

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zavedos 5 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 5 mg idarubicinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

5 mg: Ogenomskinlig, självlösande, hård gelatinkapsel med röd lock- och bottendel, storlek 4, innehåller orangefärgat pulver. Kapseln märkt *Idarubicin 5*.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut myeloisk leukemi (AML)

Om intravenös tillförsel av idarubicinhydroklorid inte är möjlig t.ex. av medicinska, psykologiska eller sociala skäl kan idarubicinhydroklorid användas via munnen som behandling mot tidigare obehandlad, recidiv leukemi eller leukemi som inte svarat på tidigare behandling.

Bröstcancer i avancerat stadium.

Zavedos-kapslarna är indicerade i behandlingen av bröstcancer i långt framskridet stadium, då första linjens kemoterapi som inte innehåller antracykliner har misslyckats och då man inte kan eller vill använda antracyklin givet intravenöst.

Idarubicinhydroklorid kan användas i kombinationsbehandlingar som innehåller andra kemoterapier.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Genom munnen.

Dosen beräknas vanligen utifrån kroppsytan (mg/m^2).

Vid akut myeloisk leukemi hos vuxna är den rekommenderade dosen idarubicinhydroklorid $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen genom munnen i tre dagar som enda behandling eller $15\text{--}30 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen genom munnen i tre dagar i kombination med andra leukemiläkemedel. Vid bestämning av doseringsscheman måste man dock beakta patientens hematologiska status och doseringen av andra cytotoxiska läkemedel om dessa ges samtidigt.

Vid långt framskriden bröstcancer är den rekommenderade dosen idarubicinhydroklorid $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen genom munnen antingen som singeldos eller fördelad över tre på varandra följande dagar ($15 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen). Denna behandling upprepas med 3–4 veckors mellanrum enligt hematologisk återhämtning. Om läkemedlet ges tillsammans med andra cytostatika är dosen idarubicinhydroklorid $35 \text{ mg}/\text{m}^2$ genom munnen som enstaka dos. Vid bestämning av doseringsscheman måste man dock beakta patientens hematologiska status och doseringen av andra cytotoxiska läkemedel om dessa ges samtidigt.

Rekommendationen för kumulativ högsta dos idarubicinhydroklorid är 400 mg/m².

Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vatten och får inte sugas, bitas eller tuggas sönder. Zavedos-kapslarna kan också tas i samband med måltid.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Inga bestämda dosrekommendationer kan ges på grund av den begränsade tillgången på data för patienter med försämrad lever- och/eller njurfunktion. Dosreduktion ska dock övervägas hos patienter med serumbilirubinvärden över 34 µmol/l och/eller serumkreatininvärden högre än 180 µmol/l (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Användning av idarubicinhydroklorid är kontraindicerat i följande situationer:

- överkänslighet mot idarubicin, andra antracykliner eller antracenedioner eller något hjälpämne som nämns i avsnitt 6.1
- svårt nedsatt leverfunktion
- svårt nedsatt njurfunktion
- svår kardiomyopati
- nyligen genomgången hjärtinfarkt
- allvarliga arytmier
- kvarstående myelosuppression
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av idarubicinhydroklorid och/eller andra antracykliner och antracenedioner (se avsnitt 4.4).

Amning ska avbrytas under läkemedelsbehandlingen (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna regler

Behandling med idarubicin ska ske under övervakning av läkare med stor erfarenhet av kemoterapi. Till hands ska finnas tillräcklig laboratorie- och annan beredskap för att följa med toleransen av läkemedlet, för att skydda patienten som försvagats av läkemedelstoxicitet och för att stöda hans/hennes vitala funktioner. Svår blödningstillstånd och/eller svår infektion måste kunna behandlas snabbt och effektivt.

Patienterna ska ha återhämtat sig från akuta toxiska symptom, som uppkommit under tidigare behandling med cytostatika (som stomatit, neutropeni, trombocytopeni och generaliserade infektioner), före behandling med idarubicin.

Hjärtat

Hjärttoxicitet är en risk vid antracyklinbehandling, som kan manifestera sig i början av behandlingen (akut toxicitet) eller senare (fördröjd toxicitet).

Tidiga (akuta) hjärteffekter

Akut hjärttoxicitet förorsakad av idarubicin består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar (t.ex. icke specifik ST-T-vågsförändring). Takyarytmi, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi, samt atrioventrikulär blockad och grenblockad har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte en efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med idarubicin.

