

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zavedos, 5 mg süste-/infusioonilahuse pulber
Zavedos, 10 mg süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Zavedos 5 mg süste-/infusioonilahuse pulbri viaal sisaldab 5 mg idarubitsiinvesinikkloriidi.
Üks Zavedos 10 mg süste-/infusioonilahuse pulbri viaal sisaldab 10 mg idarubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Idarubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks Zavedos 5 mg viaal sisaldab 50 mg laktoosmonohüdraati.

Üks Zavedos 10 mg viaal sisaldab 100 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.

Värvitu klaasist viaal sisaldab poorset, punakas-oranži külmuivatatud kooki või massi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Ägeda lümfoblastse leukeemia ravi, remissiooni indutseerimine eelnevalt ravimata patsientidel ja remissiooni indutseerimine taastunud või ravile halvasti alluva haigusega patsientidel.

Ägeda lümfoblastse leukeemia ravi teise rea ravimina.

Lapsed

Ägeda lümfoblastse leukeemia esmavaliku ravi kombinatsioonis tsütarabiiniga remissiooni indutseerimiseks.

Ägeda lümfoblastse leukeemia ravi teise rea ravimina.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Süste-/infusioonilahuse valmistamiseks tuleb idarubitsiinvesinikkloriidi 5 mg viaali sisu lahustada 5 ml süstevees ning 10 mg viaali sisu 10 ml süstevees. Idarubitsiinvesinikkloriidi tuleb manustada ainult intravenoosselt. Sealjuures tuleb valmistatud süste-/infusioonilahust manustada ainult vabalt voolava intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonilahusena 0,9% naatriumkloriidilahust või 5% glükoosilahust. Infusioon peab kestma vähemalt 5...10 minutit ning seda võib alustada alles siis, kui ollakse veendunud, et nõel asub korralikult veenis. Selline tehnika vähendab tromboosi ja preparaadi

perivaskulaarse ekstravasatsiooni võimalust, mis võivad viia raske tselluliidi ja nekroosi tekkimiseni. Infusiooni teostamisel väikesesse veeni või korduval manustamisel ühte ja samasse veeni võib tekkida veeni sklerodeerumine.

Annused arvestatakse tavaliselt välja keha pindala (mg/m^2) põhjal. Süste-/infusioonilahust ei tohi manustada intratekaalselt.

Äge mittelümfotsütaarne leukeemia. Täiskasvanutele on soovitatavaks annustamisskeemiks intravenoosselt $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas, 3 päeva jooksul, kombineeritult tsütarabiiniga. Idarubitsiinvesinikkloriidi võib manustada nii monoterapiiana kui ka kombineeritud skeemides intravenoosselt annuses $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas, 5 päeva jooksul. Lastele on soovitatavaks annustamisskeemiks intravenoosselt $10 \dots 12 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas, 3 päeva jooksul, kombineeritult tsütarabiiniga.

Äge lümfotsütaarne leukeemia. Täiskasvanutele soovitatatakse manustada monoterapiiana intravenoosselt $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas, 3 päeva jooksul. Lastele soovitatatakse manustada monoterapiiana intravenoosselt $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas, 3 päeva jooksul. Nende annustamisskeemide korral tuleb arvesse võtta patsiendi hematoloogilist seisundit ning juhul, kui neis kasutatakse seda ravimit kombineeritult teiste tsütotoksiliste preparaatidega, ka teiste preparaatide annuseid.

Annuse kohandamine

Maksa- või neerukahjustus. Piiratud olemasolevate andmete tõttu maksa- ja/või neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused, siiski tuleb kaaluda annuse vähendamist, kui seerumi bilirubiini- ja/või kreatiniinisaldus on üle 2,0 milligrammprotsendi (vt lõik 4.4).

Idarubitsiinvesinikkloriidi ei tohi manustada raske maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Zavedosi süste-/infusioonilahust tuleb manustada ainult intravenoosselt. Süste-/infusioonilahust ei tohi manustada intratekaalselt.

4.3 Vastunäidustused

Idarubitsiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine (idarubitsiinvesinikkloriid) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine, teiste antratsükliinide või antratseendioonide suhtes;
- raske maksakahjustus;
- raske neerukahjustus;
- raske kardiomiopaatia;
- hiljutine müokardiinfarkt;
- rasked südame rütmihäired;
- püsiv müelosupressioon;
- ravimata infektsioonid;
- varasem ravi idarubitsiinvesinikkloriidi ja/või teiste antratsükliinide ja antratseendioonide maksimaalsete kumulatiivsete annustega (vt lõik 4.4);
- ravi ajal tuleb imetamine katkestada (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Idarubitsiini tohib kasutada üksnes tsütotoksilise kemoterapia kogemusega arsti järelevalve all. See võimaldab haiguse ja/või ravi tagajärjel tekkivaid raskeid tüsistusi (nt verejookse, vohavaid infektsioone) kohe ja tõhusalt ravida.

