

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zavedos, 1 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süste-/infusioonilahust sisaldab 1 mg idarubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Idarubicinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

Selge, oranžikaspunane, säilitusaine- ja osakestevaba vesilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

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

Ägeda lümfoblastse leukeemia ravi teise valiku ravimina.

Lapsed

Ägeda lümfoblastse leukeemia esmavaliku ravi kombinatsioonis tsütarabiiniga remissiooni indutseerimiseks.

Ägeda lümfoblastse leukeemia ravi teise valiku ravimina.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annused arvestatakse tavaliselt välja keha pindala (mg/m^2) põhjal.

Täiskasvanud

Äge lümfoblastne leukeemia

Soovitavaks annustamisskeemiks on $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas 3 päeva jooksul, kombineeritult tsütarabiiniga. Idarubitsiinvesinikkloriidi võib manustada nii monoteerapiana kui ka kombineeritud skeemides annuses $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas, 5 päeva jooksul.

Äge lümfoblastne leukeemia

Soovituslik monoteerapia annus on $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas 3 päeva jooksul.

Lapsed

Äge lümfoblastne leukeemia

Soovitav annus on $10\text{...}12 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas 3 päeva jooksul, kombineeritult tsütarabiiniga.

Äge lümfoblastne leukeemia

Soovituslik monoterapia annus on 10 mg/m² ööpäevas 3 päeva jooksul.

Kõikide annustamiskeemide korral tuleb arvesse võtta patsiendi hematoloogilist seisundit ning juhul, kui neis kasutatakse seda ravimit kombineeritult teiste tsütotoksiliste preparaatidega, ka teiste preparaatide annuseid.

Maksa- või neerukahjustus

Kuigi piiratud olemasolevate andmete tõttu maksa- ja/või neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused, tuleb siiski 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

Idarubitsiinvesinikkloriidi süste-/infusioonilahust tuleb manustada ainult intravenoosselt. Ravimit tuleb aeglaselt manustada 5...10 minuti jooksul vabalt voolava 0,9% naatriumkloriidi või 5% dekstroosi intravenoosse infusioonina. Ekstravasatsiooniriski tõttu ei ole otsene süstimine soovitatav, sest see võib tekkida isegi vere rahuldava tagasivoolu korral süstlasse nõelaga aspireerimisel (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi käsitlemisjuhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Idarubitsiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus idarubitsiinvesinikkloriidi, teiste antratsükliinide või antratseendioonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- raske maksakahjustus;
- raske neerukahjustus;
- raske kardiomiopaatia;
- hiljutine müokardiinfarkt;
- rasked südame rütmihäired;
- püsiv müelosupressioon;
- 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 ilmned a varaste (st ägedate) või hilisemate (st edasilükatud) sündmustena.

Varased (st ägedad) sündmused

Idarubitsiini kasutamisel tekkiva varase kardiotoksilisuse peamiseks 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 kardiotoxilisuse tekkevõimalusele, on harva kliiniliselt olulise tähendusega ja ei ole üldiselt idarubitsiinravi katkestamise põhjuseks.

Hilised (st edasilükatud) sündmused

Hiline kardiotoxilisus 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*) vähenemisena ja/või südame paispuudulikkuse (CHF, *Congestive heart failure*) sümptomite või nähtudena, näiteks düspnoe, kopsuturse, perifeersed tursed, kardiomegaalia, hepatomegaalia, oliguuria, astsiit, pleuraefusioon ja südame galopprütm. On kirjeldatud ka selliseid alaegeid kardiotoxilisuse 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 kardiotoxilisuse 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 hindamisteks on mitmekanaliline radionukliidangiograafia (MUGA, *Multiple gated acquisition bloodpool imaging*) skaneerimine või ehkardiograafia (EHHO). Enne ravi alustamist on soovitatav läbi viia lähtetasandi südamefunktsiooni hindamine EKG ja MUGA skaneerimise või ehkardiograafia abil, seda eelkõige patsientidel, kellel esinevad suurenenud kardiotoxilisuse riskifaktorid. Südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) hindamist MUGA skaneerimise või ehkardiograafia abil tuleb teha korduvalt, eriti suuremate antratsükliinide kumulatiivsete annuste korral. Patsiendi jälgimiseks tuleb ravi ajal eelistatavalt kasutada ühte ja sama meetodit.

Kardiotoxilisuse riskifaktoriteks on äge või krooniline südame veresoonkonna 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). Antratsükliin, sealhulgas idarubitsiini, ei tohi manustada koos teiste kardiotoksiliste ravimitega, kui samal ajal ei jälgita hoolikalt patsiendi südamefunktsiooni (vt lõik 4.5). Patsientidel, kes saavad antratsükliinide pärast ravi lõpetamist teiste kardiotoksiliste ravimitega, eelkõige selliste ravimitega, millel on pikk poolväärtusaeg (nagu näiteks trastusumab), võib olla ka suurem risk kardiotoxilisuse 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.

