

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Idarubicin Accord 5 mg/5 ml injektioneste, liuos
Idarubicin Accord 10 mg/10 ml injektioneste, liuos
Idarubicin Accord 20 mg/20 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 5 mg idarubisiinihydrokloridia.
Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg idarubisiinihydrokloridia.
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg idarubisiinihydrokloridia.

Yksi ml liuosta sisältää 1 mg idarubisiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, oranssinpunainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 3–4,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Akuutin myeloisen leukemian (AML) remission induktiohoito aiemmin hoitamattomille potilaille tai remission induktiohoito relapoituneille tai refraktaarisille potilaille.
- Relapoituneen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) toisen linjan hoito.

Lapset

- Akuutin myeloisen leukemian (AML) ensilinjan remission induktiohoito yhdessä sytarabiinin kanssa.
- Relapoituneen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) toisen linjan hoito.

Idarubisiini Accord -valmistetta voidaan käyttää muita solunsalpaajia sisältävissä yhdistelmähoidoissa (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus lasketaan yleensä kehon pinta-alan (mg/m^2) perusteella. Laskimoon.

Akuutti myeloinen leukemia (AML)

Aikuiset: Akuutissa myeloisessa leukemiassa suositeltu annos on $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ laskimoon vuorokaudessa 3 päivän ajan yhdistelmähoitona sytarabiinin kanssa. Toinen käytössä oleva annostusohjelma akuutin ei-lymfaattisen leukemian hoidossa, sekä ainoana hoitona että yhdistelmähoitona, on $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ laskimoon kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan.

Lapset: suositeltu annos on $10\text{--}12 \text{ mg}/\text{m}^2$ laskimoon kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan yhdessä sytarabiinin kanssa.

Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL)

Aikuiset: ainoana hoitona ehdotettu annos on 12 mg/m² laskimoon 3 päivän ajan.

Lapset: ainoana hoitona ehdotettu annos on 10 mg/m² laskimoon 3 päivän ajan.

Huom.! Edellä esitetty on yleinen ohjeistus. Tarkista tarkka annostus yksittäisistä annosteluohjelmista.

Kaikissa näissä annostusohjelmissä on huomioitava potilaan hematologinen tila ja yhdistelmähoidossa myös muiden solunsalpaajien annokset.

Antotapa

Idarubisiinin annossa laskimoon on oltava varovainen. Idarubisiini on suositeltava antaa 5–10 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon infuusioletkun kautta, jossa on vapaasti virtaavaa 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Tämä tekniikka pienentää tromboosin tai laskimon viereisen ekstravasaation riskiä; nämä voivat aiheuttaa vaikean selluliitin, vesirakkulamuodostusta ja kudoksen nekroosin. Suoraa injektiota ei suositella ekstravasaation riskin vuoksi; tämä voi esiintyä, vaikka veren takaisinvirtaus olisikin riittävä neulan läpi aspiroitaessa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys idarubisiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- yliherkkyys muille antrasykliineille tai antraseenidioneille
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- vaikea kardiomyopatia
- äskettäin sairastettu sydäninfarkti
- vaikeat rytmihäiriöt
- pitkäkestoinen myelosuppressio
- aiempi hoito idarubisiinin ja/tai muiden antrasykliinien ja antraseenidionien kumulatiivisilla enimmäisannoksilla (ks. kohta 4.4).

Imetys on lopetettava lääkehoidon ajaksi (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Idarubisiini on annettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Näin on mahdollista antaa välitöntä ja tehokasta hoitoa sairauden ja/tai sen hoidon vaikeisiin komplikaatioihin (esim. verenvuoto, erittäin vaikeat infektiot).

Ennen idarubisiinihoidon aloittamista potilaan on oltava toipunut aiemman solunsalpaajahoidon aiheuttamista akuuteista toksisuuksista (kuten suutulehduksesta, neutropeniasta, trombositopeniasta ja yleistyneistä infektiosta).

Sydän

Sydäntoksisuus on antrasykliinihoidon tunnettu riski; se voi ilmetä hoidon alussa (akuutti toksisuus) tai myöhemmin (viivästynyt toksisuus).

Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat: Idarubisiinin akuutti sydäntoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiana ja/tai EKG:n poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion ennenaikeista supistelua ja kammiooperäistä takykardiaa, bradykardiaa sekä eteiskammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoivat viivästyneen sydäntoksisuuden kehittymistä, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä eikä idarubisiinihoitoa tarvitse yleensä keskeyttää niiden vuoksi.

Viivästyneet sydäntapahtumat: Viivästynyt sydäntoksisuus ilmenee yleensä vasta hoidon myöhäisvaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Tätä myöhäisempiäkin (useita kuukausia/vuosia hoidon

päättymisestä) tapahtumia on ilmoitettu. Viivästynyt kardiomyopatia ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina (esim. hengenahdistus, keuhkoedeema, alavartalon turvotus, kardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytmä). Subakuutteja vaikutuksia, kuten perikardiittia ja myokardiittia, on myös raportoitu. Antrasykliinihoidon aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto on henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, joka on antrasykliinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

Laskimoon tai suun kautta annetulle idarubisiinille ei ole määritetty kumulatiivisen annoksen rajoja. Idarubisiiniin liittyvää kardiomyopatiaa on kuitenkin raportoitu esiintyneen 5 %:lla niistä potilaista, joiden kumulatiivinen annos laskimoon oli 150–290 mg/m². Saatavilla olevat tiedot viittaavat vain pieneen sydäntoksisuuden todennäköisyyteen potilailla, jotka ovat saaneet idarubisiinia suun kautta kumulatiivisina annoksina aina 400 mg/m² asti.

Sydämen toiminta on tutkittava ennen idarubisiinihoidon aloittamista. Sydämen toimintaa on seurattava koko hoidon ajan, jotta voidaan minimoida vaikean sydämen vajaatoiminnan riski. Riskiä voidaan pienentää seuraamalla säännöllisesti hoidon aikana vasemman kammion ejektiofraktiota ja lopettamalla idarubisiinihoito heti, jos merkkejä sydämen toiminnan heikkenemisestä ilmenee. Sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan tutkimiseen sopivia kvantitatiivisia menetelmiä ovat sydämen perfuusiokuvaus tai kaikukardiografia. Hoitoa aloitettaessa suositellaan sydämen toiminnan arviointia EKG:llä sekä joko sydämen perfuusiokuvauksella tai kaikukardiografialla, erityisesti silloin, jos potilaalla on enemmän sydäntoksisuuden riskitekijöitä.

Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä sydämen perfuusiokuvauksella tai kaikukardiografialla säännöllisesti erityisesti silloin, jos potilaan saama kumulatiivinen antrasykliiniannos on suuri. Arviointi on tehtävä aina samalla tutkimusmenetelmällä.

Sydäntoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai inaktiivinen sydän- ja verisuonisairaus, aikaisempi tai samanaikainen sädehoito sydänpussin/välikarsinan alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla sekä samanaikainen hoito muilla sydämen supistumiskykyä heikentävillä lääkkeillä tai sydäntoksisilla lääkeaineilla, kuten trastutsumabilla. Antrasykliinejä, mukaan lukien idarubisiinia, ei pidä käyttää yhdessä muiden sydäntoksisien lääkeaineiden kanssa, ellei potilaan sydämen toimintaa seurata tarkoin (ks. kohta 4.5). Sydäntoksisuuden riski voi olla lisääntynyt potilailla, jotka saavat antrasykliinejä sen jälkeen, kun hoito muilla sydäntoksisilla lääkeaineilla (erityisesti pitkän puoliintumisaajan omaavilla lääkeaineilla, kuten trastutsumabilla) on lopetettu. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika on noin 28–38 vuorokautta, ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikkoa hoidon lopettamisesta. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkoin, jos potilaan saama kumulatiivinen annos on suuri tai hänellä on riskitekijöitä. Idarubisiinin aiheuttamaa sydäntoksisuutta voi kuitenkin ilmetä jo pienemmällä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Herkyys antrasykliinien aiheuttamalle sydäntoksisuudelle tuntuisi olevan suurempi imeväisillä ja lapsilla, ja sydämen toimintaa on arvioitava säännöllisesti ja pitkäkestoisesti.

Idarubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien aiheuttama toksisuus on todennäköisesti additiivista.