Enne ravi alustamist idarubitsiinvesinikkloriidiga peavad patsiendid olema paranenud varasema tsütotoksilise ravi võimalikest ägedatest toksilistest toimetest (näiteks stomatiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja generaliseerunud infektsioonid).

Südamefunktsioon

Kardiotoksilisus on antratsükliinraviga kaasnevaks ohuks, mis võib ilmneda varaste (st ägedate) või hilisemate (st edasilükatud) sündmustena.

Varased (st ägedad) sündmused. Idarubitsiini kasutamisel tekkiva varase kardiotoksilisuse peamisteks väljendusteks on siinustahhükardia ja/või elektrokardiogrammi (EKG) muutused, näiteks mittespetsiifilised ST-T segmendi muutused. Samuti on täheldatud tahhüarütmiaid, sealhulgas enneaegset vatsakeste kontraktsiooni ja ventrikulaarset tahhükardiat, bradükardiat ning atrioventrikulaarset ja Hisi kimbu blokaadi. Nimetatud toimed ei viita tavaliselt hilise kardiotoksilisuse tekkevõimalusele, on harva kliiniliselt olulise tähendusega ja ei ole üldiselt idarubitsiinravi katkestamise põhjuseks.

Hilised (st edasilükatud) sündmused. Hiline kardiotoksilisus areneb tavaliselt ravi hilises järgus või 2...3 kuud pärast ravi lõppu, ent on teatatud ka hilise toksilisuse juhtudest, mis on tekkinud isegi kuid kuni aastaid pärast ravi lõppu. Hiline kardiomiopaatia ilmneb tavaliselt südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF, *Left ventricular ejection fraction*) vähenemisenähtudena ja/või südame paispuudulikkuse (CHF, *Congestive heart failure*) sümptomite või nähtudena, näiteks düspnoe, kopsaturse, perifeersed tursed, kardiomegalia, hepatomegalia, oliguuria, astsiit, pleuraefusioon ja südame galoppütm. On kirjeldatud ka selliseid alaägedaid kardiotoksilisuse väljendusi nagu perikardiit/müokardiit. Eluohtlik südame paispuudulikkus on antratsükliinide poolt põhjustatud kardiomiopaatia kõige raskemaks avaldumisvormiks ja on ravimi kumulatiivset annust limiteerivaks toksilisuse väljenduseks.

Idarubitsiinvesinikkloriidi maksimaalset kumulatiivset annust veenisisesel või suukaudsel manustamisel ei ole määratletud. Samas täheldati idarubitsiini poolt põhjustatud kardiomiopaatiat 5%-l patsientidest, kellele manustati veenisiseselt kumulatiivseid annuseid 150...290 mg/m² kehapinna kohta. Olemasolevatele andmetele toetudes võib väita, et idarubitsiinvesinikkloriidi suukaudsel manustamisel kumulatiivses annuses kuni 400 mg/m² kehapinna kohta on kardiotoksilisuse tekke tõenäolisus väike.

Enne ravi alustamist idarubitsiiniga ja perioodiliselt kogu ravi vältel tuleb hinnata patsientide südamefunktsiooni, et vähendada raske südamefunktsiooni häire tekkeriski. Antud riski saab vähendada südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) regulaarse jälgimisega kogu raviperioodi vältel ja idarubitsiinravi kohese katkestamisega südamefunktsiooni kahjustuse esimeste nähtude ilmnemisel. Sobivateks kvantitatiivseteks meetoditeks südamefunktsiooni (südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni - LVEF) korduvateks hindamiseks on mitmekanaliline radionukliidangiograafia (MUGA, *Multiple gated acquisition bloodpool imaging*) skaneerimine või ehhokardiograafia (EHHO). Enne ravi alustamist on soovitatav läbi viia lähtetasandi südamefunktsiooni hindamine EKG ja MUGA skaneerimise või ehhokardiograafia abil, seda eelkõige patsientidel, kellel esinevad suurenenud kardiotoksilisuse riskifaktorid. Südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) hindamist MUGA skaneerimise või ehhokardiograafia abil tuleb teha korduvalt, eriti suuremate antratsükliinide kumulatiivsete annuste korral. Patsiendi jälgimiseks tuleb ravi ajal eelistatavalt kasutada ühte ja sama meetodit.

