

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 myelooisessa leukemiassa ensisijaisena hoitona tai remission induktio relapoituneiden tai refraktaaristen potilaiden hoidossa.

Lapset

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoon.

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

Aikuiset

Akuutissa myelooisessa 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.

Pediatriset potilaat

Akuutissa myelooisessa leukemiassa suositellaan idarubisiinihydrokloridin annostusta $10\text{--}12 \text{ mg}/\text{m}^2$ hitaana laskimonsisäisenä injektiona kerran vuorokaudessa kolmena päivänä yhdistelmähoitona sytarabiinin kanssa.

Huom! Edellä esitetty on yleinen ohjeistus. Tarkista tarkka annostus yksittäisistä annosteluohjelmista. Näissä annostusohjelmissa tulee huomioida potilaan hematologinen tila ja yhdistelmähoidossa 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).

Antotapa

Anto laskimoon

Injisoi Zavedos-injektioliuos hitaasti 5–10 minuutin kuluessa hyvin virtaavaan laskimoreittiin kanyylista, johon infusoidaan samanaikaisesti 0,9-prosenttista fysiologista keittosuolaliuosta. Tämä pienentää tromboflebitin 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 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 galoppirytmä). 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 aiheuttama sydäntoksisuus voi kuitenkin ilmetä jo pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

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

Idarubisiiniin 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 merkittävimmat 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 trombosytopeniaa ja anemiaa voi ilmetä. Neutrofiili- ja verihiutale määrät ovat tavallisesti pienimmillään 10–14 päivän kuluttua annostelusta. Solumäärät kuitenkin yleensä normalisoituvat kolmannelle 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

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.

Maksan ja/tai munuaisten toiminta

Koska maksan ja/tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi vaikuttaa idarubisiinin eliminaatioon, maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava tavanomaisin kliinisin laboratoriotestein (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 verisuoneen tai jos samaan laskimoon on annettu aiemmin useita injektioita, seurauksena voi olla laskimosklerosi. Suositeltujen antotoimenpiteiden noudattaminen voi minimoida flebiitin/tromboflebiitin riskin pistokohdassa (ks. kohta 4.2).

Ekstravasaatio

Idarubisiinin ekstravasaatio laskimonsisäisen injisoinnin aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudolvaurioita (vesikellomuodostus, vaikea selluliitti) ja kuolion. Jos idarubisiinin laskimonsisäisen annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen infuusio on lopetettava heti. Ekstravasaatiotapauksissa 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 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

Idarubisiini voi aiheuttaa genotoksisuutta. Idarubisiinihoitoa saavia mies- ja naispotilaita kehoitetaan käyttämään luotettavaa raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen.

Idarubisiinihoitoa saavia miehiä kehoitetaan kysymään tilanteen mukaan neuvoo siittiösolujen säilytyksestä, jos sellainen mahdollisuus on saatavilla, koska tämä lääkehoito voi aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden (ks. kohta 4.6). Jos potilas haluaa saada lapsia hoidon päätyttyä, häntä on kehoitettava keskustelemaan ensin asianmukaisen asiantuntijan kanssa.

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 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 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

Raskaus

Idarubisiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Idarubisiinia ei pidä käyttää raskausaikana, paitsi jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin. Potilaille on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta haitasta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa ja käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää idarubisiinihoidon aikana ja vähintään 6,5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Miehä, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää idarubisiinihoidon aikana ja vähintään 3,5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö idarubisiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska muut antrasykliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska idarubisiini voi aiheuttaa imetettävälle vauvalle vakavia haittavaikutuksia, on naisia neuvottava olemaan imettämättä idarubisiinihoidon aikana ja vähintään 14 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Idarubisiini voi vaurioittaa ihmisen siittiösolujen kromosomeja. Siksi idarubisiinihoitoa saavan miehen on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja lisäksi 3,5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4). Sekä miesten että naisten tulisi ennen hoitoa pyytää tietoa toimenpiteistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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 ravitus	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	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 kudος	Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
	Yleiset	Ihottuma, kutina, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys‡
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, ihon ja kynsien hyperpigmentaatio, selluliitti§, kudoksenekroosi
	Hyvin harvinaiset	Raajojen tai niiden kärkiosien eryteema
	Tuntematon	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 haittavaikutusten kuvaus

Hematopoieettinen 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 klinisiä 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 laskimonviereiseen kudokseen voi aiheuttaa kipua, vaikeaa selluliittia ja kudosekroosia.

