

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

Suun kautta.

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

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

Pitkälle edenneessä rintasyövässä idarubisiinihydrokloridin suositusannos on monoterapiassa 45 mg/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 mg/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, 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 ennenäikaista supistelua ja kammiooperäistä takykardiaa, bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoivat viivästyneen sydäntoksisuuden kehittymistä, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä eikä idarubisiinihoitoa yleensä tarvitse keskeyttää niiden vuoksi.

Viivästyneet sydäntapahtumat

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

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

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

Sydäntoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai lepotilassa oleva sydän- ja verisuonisairaus, aikaisempi tai samanaikainen sädehoito 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 puoliintumisaajan omaavilla lääkeaineilla kuten trastutsumabilla) on lopetettu. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika on noin 28–38 vuorokautta ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikkoa hoidon lopettamisesta. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkoin, jos potilaan saama kumulatiivinen annos on suuri tai hänellä on riskitekijöitä. Idarubisiinin aiheuttamaa sydäntoksisuutta voi kuitenkin ilmetä jo 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 merkittävimmät 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 trombosytopeniaa 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 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.

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

Immunosuppressoivat vaikutukset/Lisääntynyt infektiokerkyys

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

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

Muuta

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

Mahdolliset systeemiset infektiot on hoidettava ennen idarubisiinihoidon aloittamista.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska idarubisiini suppressoi luuydintä voimakkaasti, sen yhdistäminen muihin samalla tavalla vaikuttaviin kemoterapia-aineisiin saattaa lisätä toksisuutta, joka kohdistuu erityisesti luuytimeen/vereen ja maha-suolikanavaan (ks. kohta 4.4). Idarubisiinin käyttö yhdistelmäkemoterapiassa muiden mahdollisesti sydäntoksisten lääkkeiden kanssa tai samanaikainen käyttö muiden sydämeen vaikuttavien yhdisteiden (esim. kalsiuminestäjien) kanssa edellyttää sydänseurantaa koko hoidon ajan.

Samanaikaisten hoitojen aiheuttamat muutokset maksan tai munuaisten toiminnassa voivat vaikuttaa idarubisiinin metaboliaan, farmakokinetiikkaan ja hoitotehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Siklosporiini A: Pelkän siklosporiini A:n samanaikainen anto kasvainsoluja solunsalpaajahoidolle herkistävänä aineena lisäsi idarubisiinin AUC-arvoa 1,78-kertaiseksi ja idarubisinolin AUC-arvoa 2,46-kertaiseksi akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys ei ole tiedossa. Annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen joillakin potilailla.

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 riittävää raskaudenehkäisyä. Idarubisiinia tulee käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin. Potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta haitasta. Jos potilas haluaa saada lapsia hoidon päätyttyä, hänet olisi tilanteen mukaan ohjattava ensin perinnöllisyysneuvontaan, jos sellaista on saatavilla.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleiset	Infektiot
	Melko harvinaiset	Sepsis/septikemia
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Sekundaarinen leukemia (akuutti myeloidileukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Trombosytopenia, vaikea leukopenia ja neutropenia, anemia
	Tuntematon	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinaiset	Anafylaksi
Umpieritys	Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus
	Melko harvinaiset	Elimistön kuivuminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hyperurikemia
	Tuntematon	Tuumorilyysisyndrooma
Hermosto	Harvinaiset	Aivoverenvuodot
Sydän	Yleiset	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradykardia, sinustakykardia, takyarytmiat, vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen, kardiomyopatiat**
	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti, EKG-poikkeavuudet*
	Hyvin harvinaiset	Perikardiitti, myokardiitti, eteiskammiokatkos, haarakatkos
Verisuonisto	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,
	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 alkalinisaatio 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 soluunottoa doksorubisiiniin ja daunorubisiiniin verrattuna.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Kun munuais- ja maksatoiminta ovat normaalit, suun kautta annettu idarubisiini imeytyy nopeasti 2–4 tunnissa, eliminoituu systeemisestä verenkierrosta 10–35 tunnin terminaalilla puoliintumisajalla ja metaboloituu pääasiassa sytotoksiseksi aktiiviseksi metaboliitiksi, idarubisinoliksi. Idarubisinoli eliminoituu hitaammin: sen puoliintumisaika plasmassa on 33–60 tuntia. Idarubisiini eliminoituu

pääasiassa sappiteitse idarubisinolina. Annoksesta erittyy virtsaan 1–2 % muuttumattomana lääkeaineena seitsemän vuorokauden kuluessa ja korkeintaan 4,6 % idarubisinolina.

Absoluuttisen biologisen hyötöosuuden 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 soluunoton 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: hemolymfopoeettinen 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 ammoniakkiliuos
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 käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön valmiste 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: 17.1.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.1.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.7.2018