Kardiotoksilisuse riskifaktoriteks on äge või krooniline südame veresoonekonna haigus, varasem või kaasuv mediastiinumi/perikardi piirkonna kiiritusravi, varasem ravi teiste antratsükliinidega või antratseendioonidega ja samaaegne ravi südamelihase kontraktiilsust pärssivate või kardiotoksiliste ravimitega (näiteks trastusumab). Antratsükliine, sealhulgas idarubitsiini, ei tohi manustada koos teiste kardiotoksiliste ravimitega, kui samal ajal ei jälgita hoolikalt patsiendi südamealutlust (vt lõik 4.5). Patsientidel, kes saavad antratsükliine pärast ravi lõpetamist teiste kardiotoksiliste ravimitega, eelkõige selliste ravimitega, millel on pikk poolväärtusaeg (nagu näiteks trastusumab), võib olla ka suurem risk kardiotoksilisuse tekkeks. Trastusumabi poolväärtusaeg on muutuv, see võib püsida vereringes veel kuni 7 kuud pärast ravi lõpetamist. Seetõttu tuleb võimaluse korral antratsükliinide kasutamisel põhinevat ravi vältida kuni 7 kuud pärast trastusumabi kasutamise lõpetamist. Kui see on aga vältimatu, siis on soovitatav hoolikalt jälgida patsiendi südamefunktsiooni

Südamealutlust tuleb eriti hoolikalt jälgida patsientidel, kes saavad idarubitsiini suurtes kumulatiivsetes annustes või kellel esineb mõni riskifaktor. Samas võib kardiotoksilisus areneda ka idarubitsiini väiksemate kumulatiivsete annuste kasutamisel koos või ilma riskifaktorite esinemiseta.

Imikutel ja lastel on suurenenud tundlikkus antratsükliinist põhjustatud kardiotoksilisuse suhtes ning seetõttu on vajalik pikema aja vältel korrapäraselt jälgida südame talitlust.

On tõenäoline, et idarubitsiini ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilisus on aditiivne.

Hematoloogiline toksilisus

Idarubitsiinil on tugev luuüdi pärssiv toime. Kõigil patsientidel, kellele manustatakse terapeutilistes annustes idarubitsiini, tekib väljendunud müelosupressioon. Enne ravi alustamist idarubitsiiniga ja iga ravitsükli ajal tuleb hinnata patsiendi hematoloogilist seisundit, sealhulgas kontrollida vere valgeliblede eri vormide sisaldust. Idarubitsiini hematoloogilise toksilisuse peamiseks väljenduseks on annusest sõltuv mööduv leukopeenia ja/või granulotsütopeenia (neutropeenia), mis on kõige sagedasemaks idarubitsiini annust piiravaks akuutse toksilisuse nähuks. Leukopeenia ja neutropeenia on tavaliselt rasked, lisaks võivad esineda ka trombotsütopeenia ja aneemia. Neutrofiilide ja trombotsüütide arv saavutab minimaalväärtuse tavaliselt 10...14 päeva pärast idarubitsiini manustamist, kolmandal manustamisjärgsel nädalal on rakkude normaalne arv juba üldreeglina taastunud. Raske müelosupressiooni faasis on täheldatud infektsioonidest ja/või verejooksudest tingitud surmajuhtumeid. Raske müelosupressiooni kliiniliseks väljenduseks võivad olla palavik, infektsioonid, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooks, kudede hüpoksia või surm. Febriilse neutropeenia tekkimisel soovitatakse intravenooset antibiootikumravi.

Sekundaarne leukeemia

Antratsükliinidega, sealhulgas idarubitsiiniga ravitud patsientidel on täheldatud sekundaarset leukeemiat, seda nii koos preleukeemilise faasiga kui ka ilma selleta. Sekundaarset leukeemiat on täheldatud sagedamini juhtudel, kui antratsükliine on kasutatud samaaegselt koos DNA-d kahjustavate antineoplastiliste ainetega, kui patsiendid on varasemalt saanud korduvalt ravi tsütotoksiliste ravimitega või kui on kasutatud suuri antratsükliinide annuseid. Sekundaarsel leukeemial võib olla 1...3-aastane latentsusperiood.

Gastrointestinaalsed toimed

Idarubitsiinil on oksendamist esilekutsuv (emeetiline) toime. Mukosiit (enamasti stomatiit, harvemini ösofagiit) tekib tavaliselt juba üsna varsti pärast ravimi manustamist, rasketel juhtudel võib see mõne päeva jooksul progresseeruda limaskestast haavandumisteni. Enamik patsiente paraneb mukosiidist kolmandaks ravinädalaks.

Harvadel juhtudel on ägeda leukeemiaga patsientidel või patsientidel, kellel on anamneesis mõni muu haigus, või patsientidel, kes olid saanud ravimeid, mis teadaolevalt võivad põhjustada gastrointestinaalseid komplikatsioone ja kes on saanud suukaudselt idarubitsiini, täheldatud selliseid raskeid seedetraktiga seotud tüsistusi nagu perforatsioon või verejooks. Ägedas faasis seedetrakti

haigusega patsientidel, kellel on kõrgenenud risk verejooksu ja/või perforatsiooni tekkeks, tuleb hoolikalt kaaluda idarubitsiinravist oodatavat kasu ja sellest tuleneda võivate ohtude vahekorda.

