroklorid uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandling och om situationen så kräver be om råd om spermienedfrysning, om sådan möjlighet finns, då denna behandling kan medföra irreversibel infertilitet (se avsnitt 4.6).

Övrigt

Liksom med andra cytostatika har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska företeelser, inklusive lungemboli, rapporterats i samband med användning av idarubicin. Eventuella systemiska infektioner ska behandlas före idarubicinbehandlingen inleds. Patienten ska upplysas om att produkten kan orsaka rödfärgning av urinen under 1–2 dagar efter administrering.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Då idarubicin är en potent hämmare av benmärgsfunktionen kan användning i kombination med andra cytotoxiska läkemedel med liknande verkningsmekanism leda till att en additiv toxicitet uppstår som leder till effekter på speciellt benmärg och blodbild samt mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.4). Vid samtidig användning av idarubicin och andra läkemedel som eventuellt är kardiotoxiska, eller vid samtidig användning av hjärtpåverkande föreningar (t.ex. kalciumantagonister), ska hjärtfunktionen övervakas under hela behandlingen. Förändringar i lever- eller njurfunktionen framkallade av andra samtidiga behandlingar kan påverka idarubicins metabolism, farmakokinetik och terapeutiska effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

En additiv benmärgssuppressiv effekt kan uppstå om radioterapi ges samtidigt eller inom 2–3 veckor före inledningen av behandling med idarubicin.

Samtidig användning av levande försvagade vacciner rekommenderas inte, på grund av risken för eventuellt fatal systemisk sjukdom. Risken är högre hos personer som redan är immunkomprometterade med anledning av deras bakomliggande sjukdom. Ett inaktivt vaccin ska användas om det finns tillgängligt.

Vid kombination av orala antikoagulantia och kemoterapeutiska cancerläkemedel rekommenderas tätare kontroller av INR-värdet eftersom risken för en interaktion inte kan uteslutas.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av enbart ciklosporin A, som enda kemosensibiliserande substans, ökade signifikant idarubicins AUC 1,78-faldigt och idarubicinols AUC 2,46-faldigt hos patienter med akut leukemi. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd. Det kan vara nödvändigt att justera dosen till vissa patienter.

Föda förefaller inte försämra absorptionen av idarubicin och därför kan Zavedos-kapslarna tas med måltider. Användning av antacida samtidigt som en Zavedos-kapsel tas rekommenderas inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Idarubicin kan orsaka kromosomskador i humana spermier. Därför ska män som genomgår behandling med idarubicin använda effektiv preventivmetod i upp till 3 månader efter behandlingen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Idarubicins embryotoxiska potential har visats i studier, såväl *in vitro* som *in vivo*. Det har emellertid inte gjorts några adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Kvinnor i fertil ålder uppmanas att inte bli gravida under behandling och ska använda en av läkare föreslagen effektiv preventivmetod under behandlingen. Idarubicin ska användas under graviditet endast om den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret. Patienten ska informeras om den potentiella risken för fostret. Patienter som vill skaffa barn efter slutförd behandling ska först uppmanas att, om det är lämpligt och möjligt, ta del av genetisk rådgivning om sådan finns.

Amning

Det är inte känt om idarubicin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Amning är inte tillåten under behandling med idarubicin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga systematiska prövningar om förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med idarubicin med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Infektioner och infestationer
	Mindre vanliga	Sepsis/septikemi
Benigna och maligna tumörer (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Sekundär leukemi (akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, svår leukopeni och neutropeni, anemi
	Ingen känd frekvens	Pancytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaxi
Endokrina systemet	Mycket vanliga	Aptitlöshet
	Mindre vanliga	Dehydrering
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hyperurikemi
	Ingen känd frekvens	Tumörlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Cerebrala blödningar
Hjärtat	Vanliga	Kongestiv hjärtsvikt, bradykardi, sinustakykardi, takyarytmi, asymptomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion, kardiomyopati ^{**}
	Mindre vanliga	Myokardinfarkt, EKG-avvikelse [*]
	Mycket sällsynta	Perikardit, myokardit, atrioventrikulärt block och grenblock
Blodkärl	Mindre vanliga	Chock
	Mycket sällsynta	Tromboemboli, rodnad och värmekänsla i ansiktet
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, mukosit/stomatit, diarré, smärta eller sveda i buken
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, magont
	Mindre vanliga	Esofagit, kolit [†]
	Mycket sällsynta	Gastriska erosioner eller ulcerationer
Lever och gallvägar	Vanliga	Stegring av leverenzymerna och bilirubin
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hårfall
	Vanliga	Hudutslag, klåda, överkänslighet hos bestrålad hud [‡]

	Mindre vanliga	Nässelutslag, hyperpigmentering av hud och naglar
	Mycket sällsynta	Erytem i extremiteter eller deras yttersta delar
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Rödfärgning av urinen under 1–2 dagar efter behandlingen
Allmänna symptom och symptom vid administrationsstället	Mycket vanliga	Feber, huvudvärk, frossa

* Icke-specifika ST-förändringar

** Se avsnitt 4.4 för tecken och symptom

† Däribland svår enterokolit/neutropen enterokolit med perforation

‡ ”radiation recall reaction” (strålningsinducerad hudreaktion)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematopoetiska systemet

Uttalad myelosuppression är den allvarligaste biverkningen av idarubicinbehandling. Den är emellertid nödvändig för eradikering av leukemiceller (se avsnitt 4.4).

Antalet leukocyter och trombocyter är vanligtvis som lägst efter 10–14 dagar efter idarubicinadministrering. Cellmängderna normaliseras i allmänhet behandlingsvecka tre. Dödsfall har på grund av infektioner och/eller blödningar under det svåra myelosuppressionsstadiet rapporterats.

