

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zavedos injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 5 mg tai 10 mg idarubisiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Valmisteen kuvaus. Steriili, pyrogeeniton, oranssi, kylmäkuivattu jauhe, joka ei sisällä säilytysaineita.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Zavedos-injektiokuiva-ainetta voidaan käyttää muita solunsalpaajia sisältävissä yhdistelmähoidoissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimoon.

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

Aikuisen akuutissa myelooisessa leukemiassa suositellaan 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 $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ laskimonsisäisesti kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan.

Näissä annostusohjelmissä tulee huomioida potilaan hematologinen tila ja yhdistelmähoidossa myös muiden solunsalpaajien annostukset.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Koska tiedot idarubisiin käyttöä 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).

Katso liuoksen käyttöönvalmistusohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys idarubisiinille, muille antrasykliineille tai apuaineelle
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- hallitsematon infektio
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- äskettäin 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 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 kuin idarubisiinihoito aloitetaan, potilaan on oltava toipunut aiemman sytotoksisen hoidon aiheuttamista akuuteista toksisuuksista (kuten suutulehduksesta, neutropeniasta, trombosytopeniasta, yleistyneistä infektiosta).

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, galoppirytmii). Lisäksi on ilmoitettu subakuutteja vaikutuksia, kuten sydänpussitulehdus/sydänlihastulehdus. Henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on vakavin antrasykliinin aiheuttamista sydänlihassairauksista ja siksi idarubisiinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

Idarubisiinille ei ole määritetty kumulatiivisen annoksen rajoja. Idarubisiinin liittyvä sydänlihassairaus on kuitenkin raportoitu 5 prosentilla niistä potilaista, joiden laskimonsisäinen kumulatiivinen annos oli 150–290 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/sydänpuussin 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

Idarubisiinin 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 trombosytopeniaa ja anemiaa voi ilmetä. Neutrofiili- ja verihiutalemäärät 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

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

Maksan ja/tai munuaisten toiminta

Koska maksan ja/tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi vaikuttaa idarubisiinin eliminaatioon, maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava tavanomaisin kliinisin laboratoriotutkimuksin (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).

Vaikutukset pistokohdassa

Jos injektio annetaan pieneen verisuoneen tai jos samaan laskimoon on annettu aiemmin useita injektioita, seurauksena voi olla laskimoskleroosi. Suositeltujen antotoimenpiteiden noudattaminen voi minimoida flebiitin/tromboflebiitin riskin pistokohdassa (ks. 6.6).

Ekstravasaatio

Idarubisiin ekstrasvasaatio laskimonsisäisen injisoinnin aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudosaivarioita (vesikellomuodostus, vaikea selluliitti) ja kuolion. Jos idarubisiin laskimonsisäisen annon aikana ilmenee ekstrasvasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen infuusio on lopetettava heti.

Tuumorilyysioireyhtymä

Idarubisiin 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 infektiöherkkyys

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt kemoterapia-aineiden (mukaan lukien idarubisiin) vuoksi, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektiota. Idarubisiin 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

Idarubisiin saavaa miestä tulee kehottaa käyttämään raskaudenehkäisyä hoidon aikana, ja kysymään tilanteen mukaan neuvoo 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.

Mahdolliset systeemiset infektiot on hoidettava ennen Zavedos-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.

4.6 Raskaus ja imetys

Hedelmällisyyden heikkeneminen

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

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).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	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; takyarytmiat.
	<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.
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleiset</i>	Pahoinvointi; oksentelu; limakalvotulehdus/suutulehdus; ripuli; vatsakipu tai polttava tunne.
	<i>Yleiset</i>	Ruoansulatuskanavan 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>	Ihottuma; 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

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 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 resistenteilla soluilla ovat osoittaneet, että idarubisiinin ristiresistenssiaste on alhaisempi kuin doksorubisiinilla ja daunorubisiinilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun munuaiset ja maksa toimivat normaalisti, laskimoon annettu idarubisiini eliminoituu systeemisestä verenkierrosta siten, että terminaalinen puoliintumisaika on 11—25 tuntia. 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 leukemiapotilailla 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.

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 rotilla kuin sen kanta-aine idarubisiini.

LD₅₀-arvot (keskiarvo) idarubisiinin 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. 4.6).

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta.

Käyttövalmis injektio-liuos: Käyttövalmis liuos säilyy 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, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista ole tehty kontrolloidussa ja validoidussa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Injektiokuiva-aine ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Valmis liuos, ks. 6.3 Kestoaika.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot: 5 mg ja 10 mg.

Valmiste on pakattu värittömään, tyypin III lasista valmistettuun injektio-pulloon, jossa on klorobutylikumitulppa, alumiinisuojaus ja keltainen korkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Anto laskimoon

Liuota Zavedos-injektiokuiva-aine injektionesteisiin käytettävään veteen: 5 mg injektiokuiva-ainetta 5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä ja 10 mg 10 ml:aan. Injisoi Zavedos-injektio-liuos hitaasti 5 - 10 minuutin kuluessa hyvin virtaavaan laskimoreittiin kanyylista, johon infusoidaan samanaikaisesti 0,9-prosenttista fysiologista keittosuolaliuosta. Tämä pienentää tromboflebiitin tai tromboosin ja ekstravasaation riskiä; ne voivat aiheuttaa vaikean kudostulehduksen ja -kuolion. Pieneen laskimoon tai toistuvasti samaan suoneen annettu injektio voi aiheuttaa laskimosklerosin.

Varoimenpiteet

Seuraavia varoimenpiteitä 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 laminaari-ilmavirtauskaappi).
Pöytätasot on suojattava kertakäyttöisellä, muovitetulla imukykyisellä paperilla
- kaikki työvälineet, jotka ovat olleet kosketuksissa idarubisiiniliuoksen kanssa, mukaan lukien suojakäsineet, on kerättävä erilliseen, ongelmajätteille varattuun roska-astiaan ja hävitettävä polttamalla.

Roiskeet ja vuodot huuhdellaan ensin laimealla natriumhypokloriittiliuoksella (1-prosenttisella kloriinilla) ja sitten vedellä. Kaikki siivousvälineet on hävitettävä polttamalla.

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

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10691

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 25.3.1992
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 23.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.7.2008