Maksa- ja/või neerukahjustus

Et maksa- ja/või neerukahjustus võib mõjutada idarubitsiini farmakokineetikat, tuleb enne ravi alustamist ja ravi ajal hinnata konventsionaalsete kliinilis-laboratoorsete analüüside abil maksa- ja neerutalitlust (kasutades vastavate indikaatoritena seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisaldust). Paljudes III faasi kliinilistes uuringutes oli idarubitsiini manustamise vastunäidustus bilirubiini- ja/või kreatiniinisaldus seerumis üle 2,0 milligrammprotsendi. Teiste antratsükliinide puhul vähendatakse ravimi annust tavaliselt 50% võrra, kui seerumi bilirubiinisaldus on vahemikus 1,2...2,0 milligrammprotsenti (vt lõik 4.2).

Süstekoha infektsiooni toimed

Idarubitsiini manustamisel liiga väikesesse veeni või korduval manustamisel ühte ja samasse veeni võib tekkida fleboskleroos. Süstekoha flebiidi/tromboflebiidi riski on võimalik vähendada, kui järgitakse soovitatavaid intravenoosse manustamise juhiseid (vt lõik 4.2).

Ekstrasvasatsioon

Idarubitsiini ekstrasvasatsioon intravenoosse manustamise ajal võib põhjustada lokaalset valu, raskeid koekahjustusi (vesikulatsioon, väljendunud tselluliit) ja nekroosi. Kui idarubitsiini intravenoosse manustamise ajal tekivad ekstrasvasiooni nähud või sümptomid, tuleb ravimi manustamine viivitamatult katkestada.

Ekstrasvasiooni korral võib koekahjustuse ärahoidmiseks või vähendamiseks manustada deksrasoksaani.

Tuumori lüüsi sündroom

Idarubitsiin võib ulatusliku puriinide katabolismi tõttu, mis kaasneb ravimi poolt esile kutsutud kasvajaalaste rakkude kiire lüüsumisega (nn tuumori lüüsi sündroom), põhjustada hüperurikeemiat. Ravi alguses tuleb kontrollida vereplasma kusihappe-, kaaliumi-, kaltsiumi-, fosfaatide- ja kreatiniinitaset. Rohke vedeliku manustamine, uriini alkaliseerimine ja profülaktiline allopurinooli manustamine, et ära hoida hüperurikeemiat, võivad vähendada tuumori lüüsi sündroomi võimalikke komplikatsioone.

Immunosupressiivsed toimed / suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes

Elusvaktsiinide (sh nõrgestatud) manustamine kemoterapeutiliste ravimitega, sh idarubitsiiniga immuunkomprimeeritud patsientidele võib põhjustada raskeid või fataalseid infektsioone. Idarubitsiinravi saavaid patsiente ei tohi vaktsineerida elusvaktsiiniga. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Reproduktiivsüsteem

Idarubitsiin võib põhjustada genotoksilisust. Idarubitsiinvesinikkloriidiga ravitavatel mees- ja naispatsientidel soovitatakse ravi ajal ja teatud aja jooksul pärast ravi kasutada efektiivseid kontratseptsioonivahendeid. Idarubitsiinvesinikkloriidiga ravitavatel meestel soovitatakse vajaduse ja võimaluse korral otsida teavet sperma säilitamise kohta ravist põhjustatud pöördumatu viljatuse võimaluse tõttu (vt lõik 4.6). Patsientidel, kes soovivad pärast ravi lõppu lapsi saada, soovitatakse enne ravi alustamist nõu pidada vastava valdkonna spetsialistiga.

Muud toimed

Nagu kõigi tsütotoksiliste ainete puhul, on ka idarubitsiini kasutamise ajal täheldatud tromboflebiiti ja trombemboolilisi tüsistusi, sealhulgas kopsuarteri trombembooliat.

Ravim võib 1...2 päevaks pärast manustamist anda uriinile punaka värvuse ja sellest asjaolust tuleb patsiente teavitada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Idarubitsiin on tugev müelosupressant ja võib eeldada, et kombineerimine teiste kemoteraapia ravirežiimidega, milles kasutatakse teisi sama toimemehhanismiga ravimeid, võib põhjustada aditiivseid müelosupressiivseid toimeid (vt lõik 4.4). Idarubitsiini kasutamisel kombinatsioonis teiste teadaolevalt kardiotoksiliste ravimitega ja südamesse toimivate ravimitega (näiteks kaltsiumikanali blokaatorid) tuleb ravi ajal jälgida südamefunktsiooni.