Fördröjda hjärteffekter

Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligen sent under behandlingen eller inom 2–3 månader efter att behandlingen upphört. Det finns rapporter om också senare uppkommen (åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling) kardiotoxicitet. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av

vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken och symptom på kongestiv hjärtinsufficiens (som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring, leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm). Subakuta effekter såsom perikardit/myokardit har också rapporterats. Livshotande kongestiv hjärtinsufficiens är den allvarligaste formen av antracyclininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet.

Kumulativa dosgränser för intravenöst eller oralt tillfört idarubicinhydroklorid har inte definierats. Idarubicinrelaterade kardiomyopatier har dock rapporterats hos 5 % av patienter, som har fått kumulativa doser på 150–290 mg/m². Tillgängliga data från patienter som har givits idarubicinhydroklorid oralt i kumulativa doser av upp till 400 mg/m² antyder att sannolikheten för kardiotoxicitet är låg.

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med idarubicin inleds. Hjärtfunktionen ska följas under hela behandlingen för att minska risken för svårt försämrad hjärtfunktion. Risken kan minskas genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att omedelbart avbryta behandlingen med idarubicin vid tecken på försämrad hjärtfunktion. En lämplig kvantitativ metod för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar MUGA (multi-gated radionuclide angiography, radioventrikulogram) eller ekokardiografi (ultraljudskardiografi, UKG). En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen med MUGA eller UKG rekommenderas före behandling, speciellt hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Bestämning av LVEF med MUGA eller UKG ska göras regelbundet, speciellt om den kumulativa dosen av antracyclin som patienten får är hög. Den teknik som används för utvärdering ska alltid vara densamma.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent hjärt-kärl-sjukdom, tidigare eller pågående radioterapi riktad mot hjärtsäcken/mediastinum, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracyklinderivat, samt samtidig tillförsel av läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet eller hjärttoxiska läkemedel såsom trastuzumab. Antracykliner, inklusive idarubicin ska inte ges i kombination med andra hjärttoxiska läkemedel om inte patientens hjärtfunktion övervakas noggrant (se avsnitt 4.5). Patienter som ges antracykliner efter avslutad behandling med andra hjärttoxiska läkemedel (särskilt de med lång halveringstid, som trastuzumab), löper också en större risk att utveckla hjärttoxicitet. Halveringstiden för trastuzumab som rapporterats varierar. Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader. Insättning av antracyclinbaserad behandling ska därför undvikas under 7 månader efter att trastuzumab har satts ut när det är möjligt. Om antracykliner används innan dess, rekommenderas noggrann övervakning av hjärtfunktionen.

Hjärtfunktionen måste särskilt noggrant följas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av idarubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser oberoende av om patienten har hjärtriskfaktorer eller inte.

Spädbarn och barn förefaller att vara känsligare för antracyclininducerad kardiotoxicitet och hjärtfunktionen måste utvärderas regelbundet under en längre period.

Det är troligt att toxiciteten hos idarubicin och andra antracykliner eller antracyklinderivat är additiv.

Hematologisk toxicitet

Idarubicin är en potent hämmare av benmärgsfunktionen. Behandlingsdosen av idarubicinhydroklorid orsakar alltid svår myelosuppression. Patientens blodbild (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) ska utvärderas före och under varje behandlingscykel med idarubicin. En dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) är det sätt den hematologiska toxiciteten huvudsakligen yttrar sig på och är den vanligaste akuta dosbegränsande toxiciteten hos detta läkemedel. Leukopeni och neutropeni är vanligtvis svåra. Trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Antalet neutrofiler och trombocyter når de lägsta nivåerna 10–14 dagar efter doseringen. Antalet celler har i de flesta fall återgått till normalvärden under den tredje veckan. Under fasen med svår myelosuppression har dödsfall till följd av infektioner och/eller blödningar rapporterats. Kliniska följder av svår myelosuppression är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar,

vävnadshypoxi eller dödsfall. Vid febril neutropeni rekommenderas intravenös behandling med antibiotika.

Sekundär leukemi

Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner, däribland idarubicin. Sekundär leukemi är vanligare vid kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, då patienten före antracyklinbehandlingen har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna eskalerats. Sekundär leukemi kan ha en latensperiod på 1–3 år.

Gastrointestinal påverkan

Idarubicin ger upphov till kräkningar. Mukositis (vanligen stomatit, mindre ofta esofagit) uppträder vanligtvis tidigt efter administrering. Om inflammationen är svår kan den utvecklas på några dagar till ulceration av slemhinnor. De flesta patienter återhämtar sig från dessa biverkningar under den tredje behandlingsveckan.

