

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zavedos 5 mg kapseli, kova
Zavedos 10 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 5 mg tai 10 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*.

10 mg: Läpinäkymätön, punainen kansiosa ja valkoinen pohjaosa, itselukittuva, kova liivatekapseli, koko nro 4, sisältää oranssia jauhetta. Kapselissa merkintä *Idarubicin 10*.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti myelooinen leukemia (AML)

Kun laskimoon annetun idarubisiinin käyttö ei ole mahdollista esim. lääketieteellisistä, psykologisista tai sosiaalisista syistä, voi idarubisiinia 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.

Idarubisiinia voidaan käyttää muita sytostaatteja sisältävissä yhdistelmähoidoissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

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

Aikuisen akuutissa myelooisessa leukemiassa 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 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,

idarubisiiniannos on 35 mg/m² suun kautta yhtenä päivänä. Näissä hoito-ohjelmissa tulisi kuitenkin ottaa huomioon potilaan hematologinen tila ja muiden sytostaattien annostukset yhdistelmähoidossa.

Suositus kumulatiiviseksi enimmäisannokseksi on 400 mg/m².

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Koska tiedot idarubisiinin 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. 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys idarubisiinille, muille antrasykliineille tai apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- hallitsematon infektio
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- äsken sairastettu sydäninfarkti
- vaikeat rytmihäiriöt
- pitkäkestoinen myelosuppressio
- aiempi hoito idarubisiinin ja/tai muiden antrasykliinien kumulatiivisilla enimmäisannoksilla (ks. 4.4)
- imetys on lopetettava lääkehoidon ajaksi (ks. 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleisohjeita

Idarubisiinihoidon tulee tapahtua sytotoksiseen kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa. Saatavilla tulee olla asianmukaiset laboratorio- ja muut valmiudet lääkkeen siedettävyyden seuraamiseksi ja lääketoksisuuden heikentämän potilaan suojaamiseksi ja elintoimintojen tukemiseksi. Vaikea verenvuototila ja/tai vaikea infektio tulee voida hoitaa nopeasti ja tehokkaasti.

Ennen kuin idarubisiinihoito aloitetaan, potilaan on oltava toipunut aiemman sytotoksisen hoidon aiheuttamista akuuteista toksisuuksista (kuten suutulehduksesta, neutropeniasta, trombosytopeniasta, yleistyneistä infektioista).

Sydäntoksisuus

Sydäntoksisuutta voi ilmetä hoidon alussa (akuutti toksisuus) tai myöhemmin (viivästynyt toksisuus).

Akuutti sydäntoksisuus

Idarubisiinin akuutti sydäntoksisuus tarkoittaa pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG-poikkeavuuksia, kuten epäspesifisiä ST-T-aallon muutoksia. Näiden lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, kuten kammioiden enneaikaista supistelua ja kammiotakykardiaa, bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoiviivästyneen sydäntoksisuuden kehittymistä myöhemmin, niillä on vain harvoin kliinistä merkitystä, eikä niiden perusteella ole syytä harkita idarubisiinihoidon keskeyttämistä.

Viivästynyt sydäntoksisuus

Viivästynyt sydäntoksisuus kehittyy tavallisesti myöhemmin hoidon jatkuessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, mutta tätäkin myöhäisempiä tapahtumia (useita kuukausia tai vuosia hoidon päättymisestä) on ilmoitettu. Viivästynyt sydänlihassairaus ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja

oireina (esim. hengenahdistus, keuhkoedeema, edeema, kardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio, galoppirytm). Lisäksi on ilmoitettu subakuutteja vaikutuksia, kuten sydänpussitulehdus/sydänlihastulehdus. Henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on vaikein antrasykliinin aiheuttamista sydänlihassairauksista ja siksi idarubisiinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