Samaaegselt kasutatavate ravimite poolt põhjustatud muutused maksa – ja neerufunktsioonis võivad mõjutada idarubitsiini metabolismi, farmakokineetikat ja terapeutilist efektiivsust ja/või toksilisust (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt koos idarubitsiiniga kasutatakse kiiritusravi või kui patsient on saanud kiiritusravi 2...3 nädalat enne ravi idarubitsiiniga, võib avalduda aditiivne müelosupressiivne toime.

Samaaegne manustamine koos nõrgestatud elusvaktsiinidega (näiteks kollapalaviku vaktsiin) ei ole surmaga lõppeda võiva süsteemse haiguse ohu tõttu soovitatav. See risk on suurem isikutel, kes on juba immunosupresseeritud nende põhihaiguse tulemusel. Võimaluse korral tuleb kasutada inaktiveeritud vaktsiini.

Suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste ravimite samaaegsel kasutamisel on soovitatav sagedamini kontrollida INR-i (rahvusvaheline standardsuhe) väärtust, sest koostoime võimalust antud ravimite vahel ei saa välistada.

Tsüklosporiin A: Tsüklosporiin A samaaegne manustamine ainsa keemilise sensibiliseeriva ainenäiteks ägeda leukeemiaga patsientidele suurendas oluliselt idarubitsiini (1,78 korda) ja idarubitsinooli (2,46 korda) kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC). Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole teada. Mõnedel patsientidel võib osutada vajalikuks annuse kohandamine.

Idarubitsiini lahust ei tohi muude ravimitega segada. Lahus ei tohi kokku puutuda ükskõik millise teise leeliselise reaktsiooniga lahusega, sest see põhjustab ravimi lagunemist. Idarubitsiini lahust ei tohi segada hepariiniga, tingituna keemilisest sobimatusest kahe aine vahel. See võib viia väljasadenemisele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Idarubitsiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Idarubitsiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele. Patsienti tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada mitte rasestuda ja kasutada idarubitsiiniga ravi ajal ja vähemalt 6,5 kuu jooksul pärast viimast annust efektiivset kontratseptsiooni. Fertiilses eas naispartneritega meestel tuleb soovitada idarubitsiiniga ravi ajal ja vähemalt 3,5 kuu jooksul pärast viimast annust kasutada efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas idarubitsiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Arvestades, et teised antratsükliinid erituvad inimese rinnapiima ja idarubitsiin võib imetataval imikul põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb naistel soovitada idarubitsiiniga ravi ajal ja vähemalt 14 päeva jooksul pärast viimast annust mitte imetada.

Fertiilsus

Idarubitsiin võib põhjustada inimese spermides kromosoomide kahjustusi. Seetõttu peavad idarubitsiiniga ravi saavad mehed kasutama efektiivseid kontratseptsioonivahendeid vähemalt 3,5 kuu jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.4). Nii mehed kui ka naised peavad enne ravi pöörduma fertiilsuse säilitamise alasele nõustamisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Idarubitsiini toimet autojuhtimisele või masinatega töötamisele ei ole süstemaatiliselt uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Idarubitsiini kasutamisel on esinenud järgnevaid kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage Infektsioonid

Aeg-ajalt Sepsis, septitseemia

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Aeg-ajalt Sekundaarne leukeemia (äge müeloidne leukeemia ja müelodüsplastiline sündroom)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage Trombotsütopeenia, tõsine leukopeenia ja neutropeenia, aneemia

Teadmata Pantsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv Anafülaksia

Endokriinsüsteemi häired

Väga sage Anoreksia

Aeg-ajalt Dehüdratsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt Hüperurikeemia

Teadmata Tuumori lüüsi sündroom

Närvisüsteemi häired

Harv Ajuverejooksud

Südame häired

Sage Kongestiivne südamepuudulikkus. bradükardia, siinustahhükardia, tahhüarütmia, asümptomaatiline vasaku vatsakese väljutusmahu vähenemine, kardiomiopaatia**

Aeg-ajalt Müokardiinfarkt, EKG häired*

Väga harv Perikardiit, müokardiit, atrioventrikulaarne ja Hisi kimbu blokaad

Vaskulaarsed häired

Sage Verejooksud, lokaalne flebiit, tromboflebiit

Aeg-ajalt Šokk

Väga harv Trombembolia, nahaõhetus

Seedetrakti häired

Väga sage Iiveldus, oksendamine, suu limaskesta põletik / stomatiit, kõhulahtisus, kõhuvalu või kõrvetustunne