Vid några tillfällen har allvarliga gastrointestinala episoder (som perforation eller blödning) observerats hos patienter efter oral tillförsel av idarubicin. Dessa patienter hade akut leukemi eller andra sjukdomstillstånd i anamnesen eller hade fått läkemedel, kända för att orsaka gastrointestinala komplikationer. Hos patienter med aktiv gastrointestinal sjukdom med ökad risk för blödning och/eller perforering, ska läkaren noga väga fördelen med idarubicinbehandling oralt mot riskerna.

Lever- och/eller njurfunktion

Eftersom försämrad lever och/eller njurfunktion kan påverka omsättningen av idarubicin, ska lever- och njurfunktionen utvärderas med konventionella laborietester (med serumbilirubin och serumkreatinin som indikatorer) före och under behandling. I ett antal fas III kliniska prövningar gavs inte behandling vid serumbilirubinvärden över 34 µmol/l och/eller serumkreatininvärden högre än 180 µmol/l. För andra antracykliner tillämpas en 50 % dosreducering om bilirubinvärdena är 120–34 µmol/l (se avsnitt 4.2).

Tumörlyssyndrom

Idarubicin kan ge upphov till hyperurikemi till följd av den omfattande purinkatabolism som åtföljer snabb läkemedelsinducerad lyses av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom). Blodnivåerna av urinsyra, kalium, kalcium, fosfat och kreatinin ska därför utvärderas efter den inledande behandlingen. Vätskeersättning, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minimera de eventuella komplikationerna till tumörlyssyndrom.

Immunhämmande effekter/ökad mottaglighet för infektioner

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar på grund av cytostatikabehandling (däribland idarubicin), kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får idarubicin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Reproduktionsorgan

Idarubicin kan orsaka genotoxicitet. Män och kvinnor som behandlas med idarubicin uppmanas att använda effektiv preventivmetod under behandling och under en period efter behandling. Män som behandlas med idarubicin uppmanas att, om lämpligt och möjligt, be om råd om spermienedfrysning då denna behandling kan medföra irreversibel infertilitet (se avsnitt 4.6). Patienter som vill skaffa barn efter slutförd behandling ska uppmanas att först tala med en lämplig specialist.

Övrigt

Liksom med andra cytostatika har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska företeelser, inklusive lungemboli, rapporterats i samband med användning av idarubicin. Eventuella systemiska infektioner ska behandlas före idarubicinbehandlingen inleds. Patienten ska upplysas om att produkten kan orsaka rödfärgning av urinen under 1–2 dagar efter administrering.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Då idarubicin är en potent hämmare av benmärgsfunktionen kan användning i kombination med andra cytotoxiska läkemedel med liknande verkningsmekanism leda till att en additiv toxicitet uppstår som leder till effekter på speciellt benmärg och blodbild samt mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.4). Vid samtidig användning av idarubicin och andra läkemedel som eventuellt är kardiotoxiska, eller vid samtidig användning av hjärtpåverkande föreningar (t.ex. kalciumantagonister), ska hjärtfunktionen övervakas under hela behandlingen. Förändringar i lever- eller njurfunktionen framkallade av andra samtidiga behandlingar kan påverka idarubicins metabolism, farmakokinetik och terapeutiska effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

En additiv benmärgssuppressiv effekt kan uppstå om radioterapi ges samtidigt eller inom 2–3 veckor före inledningen av behandling med idarubicin.

Samtidig användning av levande försvagade vacciner rekommenderas inte, på grund av risken för eventuellt fatal systemisk sjukdom. Risken är högre hos personer som redan är immunkomprometterade med anledning av deras bakomliggande sjukdom. Ett inaktivt vaccin ska användas om det finns tillgängligt.

Vid kombination av orala antikoagulantia och kemoterapeutiska cancerläkemedel rekommenderas tätare kontroller av INR-värdet eftersom risken för en interaktion inte kan uteslutas.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av enbart ciklosporin A, som enda kemosensibiliserande substans, ökade signifikant idarubicins AUC 1,78-faldigt och idarubicinols AUC 2,46-faldigt hos patienter med akut leukemi. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd. Det kan vara nödvändigt att justera dosen till vissa patienter.