Muut hättävähäikutukset, hyperurikemia

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

Pediatriset potilaat

Aikuisilla ja lapsilla hättävähäikutukset ovat samanlaisia lukuun ottamatta lasten lisääntyntä herkkyttä antrasykliinien aiheuttamalle sydäntoksisuudelle (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läähkeiden hättävähäikutusrekisteri

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 nukleinihapposynteesiä. 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 resistenteillä 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 puoliintumisaajan 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 puoliintumisaajan 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 puoliintumisaajan 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 idarubisiinin kokonaispuhdistuma-arvot (30–107,9 l/h/m²) ovat suurempia kuin pediatrisilla potilailla raportoidut (18–33 l/h/m²). Vaikka sekä aikuisilla että lapsilla idarubisiinin jakautumistilavuus on hyvin suuri (viittaa siihen, että suuri määrä lääkeainetta 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 idarubisiinin päämetaboliitti, idarubisinoli, estää kasvaimen kasvua. Yhtä suurina annoksina annettuna idarubisinoli on selvästi vähemmän sydäntoksinen rotille kuin sen kanta-aine idarubisiini.

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).

Idarubisiini oli genotoksinen useimmissa tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä. Laskimonsisäinen idarubisiini oli rotilla 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 injektio pullo: 2 vuotta.

Avaamaton polypropyleeninen injektio pullo: 3 vuotta.

Avattu pakkaus: Valmis liuos ja avattu injektio neste 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 pakkaus koot

Pakkaus koot: 5 ml, 10 ml ja 20 ml.

Väritön lasinen injektio pullo, jossa on klorobutyylimuovipulppa, alumiinisinetti ja violetti korkki.

Väritön polypropyleeninen injektio pullo, jossa halobutyylimuovipulppa, alumiinisinetti 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 idarubisiiniliuksen kanssa, mukaan lukien suojakäsineet, on kerättävä erilliseen, ongelmajätteille varattuun roska-astiaan ja hävitettävä polttamalla.

Roiskeet ja vuodot huuhdellaan ensin laimealla natriumhypokloriittiliuksella (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 natriumbikarbonaattiliuksella 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. elokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zavedos 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 1 mg idarubicinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Läkemedlets utseende: Injektionsvätskan är en steril, pyrogenfri, röd-orange, klar vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Remissionsinduktion vid akut myeloisk leukemi (AML) som första linjens behandling eller remissionsinduktion i behandlingen av recidiverande eller refraktionära patienter.

Pediatrisk population

Idarubicinhydroklorid är avsett att användas i kombination med cytarabin som första linjens remissionsinduktionsbehandling av akut myeloisk leukemi (AML) hos tidigare obehandlade barn.

Zavedos injektionsvätska kan användas i andra kombinationsbehandlingar som innehåller cytotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Intravenöst.

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

Vuxna

Vid akut myeloisk leukemi rekommenderas en dosering med $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ idarubicinhydroklorid intravenöst dagligen i tre dagar kombinerat med cytarabin.

Ett annat doseringsschema som används som både enda behandling och kombinationsbehandling är $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ idarubicinhydroklorid intravenöst dagligen i fem dagar.

Pediatrisk population

Vid akut myeloisk leukemi rekommenderas en dosering med $10\text{--}12 \text{ mg}/\text{m}^2$ idarubicinhydroklorid som långsam intravenös injektion dagligen i tre dagar kombinerat med cytarabin.