Kliniska följder av myelosuppression kan vara feber, infektioner, sepsis, septisk chock, blödningar och vävnadshypoxi, som kan leda till döden. Vid febril neutropeni rekommenderas intravenös behandling med antibiotika.

Kardiotoxicitet

Livshotande kongestiv hjärtsvikt är den allvarligaste formen av antracyclininducerad kardiomyopati och utgör läkemedlets dosbegränsande toxicitet (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Stomatit och, i svåra fall, ulceration i mukosa, dehydrering orsakad av svåra kräkningar och diarré, risk för kolonperforation osv.

Övriga biverkningar: hyperurikemi

Vätskeersättning, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minimera de eventuella komplikationerna till tumörlyssyndrom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fastän avsikten med endosförpackningen är att minska risken för överdosering och det inte finns uppgifter om överdosering ska magsköljning utföras så snart som möjligt efter en eventuell

överdosering. Patienten ska monitoreras för eventuella gastrointestinala blödningar och svåra slemhinneskador.

Mycket höga doser av idarubicin kan förväntas orsaka akut myokard-degeneration inom 24 timmar och svår myelosuppression inom 1–2 veckor. Under denna tid ska patientens vitala funktioner också stödjas med behandling som ska innehålla bl.a. blodtransfusioner och skyddsisolering. Fördröjd hjärtpåverkan har setts med antracykliner upp till flera månader efter överdosering. Patienten ska följas noga och vid tecken som tyder på nedsatt hjärtfunktion behandling enligt gängse vårdpraxis sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: idarubicin, ATC-kod: L01DB06

Idarubicin är en antimitotisk och cytotoxisk substans. Idarubicin är en DNA-interkalerande substans som interagerar med topoisomeras II och har en hämmande effekt på nukleinsyrasyntesen. Position 4 i antracyklinstrukturen är modifierad, varför idarubicin är mycket lipofilt. Fettlösligheten leder till ett ökat cellulärt upptag jämfört med doxorubicin och daunorubicin.

Idarubicin är effektivt och har större potens än daunorubicin mot murin leukemi och lymfom både vid intravenös och oral administrering. Studier *in vitro* på humana och murina antracyklinresistenta celler har visat en lägre grad av korsresistens för idarubicin jämfört med doxorubicin och daunorubicin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Då njur- och leverfunktionerna är normala absorberas idarubicin givet oralt genom munnen inom 2–4 timmar, elimineras ur den systemiska blodcirkulationen med en 10–35 timmars halveringstid och metaboliseras huvudsakligen som en cytotoxisk metabolit, idarubicinol. Idarubicinol elimineras långsammare: dess halveringstid i plasma är 33–60 timmar. Idarubicin elimineras huvudsakligen via gallan som idarubicinol. Av dosen utsöndras i urinen 1–2 % som oförändrat läkemedel inom sju dagar och högst som 4,6 % idarubicinol.

Den absoluta biologiska nyttoandelen has visats sig vara i medeltal 18–39 % (enskilda värden observerade i studier varierade mellan 3 % och 77 %) då däremot av den aktiva metaboliten idarubicinol de genomsnittliga värdena enligt inkomna uppgifter är något högre (29–58 %; extremt värde 12–153 %).

Studier av läkemedelskoncentrationerna i celler (nukleära blod- och benmärgsceller) hos leukemipatienter har visat att intaget i cellen är snabbt och nästan parallellt med läkemedelskoncentrationen i plasma. Idarubicin- och idarubicinolnivåerna i nukleära blod- och benmärgsceller är över 200-faldiga jämfört med nivåerna i plasma. Idarubicin och idarubicinol utsöndras från plasma och celler nästa lika snabbt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Idarubicin givet genom munnen är cirka tre gånger mindre giftigt än givet intravenöst. Framförallt ökar inte toxiciteten som riktar sig mot matsmältningskanalen då läkemedlet doseras genom munnen.

Målorganen för idarubicin genom munnen var samma som för idarubicin som ges intravenöst och andra antracyklinföreningar: hemolymfopoietiska systemet och immunsystemet, matsmältningskanalen, hjärtat, levern, njurarna och testiklarna. Läkemedlet verkade i allmänhet på levern och njurarna kraftigare givet intravenöst än givet genom munnen, medan läkemedlets effekt på matsmältningskanalen och testiklarna var likartad oberoende av administreringssättet.

Karcinogenicitet, mutagenicitet och nedsatt fertilitet (se avsnitt 4.6).

Idarubicin var gentoxiskt i de flesta utförda *in vitro*- och *in vivo*-testerna. Liksom andra antracykliner ska idarubicin anses vara mutagen, teratogen och eventuellt karcinogen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Glycerylpalmitostearat

Kapsels skal

Gelatin
Titandioxid (E 171)
Järnoxid (E 172)

Trycksvärta

Shellack
Dehydraterad alkohol
Isopropylalkohol
Butylalkohol
Propylenglykol
Stark ammoniaklösning
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En kapsel i förpackningen.

Kapslarna är förpackade i en gulbrun typ III-glasflaska som har ett barnsäkert skruvlock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera före dosering att kapslarna är hela. Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vatten och får inte sugas, bitas eller tuggas sönder.

Om pulvret i kapslarna av misstag kommit i kontakt med ögon, hud eller slemhinnor ska området omedelbart sköljas noga med vatten och läkare skall kontaktas

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4

00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 11345

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 januari 1994

Datum för den senaste förnyelsen: 21 januari 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.6.2020