Föda förefaller inte försämra absorptionen av idarubicin och därför kan Zavedos-kapslarna tas med måltider. Användning av antacida samtidigt som en Zavedos-kapsel tas rekommenderas inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av idarubicin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Idarubicin ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret. Patienten ska informeras om den potentiella risken för fostret.

Fertila kvinnor / preventivmedel för kvinnor och män

Fertila kvinnor uppmanas att inte bli gravida och att använda effektivt preventivmedel under behandling med idarubicin och i minst 6,5 månader efter den sista dosen. Män med kvinnliga partner i fertil ålder ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandling med idarubicin och i minst 3,5 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om idarubicin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Eftersom andra antracykliner utsöndras i modersmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar av idarubicin hos ammade spädbarn ska kvinnor uppmanas att inte amma under behandling med idarubicin och i minst 14 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Idarubicin kan orsaka kromosomskador i humana spermier. Därför ska män som genomgår behandling med idarubicin använda effektiv preventivmetod i minst 3,5 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.4). Både män och kvinnor ska be om råd avseende fertilitetsbevarande åtgärder innan behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga systematiska prövningar om förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med idarubicin med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Infektioner och infestationer
	Mindre vanliga	Sepsis/septikemi
Benigna och maligna tumörer (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Sekundär leukemi (akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, svår leukopeni och neutropeni, anemi
	Ingen känd frekvens	Pancytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaxi
Endokrina systemet	Mycket vanliga	Aptitlöshet
	Mindre vanliga	Dehydrering
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hyperurikemi
	Ingen känd frekvens	Tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Cerebrala blödningar
Hjärtat	Vanliga	Kongestiv hjärtsvikt, bradykardi, sinustakykardi, takyarytmi, asymptomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion, kardiomyopati**
	Mindre vanliga	Myokardinfarkt, EKG-avvikelse*
	Mycket sällsynta	Perikardit, myokardit, atrioventrikulärt block och grenblock
Blodkärl	Mindre vanliga	Chock
	Mycket sällsynta	Tromboemboli, rodnad och värmekänsla i ansiktet
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, mukosit/stomatit, diarré, smärta eller sveda i buken
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, magont
	Mindre vanliga	Esofagit, kolit [†]
	Mycket sällsynta	Gastriska erosioner eller ulcerationer
Lever och gallvägar	Vanliga	Stegring av leverenzym och bilirubin
	Mycket vanliga	Håravfall

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, klåda, överkänslighet hos bestrålad hud [‡]
	Mindre vanliga	Nässelutslag, hyperpigmentering av hud och naglar
	Mycket sällsynta	Erytem i extremiteter eller deras yttersta delar
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Rödfärgning av urinen under 1–2 dagar efter behandlingen
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber, huvudvärk, frossa

* Icke-specifika ST-förändringar

** Se avsnitt 4.4 för tecken och symptom

† Däribland svår enterokolit/neutropen enterokolit med perforation

‡ ”radiation recall reaction” (strålningsinducerad hudreaktion)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematopoetiska systemet

Uttalad myelosuppression är den allvarligaste biverkningen av idarubicinbehandling. Den är emellertid nödvändig för eradikering av leukemiceller (se avsnitt 4.4).

Antalet leukocyter och trombocyter är vanligtvis som lägst efter 10–14 dagar efter idarubicinadministrering. Cellmängderna normaliseras i allmänhet behandlingsvecka tre. Dödsfall har på grund av infektioner och/eller blödningar under det svåra myelosuppressionsstadiet rapporterats.

Kliniska följder av myelosuppression kan vara feber, infektioner, sepsis, septisk chock, blödningar och vävnadshypoxi, som kan leda till döden. Vid febril neutropeni rekommenderas intravenös behandling med antibiotika.

Kardiotoxicitet

Livshotande kongestiv hjärtsvikt är den allvarligaste formen av antracyclininducerad kardiomyopati och utgör läkemedlets dosbegränsande toxicitet (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Stomatit och, i svåra fall, ulceration i mukosa, dehydrering orsakad av svåra kräkningar och diarré, risk för kolonperforation osv.

Övriga biverkningar: hyperurikemi

Vätskeersättning, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minimera de eventuella komplikationerna till tumörlyssyndrom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fastän avsikten med endosförpackningen är att minska risken för överdosering och det inte finns uppgifter om överdosering ska magsköljning utföras så snart som möjligt efter en eventuell överdosering. Patienten ska monitoreras för eventuella gastrointestinala blödningar och svåra slemhinneskador.