Obs! Dessa riktlinjer är generella. Se de enskilda protokollen för exakt dosering.

Vid bestämning av doseringsscheman måste man dock beakta patientens hematologiska status och doseringen av andra cytotoxiska läkemedel om dessa ges samtidigt.

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).

Administreringsätt

Intravenös administrering

Injicera Zavedos-lösningen långsamt under 5–10 minuter i en ven med bra flöde genom en kanyl under samtidig infusion av 0,9-procentig fysiologisk koksaltlösning. Detta minskar risken för tromboflebit eller trombos och extravasering; de kan orsaka svår vävnadsinflammation och -nekros. En injektion som ges i ett litet blodkärl eller upprepade gånger på samma ställe kan orsaka venskleros.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar för hantering.

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 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 manifesteras 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 antracyklininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet.

Kumulativa dosgränser för intravenöst eller oralt tillfört idarubicinhydroklorid har inte definierats. Idarubicinrelaterade kardiomyopater 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 antracyklin 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 antracyklinbaserad behandling ska därför undvikas under 7 månader efter att trastuzumab har satts ut när det är möjligt. Om antracykliner används innan dess, rekommenderas noggrann 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 antracyklininducerad 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. Mukositt (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.

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 µmol/l och/eller serumkreatininvärden högre än 180 µmol/l. För andra antracykliner tillämpas en 50 % dosreducering om bilirubinvärdena är 120–34 µmol/l (se avsnitt 4.2).

Effekter vid injektionsstället

Injektioner i små blodkärl och upprepade injektioner i samma blodkärl kan orsaka venskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället minskar om de rekommenderade anvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

Extravasering

Extravasering av idarubicin under intravenös injicering kan ge upphov till lokal smärta, svår vävnadsskada (blåsbildning, allvarlig cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symptom på extravasering uppkomma under intravenös administrering av idarubicin ska tillförseln omedelbart avbrytas. I händelse av extravasering kan dexrazoxan användas för att förebygga eller minska vävnadsskada.

Tumörlyssyndrom

Idarubicin kan ge upphov till hyperurikemi till följd av den omfattande purinkatabolism som åtföljer snabb läkemedelsinducerad lyses 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

Idarubicin kan orsaka genotoxicitet. Män och kvinnor som behandlas med idarubicin uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandling och under en period efter behandling. Män som behandlas med idarubicin uppmanas att, om lämpligt och möjligt, be om råd om spermiedfrysning då denna behandling kan medföra irreversibel infertilitet (se avsnitt 4.6). Patienter som vill skaffa barn efter slutförd behandling ska uppmanas att först tala med en lämplig specialist.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av idarubicin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Idarubicin ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret. Patienten ska informeras om den potentiella risken för fostret.

Fertila kvinnor / preventivmedel för kvinnor och män

Fertila kvinnor uppmanas att inte bli gravida och att använda effektiv preventivmedel under behandling med idarubicin och i minst 6,5 månader efter den sista dosen. Män med kvinnliga partner i fertil ålder ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandling med idarubicin och i minst 3,5 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om idarubicin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Eftersom andra antracykliner utsöndras i modersmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar av idarubicin

hos ammade spädbarn ska kvinnor uppmanas att inte amma under behandling med idarubicin och i minst 14 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Idarubicin kan orsaka kromosomskador i humana spermier. Därför ska män som genomgår behandling med idarubicin använda effektiv preventivmedel i minst 3,5 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.4). Både män och kvinnor ska be om råd avseende fertilitetsbevarande åtgärder innan behandling.

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	Tumörlösyndrom
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	Vanliga	Blödningar, lokal flebit, tromboflebit
	Mindre vanliga	Chock
	Mycket sällsynta	Tromboemboli, rodnad och värmekänsla i ansiktet

Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, mukos/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	Håravfall
	Vanliga	Hudutslag, klåda, överkänslighet hos bestrålad hud [‡]
	Mindre vanliga	Nässelutslag, hyperpigmentering av hud och naglar, cellulit [§] , vävnadsnekros
	Mycket sällsynta	Erytem i extremiteter eller deras yttersta delar
	Ingen känd frekvens	Lokal reaktion
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Rödfärgning av urinen under 1–2 dagar efter behandlingen
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	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)

§ Denna biverkan kan vara svår

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.