Idarubisiinille ei ole määritetty kumulatiivisen annoksen rajoja. Saatavilla olevat tiedot viittaavat vain pieneen sydäntoksisuuden todennäköisyyteen potilailla, jotka ovat saaneet idarubisiinia suun kautta yhteensä 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 mittaamalla sydämen vasemman kammion ejektiofraktio säännöllisesti hoidon aikana. Jos sydämen toiminnassa todetaan heikkenemisen merkkejä, idarubisiinihoito on lopetettava heti. Sopiva menetelmä sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan kvantitatiiviseen mittaukseen on MUGA (multi-gated radionuclide angiography)-tutkimus tai sydämen kaikukuvaus. Lähtötilanteessa suositellaan sydämen tutkimista EKG:llä ja joko MUGAlla tai sydämen kaikukuvauksella erityisesti silloin, jos potilaalla on lisääntyneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio olisi määritettävä toistuvasti joko MUGAlla tai sydämen kaikukuvauksella erityisesti silloin, jos käytetään suuria kumulatiivisia antrasykliiniannoksia. Samaa tutkimusmenetelmää tulee käyttää koko seuranta-ajan.

Sydäntoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai lepovaiheessa oleva sydän- ja verisuonisairaus, aiempi tai samanaikainen sädehoito välikarsinan/sydänpussin alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla ja samanaikainen hoito lääkkeillä, jotka suppressoivat sydämen supistuvuutta. Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkasti potilailla, jotka saavat suuria kumulatiivisia annoksia, ja potilailla, joilla on riskitekijöitä. Idarubisiinin aiheuttamaa sydäntoksisuutta voi ilmetä pienemmilläkin kumulatiivisilla annoksilla olipa potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä tai ei.

Herkkyyks antrasykliinien aiheuttamalle sydäntoksisuudelle tuntuisi olevan suurempi imeväisillä ja lapsilla, ja sydämen toimintaa on arvioitava ajoittain pitkäkestoisesti. Idarubisiinin ja muiden antrasykliinien toksisuus on todennäköisesti additiivista.

Hematotoksisuus

Idarubisiini suppressoi luuytimen toimintaa potentisti. Idarubisiinin hoitoannos aiheuttaa aina vaikean myelosuppression. Potilaan hematologinen tila (myös valkosolujen erittelylaskenta) on tutkittava ennen jokaista idarubisiinihoitojaksoa ja sen aikana. Idarubisiinin hematotoksisuuden merkittävin ilmenemismuoto on annoksesta riippuvainen, korjaantuva leukopenia ja/tai granulositytopenia (neutropenia). Ne ovat idarubisiinin yleisimmät annosta rajoittavat akuutit toksisuudet. Leukopenia ja neutropenia ovat tavallisesti vaikeita. Myös trombositytopeniaa ja anemiaa voi ilmetä. Neutrofiili- ja verihiutale määrät ovat tavallisesti pienimmillään 10–14 päivän kuluttua annostelusta. Solumäärät kuitenkin yleensä normalisoituvat kolmannella viikolla. Vaikean myelosuppression kliinisiä seurauksia voivat olla kuume, infektiot, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema.

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 idarubisiiniä saaneilla potilailla, joilla oli akuutti leukemia tai anamneesissa muita sairauksia tai jotka olivat saaneet maha-suolikanavan komplikaatioita tunnetusti aiheuttavia lääkkeitä. 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 vasten.

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. 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 kreatiniinitasot. 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 idarubisiini) vuoksi, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. 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 raskaudenehkäisyä hoidon aikana, ja kysymään tilanteen mukaan neuvoa siittiösolujen säilytyksestä - jos sellainen mahdollisuus on saatavilla, koska tämä lääkehoito voi aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

Muuta

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

Systeemiset infektiot tulee ehkäistä asianmukaisin toimenpitein ennen hoidon aloittamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Zavedos suppressoi luuydintä voimakkaasti, sen yhdistäminen muihin samalla tavalla vaikuttaviin kemoterapia-aineisiin saattaa lisätä toksisuutta, joka kohdistuu erityisesti luuytimeen/vereen ja maha-suolikanavaan (ks. 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. 4.4).

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Idarubisiini voi vaurioittaa ihmisen siittiösolujen kromosomeja. Siksi idarubisiinihoitoa saavan miehen tulee käyttää luotettavaa raskaudenehkäisyä (ks. 4.4).