Sage Seedetrakti verejooks, kõhuvalu

Aeg-ajalt	Ösofagiit, koliit†
Väga harv	Maoerosioonid või -haavandid
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Maksaensüümide ja bilirubiini sisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Alopeetsia
Sage	Nahalööve, sügelus, varem kiiritatud nahapiirkonna ülitundlikkus‡
Aeg-ajalt	Urtikaaria, naha ja küünte hüperpigmentatsioon, tselluliit§, koenekroos
Väga harv	Akraalne erüteem
Teadmata	Paiksed reaktsioonid
Neerude ja kuseteede häired	
Väga sage	Uriini värvumine punakaks 1...2 päeva pärast ravi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Palavik, peavalu, külmavärinad

* Mittespetsiifilised ST-segmendi muutused

** Kaasuvaid nähte ja sümptomeid vt lõik 4.4

† Sealhulgas raske enterokoliit või neutropeeniline enterokoliit koos sooleperforatsiooniga

‡ „Kiirituse taastumise reaktsioon“

§ Antud tüsistus võib olla tõsine

Vereloomesüsteem

Väljendunud müelosupressioon on idarubitsiinravi kõige raskemaks kõrvaltoimeks. Samas on see vajalik leukeemiliste rakkude hävitamiseks (vt lõik 4.4).

Kardiotoksilisus

Eluohtlik südame paispuudulikkus on antratsükliinide põhjustatud kardiomüopaatia kõige raskemaks avaldumisvormiks ja on ravimi kumulatiivset annust piirava toksilisuse väljenduseks (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakt

Stomatiit ja rasketel juhtudel limaskestade haavandumine, rohkest oksendamisest tingitud vedelikukaotus ning kõhulahtisus; käärsoole perforatsiooni oht jne.

Manustamiskoha reaktsioonid

Flebiit/tromboflebiit ja lõigus 4.2 käsitletud ennetusmeetodid; soovimatud paravenoossed infiltraadid võivad põhjustada valu, raske tselluliidi ja koenekroosi.

Teised kõrvaltoimed: hüperurikeemia

Tuumori lüüsi sündroomi võimalikke komplikatsioone võib aidata vähendada sümptomite ennetus hüdreerimisega, uriini alkaliseerimine ja profülaktiline ravi allopurinooliga.

Lapsed

Lastel ja täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed on sarnased, v.a see, et lapsed on tundlikumad antratsükliinist põhjustatud kardiotoksilisuse suhtes (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Idarubitsiini väga suured annused võivad 24 tunni jooksul põhjustada ägeda müokardi toksilisuse ja ühe kuni kahe nädala jooksul raske müelosupressiooni. Sellisel juhul tuleb kasutada patsiendi seisundit toetavat ravi, võttes arvesse ka vereülekande tegemist ning patsiendi põetamist isolaatoris.

Hilist südamepuudulikkust on antratsükliinide kasutamisel täheldatud kuni mitu kuud pärast üleannustamist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning kui neil tekib mõni südamepuudulikkuse sümptom, tuleb rakendada ravimist vastavalt tavalistele põhimõtetele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antratsükliinid ja nende sarnased ained, ATC kood: L01DB06

Idarubitsiin on daunorubitsiini muudetud DNA struktuuriga analoog, mis ühineb ensüümi topoisomeraas II-ga ja inhibeerib nukleiinhapete sünteesi.

Metoksürühma puudumine antratsükliini struktuuri 4. positsioonis annab ühendile tugeva lipofiilsuse, mis tagab kiirema omastamise rakkude poolt võrreldes doksorubitsiini ja daunorubitsiiniga.

On näidatud, et idarubitsiinil on võrreldes daunorubitsiiniga tugevam toime ning see on tõhus hiirte leukeemia ning hiirte ja rottide lümfoomide ravis, nii intravenoosel kui ka suukaudsel manustamisel. Inimese ja hiire antratsükliiniresistentsete rakkude *in vitro* uuringud on näidanud idarubitsiini väiksemat ristresistentsust võrreldes doksorubitsiini ja daunorubitsiiniga. Kardiotoksilisuse uuringud katseloomadel on näidanud, et idarubitsiinil on parem terapeutiline näitaja kui daunorubitsiinil või doksorubitsiinil. Põhilisel metaboliidil idarubitsiinoolil on *in vitro* ja *in vivo* eksperimentaalsetes mudelites kasvavastane toime. Rottidele mõjub idarubitsiinool manustatuna lähteravimiga sarnastes annustes selgelt vähem kardiotoksiliselt.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Täiskasvanutel imendus idarubitsiin pärast suukaudset manustamist annuses 10...60 mg/m² kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon oli 4...12,65 ng/ml 1...4 tundi pärast manustamist. Terminaalne poolväärtusaeg oli 12,7 ± 6,0 tundi (keskmine ± SD). Pärast idarubitsiini intravenooset manustamist täiskasvanutele oli terminaalne poolväärtusaeg 13,9 ± 5,9 tundi, mis on sarnane suukaudse manustamise puhul täheldatuga.