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

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

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 annuses 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. Febrilise 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 antratsükliin 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 teine 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 vahetkorda.

Maksa- ja/või neerukahjustus

Et maksa- ja/või neerukahjustus võib mõjutada idarubitsiini farmakokineetikat, tuleb enne ravi alustamist ja ravi ajal hinnata konventsionaalsete kliinilis-laboratoorsete analüüsides 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 ekstrasvasatsiooni nähud või sümptomid, tuleb ravimi manustamine viivitamatult katkestada.

Ekstrasatsioonid korral võib koekahjustuse ärahoidmiseks või vähendamiseks manustada deksrasoksaani.

Tuumori lüüsi sündroom

Idarubitsiin võib ulatusliku puriinide katabolismi tõttu, mis kaasneb ravimi poolt esile kutsutud kasvaja 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

Elusvaksatsioonide (sh nõrgestatud) manustamine kemoterapeutiliste ravimitega, sh idarubitsiiniga nõrgenenud immuunsusega patsientidele võib põhjustada raskeid või fataalseid infektsioone. Idarubitsiini ravi saavaid patsiente ei tohi vaktsineerida elusvaksatsioonidega. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Reproduktiivsüsteem

Idarubitsiin võib põhjustada genotoksilisust. Idarubitsiini vesinikkloriidiga ravitavatel mees- ja naispatsientidel soovitatakse ravi ajal ja teatud aja jooksul pärast ravi kasutada efektiivseid kontratseptsioonivahendeid. Idarubitsiini vesinikkloriidiga 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 toime mehhanismiga 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 elusvaksatsioonidega (näiteks kollalapalaviku 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 ainenä 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 teiste 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. bradükarda, 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 limaskestast 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 ülilitundlikkus‡
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 kardiomiopaatia 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 hüdrearimisega, 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.ravimiamet.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 inhibeerib nukleiinhapete sünteesi ja ühineb ensüümi topoisomeraas II-ga.

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 ravim, 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 idarubitsinoolil on *in vitro* ja *in vivo* eksperimentaalsetes mudelites kasvavastane toime. Rottidele mõjub idarubitsinool 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 idarubitsinool, mille eliminatsioon toimub oluliselt aeglasemalt (plasma poolväärtusaeg 41...69 tundi). Idarubitsiin eritub sapiga ning uriiniga, suuremas osas idarubitsinoolina.

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

Idarubitsiini ja idarubitsinooli kontsentratsioon tuumaga vererakkudes ja lüüdi rakkudes ületavad plasmakontsentratsiooni üle saja korda.

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

Lapsed

Farmakokineetiliste mõõtmiste põhjal, mis tehti 7 lapsel, kellele manustati 3 päeva vältel idarubitsiinvesinikkloriidi intravenooselt 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 lapsel, 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 terminaalne poolväärtusaja mediaan oli 9,2 tundi (vahemik: 6,4...25,5 tundi). 3 ravipäeva jooksul täheldati idarubitsinooli märkimisväärset kuhjumist. Intravenooselt manustatud idarubitsiini mõõdetud terminaalne poolväärtusaeg oli võrreldav lastel 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 märkimisväärset 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 alaaegedate ja kardiotoksilisuse uuringute andmetel ilmnes intravenoosse idarubitsiini puhul kerge kuni keskmine kardiotoksiline toime ainult letaalsete annuste manustamisel, samal ajal kui doksorubitsiini ja daunorubitsiini puhul ilmnes selgelt väljendunud müokardi kahjustus juba mitteletaalsete annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool
Vesinikkloriidhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Idarubitsiini ei tohi teiste 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

Avamata viaalid

3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist

Zavedos on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu kasutamata lahus tuleb hävitada. Idarubitsiinvesinikkloriidi süstelahus ja sellest valmistatud infusioonilahus ei sisalda antimikroobseid aineid. Seetõttu on soovitatav, et mikrobioloogiliste riskide vähendamiseks viidaks edasine lahustamine läbi vahetult enne kasutamist ja infusiooni alustatakse pärast lahuse ettevalmistamist niipea kui võimalik. Infusioon tuleb lõpetada 24 tunni jooksul pärast lahuse valmistamist ja ülejääk hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml, 10 ml või 20 ml polüpropüleenist viaalid koos silikoniseeritud halobutüülkummist korgiga. Kork on kaetud alumiiniumist kattega, millel on läbipaistmatu värviline plastist äratõmmatav kork.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Idarubitsiini toksilistest omadustest 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). Töökoha 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

919816

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.09.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2021