Raskaus

Idarubisiin 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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdollisten haittavaikutusten esiintymistiheyksien määritelmät:

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 ($< 1/10\ 000$); tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Esiintymistiheys</i>	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Hyvin yleiset</i>	Infektio.
	<i>Melko harvinaiset</i>	Sepsis / septikemia.
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Melko harvinaiset</i>	Sekundaarinen leukemia (akuutti myeloidi leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä).
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleiset</i>	Anemia; vaikea leukopenia ja neutropenia; trombosytopenia.
Immuunijärjestelmä	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Anafylaksi.
Umpieritys	<i>Hyvin yleiset</i>	Ruokahaluttomuus.
	<i>Melko harvinaiset</i>	Hyperurikemia.
Hermosto	<i>Harvinaiset</i>	Aivoverenvuodot
Sydän	<i>Yleiset</i>	Vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen; bradykardia; kongestiivinen sydämen vajaatoiminta; sinustakykardia; takyarytmia.

	<i>Melko harvinaiset</i>	EKG-poikkeavuudet (esim. epäspesifiset ST-segmentin muutokset), sydäninfarkti.
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Eteis-kammiokatkos; haarakatkos; sydänpussitulehdus; sydänlihastulehdus.
Verisuonisto	<i>Yleiset</i>	Paikallinen laskimotulehdus; tromboflebiitti.
	<i>Melko harvinaiset</i>	Sokki.
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Tromboembolia; kasvojen punoitus ja kuumotus.
Ruuansulatuselimistö	<i>Hyvin yleiset</i>	Pahoinvointi; oksentelu; limakalvotulehdus/suutulehdus; ripuli; vatsakipu tai polttava tunne.
	<i>Yleiset</i>	Ruuansulatuskanavan verenvuoto, mahakipu.
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ruokatorvitulehdus; koliitti (myös vaikea enterokoliitti / neutropeeninen enterokoliitti, johon liittyy perforaatio).
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Mahalaukun eroosiot/haavaumat.
Maksa ja sappi	<i>Yleiset</i>	Maksaentsyymi- ja bilirubiinitasojen nousu.
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Hyvin yleiset</i>	Hiustenlähtö.
	<i>Yleiset</i>	Ihottume; kutina; sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys (radiation recall reaction).
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihon ja kynsien hyperpigmentaatio; nokkosihottuma.
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Raajojen tai niiden kärkiosien eryteema.
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Hyvin yleiset</i>	Virtsan värjäytyminen punaiseksi 1–2 päivän ajaksi annostelun jälkeen.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume.
	<i>Yleiset</i>	Verenvuoto.
	<i>Melko harvinaiset</i>	Elimistön kuivuminen.

Hematopoeettinen järjestelmä

Idarubisiinihoidon vaikein haittavaikutus on huomattava myelosuppressio. Se on kuitenkin välttämätöntä leukemiasolujen tuhoamiseksi (ks. 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 sydänlihassairauden vaikein muoto ja samalla idarubisiinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus (ks. 4.4).

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 ruuansulatuskanavan verenvuodon ja vaikeiden limakalvovaurioiden varalta.

Erittäin suuret idarubisiiniannot 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 suojaeristysteho. 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 asettuva aine, joka reagoi topoisomeraasi II:n kanssa ja estää nukleiinihapposynteesiä. Antrasykliinin perusrakenne on modifioitunut 4-asetassa, minkä vuoksi idarubisiini on erittäin rasvaliukoinen. Rasvaliukoisuus lisää sen soluunottoa doksorubisiiniin ja daunorubisiiniin verrattuna.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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 soluunoton olevan nopeaa ja lähes paralleelia plasman lääkepitoisuuden kanssa. Tumallisten veri- ja luuydinsolujen idarubisiinin- ja idarubisinolinpitoisuudet 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 myrkyllisempi kuin laskimoon annettu; etenkin ruuansulatuskanavaan 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, ruuansulatuskanava, sydän, maksa, munuaiset ja kivekset. Lääke vaikutti maksaan ja munuasiin yleensä voimakkaammin laskimoon kuin suun kautta annettuna, kun taas lääkkeen vaikutus ruuansulatuskanavaan ja kiveksiin oli yhtäläinen antotavasta riippumatta.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus ja hedelmällisyyden heikkeneminen (ks. 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)

Painoväri

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172)
N-butyylialkoholi
Puhdistettu vesi
Propyleeniglykoli
Etanoli 99 %
Isopropyylialkoholi

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 pureskella.

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 NUMEROT

5 mg: 11345
10 mg: 11346

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17.1.1994
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 21.1.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.02.2009