Pärast idarubitsiini intravenooset manustamist on enamuses aktiivne metaboliit idarubitsiinool, mille eliminatsioon toimub oluliselt aeglasemalt (plasma poolväärtusaeg 41...69 tundi). Ravim eritub sapiga ning uriiniga, suuremas osas idarubitsiinoolina.

Ravimi kontsentratsiooniuringud leukeemiat põdevate patsientide rakkudel (tuumaga vere- ja luuüdi rakud) on näidanud, et maksimaalne idarubitsiini kontsentratsioon saavutatakse mõni minut pärast intravenooset manustamist.

Idarubitsiini ja idarubitsiinooli kontsentratsioon tuumaga vererakkudes ja luuüdi rakkudes ületavad plasmakontsentratsiooni üle saja korra.

Idarubitsiini kadumise aeg rakkudest ja vereplasmast on peaaegu võrreldav terminaalne poolväärtusajaga (umbes 15 tundi). Idarubitsiini terminaalne poolväärtusaeg rakkudes on umbes 72 tundi.

Lapsed

Farmakokineetiliste mõõtmiste põhjal, mis tehti 7 lapspatsiendil, kellele manustati 3 päeva vältel idarubitsiinvesinikkloriidi intravenoosselt annustes 15...40 mg/m², oli idarubitsiini poolväärtusaja mediaan 8,5 tundi (vahemik: 3,6...26,4 tundi). Aktiivne metaboliit idarubitsinool kuhjus 3 ravipäeva jooksul ja selle poolväärtusaja mediaan oli 43,7 tundi (vahemik: 27,8...131 tundi). Teises uuringus tehtud farmakokineetiliste mõõtmiste põhjal, mis teostati 15 lapspatsiendil, kellele manustati 3 päeva vältel idarubitsiinvesinikkloriidi suukaudselt annustes 30...50 mg/m², oli idarubitsiini maksimaalne plasmakontsentratsioon 10,6 ng/ml (vahemik 2,7...16,7 ng/ml 40 mg/m² annuse puhul). Idarubitsiini terminaalse poolväärtusaja mediaan oli 9,2 tundi (vahemik: 6,4...25,5 tundi). 3 ravipäeva jooksul täheldati idarubitsinooli märkimisväärsed kuhjumist. Intravenoosselt manustatud idarubitsiini mõõdetud terminaalse poolväärtusaeg oli võrreldav lapspatsientidel pärast suukaudset manustamist mõõdetud väärtusega.

Kuna suukaudselt manustatud idarubitsiinvesinikkloriidi C_{max} on nii lastel kui ka täiskasvanutel sarnane, ei erine ilmselt ka imendumise kineetika täiskasvanutel ja lastel.

Nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise korral erinesid lastel ja täiskasvanutel idarubitsiinvesinikkloriidi eritumise poolväärtusajad.

Täiskasvanutel mõõdetud idarubitsiini kogu organismi kliirens 30...107,9 l/h/m² oli suurem kui lastel mõõdetud 18...33 l/h/m². Kuigi idarubitsiini jaotusruumala on nii täiskasvanutel kui ka lastel väga suur, mis viitab olulisel määral seondumisele kudedega, ei ole laste selgelt väiksem jaotusruumala piisav põhjendus, miks neil on võrreldes täiskasvanutega lühem eritumise poolväärtusaeg ja väiksem kogu organismi kliirens.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja neerukahjustus

Idarubitsiini farmakokineetikat maksa- ja/või neerukahjustusega patsientide puhul ei ole täielikult uuritud. Võib eeldada, et keskmise ja raske maksapuudulikkusega patsientidel on idarubitsiini metabolism aeglustunud ja plasmakontsentratsioonid suuremad. Idarubitsiini farmakokineetikat võib mõjutada ka neerukahjustus. Seetõttu tuleb kaaluda maksa- ja/või neerukahjustusega patsientide annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Idarubitsiin on vastunäidustatud raske maksa- ja/või neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Enamikus *in vitro* või *in vivo* uuringutes on idarubitsiin osutunud genotoksiliseks. Intravenoosselt manustatud idarubitsiin oli rottide puhul kartsinogeenne, toksiline reproduktiivorganitele ning embrüotoksiline ja teratogeenne. Rottidele, kellele manustati peri- ja postnataalses perioodis intravenoosselt idarubitsiini, ei avaldanud annused kuni 0,2 mg/kg päevas märkimisväärsed mõju ei emasloomale ega poegadele. Ei ole teada, kas ühend eritub rinnapiima. Intravenoosselt manustatud idarubitsiin mõjus rottidele kartsinogeenselt, samamoodi nagu teised antratsükliinid ja tsütotoksilised ravimid. Koertega tehtud ohutuskatsete andmete alusel põhjustas ravimi ekstravasatsioon koenekroosi.