Mycket höga doser av idarubicin kan förväntas orsaka akut myokard-degeneration inom 24 timmar och svår myelosuppression inom 1–2 veckor. Under denna tid ska patientens vitala funktioner också stödjas med behandling som ska innehålla bl. a. blodtransfusioner och skyddsisolering. Fördröjd hjärtpåverkan har setts med antracykliner upp till flera månader efter överdosering. Patienten ska följas noga och vid tecken som tyder på nedsatt hjärtfunktion behandling enligt gängse vårdpraxis sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: idarubicin, ATC-kod: L01DB06

Idarubicin är en antimitotisk och cytotoxisk substans. Idarubicin är en DNA-interkalerande substans som interagerar med topoisomeras II och har en hämmande effekt på nukleinsyrasyntesen. Position 4 i antracyklinstrukturen är modifierad, varför idarubicin är mycket lipofilt. Fettlösligheten leder till ett ökat cellulärt upptag jämfört med doxorubicin och daunorubicin.

Idarubicin är effektivt och har större potens än daunorubicin mot murin leukemi och lymfom både vid intravenös och oral administrering. Studier *in vitro* på humana och murina antracyklinresistenta celler har visat en lägre grad av korsresistens för idarubicin jämfört med doxorubicin och daunorubicin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Då njur- och leverfunktionerna är normala absorberas idarubicin givet oralt genom munnen inom 2–4 timmar, elimineras ur den systemiska blodcirkulationen med en 10–35 timmars halveringstid och metaboliseras huvudsakligen som en cytotoxisk metabolit, idarubicinol. Idarubicinol elimineras långsammare: dess halveringstid i plasma är 33–60 timmar. Idarubicin elimineras huvudsakligen via gallan som idarubicinol. Av dosen utsöndras i urinen 1–2 % som oförändrat läkemedel inom sju dagar och högst som 4,6 % idarubicinol.

Den absoluta biologiska nyttoandelen har visats sig vara i medeltal 18–39 % (enskilda värden observerade i studier varierade mellan 3 % och 77 %) då däremot av den aktiva metaboliten idarubicinol de genomsnittliga värdena enligt inkomna uppgifter är något högre (29–58 %; extremt värde 12–153 %).

Studier av läkemedelskoncentrationerna i celler (nukleära blod- och benmärgsceller) hos leukemipatienter har visat att intaget i cellen är snabbt och nästan parallellt med läkemedelskoncentrationen i plasma. Idarubicin- och idarubicinolnivåerna i nukleära blod- och benmärgsceller är över 200-faldiga jämfört med nivåerna i plasma. Idarubicin och idarubicinol utsöndras från plasma och celler nästan lika snabbt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Idarubicin givet genom munnen är cirka tre gånger mindre giftigt än givet intravenöst. Framförallt ökar inte toxiciteten som riktar sig mot matsmältningskanalen då läkemedlet doseras genom munnen.

Målorganen för idarubicin genom munnen var samma som för idarubicin som ges intravenöst och andra antracyklinföreningar: hemolymfopoietiska systemet och immunsystemet, matsmältningskanalen, hjärtat, levern, njurarna och testiklarna. Läkemedlet verkade i allmänhet på

levern och njurarna kraftigare givet intravenöst än givet genom munnen, medan läkemedlets effekt på matsmältningskanalen och testiklarna var likartad oberoende av administrerings sättet.

Karcinogenicitet, mutagenicitet och nedsatt fertilitet (se avsnitt 4.6).

Idarubicin var gentoxiskt i de flesta utförda *in vitro*- och *in vivo*-testerna. Liksom andra antracykliner ska idarubicin anses vara mutagent, teratogent och eventuellt karcinogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Glycerylpalmitostearat

Kapselns skal

Gelatin
Titandioxid (E 171)
Järnoxid (E 172)

Trycksvärta

Shellack
Dehydraterad alkohol
Isopropylalkohol
Butylalkohol
Propylenglykol
Stark ammoniaklösning
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En kapsel i förpackningen.

Kapslarna är förpackade i en gulbrun typ III-glasflaska som har ett barnsäkert skruvlock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera före dosering att kapslarna är hela. Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vatten och får inte sugas, bitas eller tuggas sönder.

Om pulvret i kapslarna av misstag kommit i kontakt med ögon, hud eller slemhinnor ska området omedelbart sköljas noga med vatten och läkare skall kontaktas

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11345

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 januari 1994
Datum för den senaste förnyelsen: 21 januari 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.3.2022