Administreringsstället

Flebit/tromboflebit och förebyggande åtgärder, se avsnitt 4.2. Oavsiktliga paravenösa infiltrat kan orsaka smärta, svår cellulit och vävnadsnekros.

Övriga biverkningar: hyperurikemi

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

Pediatrisk population

Biverkningarna är jämförbara hos vuxna och barn, förutom att barn uppvisar en större mottaglighet för antracyclininducerad hjärttoxicitet (se avsnitt 4.4).

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

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 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 om han/hon visar tecken som tyder på nedsatt hjärtfunktion ska han/hon skötas enligt gängse vårdpraxis.

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 antracyclinstrukturen 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 antracyclinresistenta celler har visat en lägre grad av korsresistens för idarubicin jämfört med doxorubicin och daunorubicin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos vuxna, efter oral dosering av 10–60 mg/m² idarubicin, absorberades idarubicin snabbt och maximala plasmakoncentrationer (4–12,65 ng/ml) uppnåddes 1–4 timmar efter dosering. Den terminala halveringstiden var 12,7±6,0 timmar (medelvärde ± standarddeviation). Efter intravenös administrering av idarubicin till vuxna var den terminala halveringstiden 13,9±5,9 timmar, liknande den som observerades efter oral administrering.

Efter intravenös administrering metaboliseras idarubicin huvudsakligen till en aktiv metabolit, idarubicinol. Idarubicinol elimineras långsammare än den oförändrade substansen med halveringstid i

plasma mellan 41 och 69 timmar. Idarubicin elimineras via galla och njurar, i huvudsak i form av idarubicinol.

Studier av cellulära (nukleära blod- och benmärgsceller) läkemedelskoncentrationer på leukemiska patienter har visat att maximala cellulära koncentrationer av idarubicin nås några minuter efter injektion. Idarubicin- och idarubicinolkoncentrationer i nukleära blod- och benmärgsceller är mer än hundra gånger plasmakoncentrationerna. Idarubicins clearancefrekvens i plasma och celler var nästan jämförbar med den terminala halveringstiden på cirka 15 timmar. Den terminala halveringstiden för idarubicinol i celler var cirka 72 timmar.

Pediatrik population

Efter intravenös administrering av idarubicinhydroklorid i doser på 15–40 mg/m² under 3 dagar till 7 pediatrika patienter, uppmättes farmakokinetiskt en halveringstid på 8,5 timmar för idarubicin (median, intervall: 3,6–26,4 timmar). Den aktiva metaboliten, idarubicinol, ackumulerades under 3-dagarsbehandlingen och uppvisade en median för halveringstiden på 43,7 timmar (intervall: 27,8–131 timmar). Hos 15 pediatrika patienter som i en annan studie fick idarubicinhydroklorid oralt i doser på 30–50 mg/m² under 3 dagar var den maximala plasmakoncentrationen av idarubicin 10,6 ng/ml (intervall 2,7–16,7 ng/ml vid dosen 40 mg/m²). Medianen för idarubicins terminala halveringstid var 9,2 timmar (intervall 6,4–25,5 timmar). En signifikant ackumulering av idarubicinol under 3 dagars behandling observerades. Den terminala halveringstiden som observerades hos pediatrika patienter efter intravenös administrering svarade mot det observerade värdet efter oral administrering.

Eftersom C_{max} för idarubicin är liknande hos barn och vuxna efter oral administrering verkar inte absorptionskinetiken vara olika mellan vuxna och barn.

Värdena för idarubicins elimineringshalveringstid efter både oral och intravenös administrering är olika mellan vuxna och barn.