Intravenoosse idarubitsiinvesinikkloriidi LD₅₀ (keskmine väärtus) oli hiirtel 4,4 mg/kg, rottidel 2,9 mg/kg ja koertel umbes 1,0 mg/kg. Pärast üksikannuse manustamist on peamisteks märklaudadeks hemolümfopoeetiline süsteem ja koertel eriti seedetrakt.

Pärast korduvat idarubitsiini intravenoosset manustamist uuriti toksilisi toimeid rottidele ja koertele. Enne nimetatud loomaliikide puhul olid intravenoosselt manustatud idarubitsiini peamised märklaudad hemolümfopoeetiline süsteem, seedetrakt, neer, maks ning nais- ja meessuguorganid.

Mis puutub südamesse, siis alaägedate ja kardiotoksilisuse uuringute andmetel ilmnis intravenoosse idarubitsiini puhul kerge kuni keskmine kardiotoksiline toime ainult letaalsete annuste manustamisel,

samal ajal kui doksorubitsiinil ja daunorubitsiinil ilmnes selgelt väljendunud müokardi kahjustus juba mitteletaalsete annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat.

6.2 Sobimatus

Idarubitsiini ei tohi muude ravimitega segada. Lahus ei tohi kokku puutuda mitte mingisuguse teise aluselise reaktsiooniga lahusega, sest see põhjustab ravimi lagunemist. Idarubitsiini lahust ei tohi segada hepariiniga, sest need ained on keemiliselt sobimatud ning võib viia väljasadenemisele.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Valmislahus (lahustatuna süstevees)

Valmislahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud vähemalt 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Zavedos 5 mg ja 10 mg süste-/infusioonilahuse pulber on pakendatud värvitusse I tüüpi klaasviaali, mis on suletavad kloorbutüülist kummikorgiga. Viaali juurde kuulub polüpropüleenkork alumiiniumist kapsliga. 1 viaal pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Selleks, et vähendada vahu tekke võimalust lahuse valmistamise ajal, on viaali sisaldis negatiivse rõhu all. Eriliselt ettevaatlik peab olema nõela sisestamisel viaali. Tuleks vältida selle aerosooli sissehingamist, mis võib tekkida lahuse valmistamise ajal.

Idarubitsiini toksilisest loomusest tulenevalt tuleb selle käsitlemisel järgida allpool toodud ettevaatusabinõusid:

- Personali tuleb harjutada, et nad saavutaksid hea tehnika lahuste valmistamisel ja nendega ümberkäimisel.
- Rasedad ei tohi selle preparaadiga töötada.
- Idarubitsiiniga töötav personal peab kandma kaitserõivastust: kaitseprille, kitlit ja hävitatavaid kindaid ja maske.
- Lahuse valmistamiseks peab olema loodud spetsiaalne töökoht (soovitavalt vertikaalse laminaarse õhuvoolu tingimustes). Töökohta pind peab olema kaetud hävitatava plastikkatte ning absorbeeriva paberiga.

- Kõik lahuse valmistamisel, manustamisel ning puhastamisel kasutatud töövahendid, kaasa arvatud kindad, tuleb asetada hävitatavatesse ohtlike jäätmete kottidesse, et need tuhastataks kõrgel temperatuuril.
- Lahuse väljaloksumisel või lekkimisel tuleb koheselt kasutada lahjendatud naatriumhüpokloriti lahust (1% vaba kloori), eelistatult leotades ning seejärel loputada piirkond veega.
- Kõik puhastusvahendid tuleb vastavalt eelpool toodud juhistele hävitada.
- Lahuse juhuslikul sattumisel nahale või silma tuleb vastavat piirkonda loputada rohke vee või vee ja seebi või naatriumbikarbonaadi lahusega ja pöörduda arsti poole.
- Silma(desse) sattumisel hoidke silmalaug avatuna ja loputage silma rohke veega vähemalt 15 minuti jooksul. Seejärel võtke ühendust arstiga.
- Pärast kinnaste eemaldamist peske alati käsi.
- Allesjäänud lahus tuleb hävitada ohutul viisil.
- Preparaadi pikaajaline kokkupuude mõne leeliselise pH-ga lahusega ei ole soovitatav, kuna see võib põhjustada ravimi omaduste halvenemist.
- Zavedosi ei tohi segada hepariiniga, kuna see võib viia väljasadenemisele. Samuti ei ole soovitatav seda ravimit segada teiste ravimitega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
 Boulevard de la Plaine 17
 1050 Brüssel
 Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Zavedos, 5 mg süste-/infusioonilahuse pulber: 284999
 Zavedos, 10 mg süste-/infusioonilahuse pulber: 285099

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2021