De totala clearance-värdena för idarubicin (30–107,9 l/h/m²) som rapporterats hos vuxna är högre än värdena som rapporterats för den pediatrika populationen (18–33 l/h/m²). Fastän idarubicins distributionsvolym hos både vuxna och barn är mycket stor (tyder på att en stor mängd av läkemedlet binds i vävnader) kan den kortare elimineringshalveringstiden och den lägre totala clearance inte helt förklaras av en skenbart mindre distributionsvolym hos barn jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella *in vitro*- och *in vivo*-modeller har det visats att idarubicins huvudmetabolit, idarubicinol, hämmar tumörtillväxten. Då det ges i lika stora doser är idarubicinol klart mindre kardiotoxiskt för råttor än den oförändrade substansen idarubicin.

LD₅₀-värdena (medianvärde) för idarubicinhydroklorid intravenöst var 4,4 mg/kg i möss, 2,9 mg/kg i råttor och cirka 1,0 mg/kg i hund. Målorganen efter en singeldos var det hematopoetiska och lymfatiska systemet, samt särskilt magtarmkanalen hos hund.

Toxiska effekter i råttor och hund undersöktes efter långvarig intravenös administrering av idarubicin. De huvudsakliga målorganen för dem var det hematopoetiska och lymfatiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen.

Karcinogenitet, mutagenitet och nedsatt fertilitet (se avsnitt 4.6).

Idarubicin var gentoxiskt i de flesta utförda *in vitro*- och *in vivo*-testerna. Idarubicin intravenöst var i råttor carcinogent, toxiskt för reproduktionsorganen, embryotoxiskt och teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Långvarig kontakt med alkaliska lösningar måste undvikas eftersom det kan leda till nedbrytning av läkemedlet. Zavedos får inte blandas med heparin eftersom det kan bilda en fällning. Blandning av Zavedos med andra läkemedel rekommenderas inte.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska av glas: 2 år.

Öppnad injektionsflaska av polypropylen: 3 år.

Öppnad förpackning: Öppnad och färdigberedd lösning är hållbar i 24 timmar vid 2–8 °C eller 12 timmar vid högst 25 °C. Av mikrobiologiska skäl ska preparatet användas omedelbart. Om preparatet inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena innan användningen användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Öppnad förpackning: Förvaras och transporteras kallt (2–8 °C).

Öppnad förpackning: Se avsnitt 6.3 Hållbarhet. Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyper och innehåll

Förpackningsstorlekar: 5 ml, 10 ml och 20 ml.

Färglös injektionsflaska av glas med propp av klorobutylgummi, förseglad med aluminiumförslutning och violett lock.

Färglös injektionsflaska av propylen med propp av halobutylgummi, aluminiumförslutning och skyddslock av plast.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder

Följande försiktighetsåtgärder ska följas på grund av läkemedlets toxiska natur:

- Personalen måste utbildas i korrekt hantering av läkemedlet
- Gravida kvinnor får inte arbeta med läkemedlet
- Personalen som hanterar läkemedlet måste använda skyddsrock och -handskar, mun- och nässkydd skyddsglasögon eller ansiktsmask
- Ett skilt arbetsområde för hanteringen av läkemedlet ska iordningsställas (helst med ett skyddsskåp klass II)
- Bordsytorna ska skyddas med ett engångs-, plastat absorberande papper
- Alla instrument som har varit i beröring med idarubicinlösningen, inklusive handskar måste insamlas i en skild avfallsbehållare för problemavfall och förstöras genom förbränning.

Spill och läckage måste först sköljas med spädd natriumhypokloritlösning (1 % tillgängligt klor) och därefter med vatten. Alla rengöringsmaterial måste förstöras genom förbränning.

Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon måste behandlas omedelbart genom noggrann sköljning med vatten, tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning och läkare ska kontaktas.

Kassera all oanvänd lösning.

Se Arbetarskyddsförvaltningens säkerhetsföreskrifter nr 9 "Cytostatika" (1985).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13283

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 augusti 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 23 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.11.2021