Hematologinen toksisuus

Idarubisiinin suppressoi luuytimen toimintaa voimakkaasti. Idarubisiinin hoitoannos aiheuttaa aina vaikean myelosuppression.

Potilaan hematologinen tila (myös valkosolujen erittelylaskenta) on tutkittava ennen jokaista idarubisiinihoitajaksoa ja hoitajaksojen aikana.

Idarubisiinin hematologisen toksisuuden merkittävimmät ilmenemismuodot ovat annoksesta riippuvainen, korjaantuva leukopenia ja/tai granulosityopenia, jotka ovat idarubisiinin yleisimmät annosta rajoittavat akuutit toksisuudet.

Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vaikeita. Myös trombosytopeniaa ja anemiaa voi ilmetä. Neutrofiili- ja verihiutalemäärät ovat tavallisesti pienimmillään 10–14 päivän kuluttua lääkkeen annosta. Solumäärät kuitenkin yleensä normalisoituvat kolmannella viikolla.

Vaikean myelosuppressiovaiheen aikana on raportoitu kuolemantapauksia infektioiden ja/tai verenvuotojen seurauksena.

Vaikean myelosuppression kliinisiä seurauksia voivat olla kuume, infektiot, sepsis, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema. Jos kuumeista neutropeniaa esiintyy, suositellaan laskimonsisäistä antibioottihoitoa.

Sekundaarinen leukemia

Antrasykliinejä (mukaan lukien idarubisiinia) saaneilla potilailla on esiintynyt sekundaarista leukemiaa, johon liittyy tai ei liity preleukeeminen vaihe. Sekundaarinen leukemia on yleisempi silloin, kun antrasykliinien kanssa annetaan samanaikaisesti DNA:ta vaurioittavia antineoplastisia aineita, kun potilas on saanut ennen antrasykliinihoitoa raskasta solunsalpaajahoidoa tai kun antrasykliiniannosta on suurennettu. Sekundaarisella leukemialla voi olla 1–3 vuoden latenssiaika.

Maha-suolikanava

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

Joissakin tapauksissa on todettu vakavia maha-suolikanavan tapahtumia (kuten perforaatio tai verenvuoto) suun kautta annettavaa idarubisiinia saaneilla potilailla, joilla oli akuutti leukemia tai anamneesissa muita sairauksia tai jotka olivat saaneet maha-suolikanavan komplikaatioita tunnetusti aiheuttavien lääkkeiden. Jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva maha-suolikanavan sairaus, johon liittyy suurentunut verenvuoto- ja/tai perforaatoriski, lääkärin on punnittava suun kautta annettavan idarubisiinihoidon hyötyjä riskejä vastaan.

Maksan ja munuaisten toiminta

Koska maksan ja/tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi vaikuttaa idarubisiinin dispoitioon, maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava tavanomaisin kliinisin laboratoriotekniikoin (indikaattoreina seerumin bilirubiini ja seerumin kreatiniini) ennen hoitoa ja sen aikana. Useissa kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa hoitoa ei annettu, jos seerumin bilirubiiniarvo oli yli 34 mikromol/l (2,0 mg/dl) ja/tai kreatiniiniarvo oli yli 177 mikromol/l (2,0 mg/dl). Muilla antrasykliineillä annos yleensä puolitetaan, jos bilirubiinitaso on 21–34 mikromol/l (1,2–2,0 mg/dl).

Vaikutukset pistokohdassa

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

Ekstravasaatio

Idarubisiinin ekstravasaatio laskimoinjektion aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudosaivaurioita (vesikellomuodostus, vaikea selluliitti) ja kuolion. Jos idarubisiinin laskimoon annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen infuusio on lopetettava heti.

Ekstravasaatiotapauksissa voidaan käyttää deksratsoksaania estämään tai vähentämään kudosaivaurioita.

Tuumorilyysioireyhtymä

Idarubisiini voi aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaama neoplastisten solujen nopea hajoaminen (tuumorilyysioireyhtymä) aiheuttaa laajan puriinkatabolian. Hoidon aloittamisen jälkeen on määritettävä veren virtsahappo-, kalium-, kalsium-, fosfaatti- ja kreatiniiniarvot. Nesteytys, virtsan alkalinisaatio ja hyperurikemian estämiseksi annettava allopurinolihoito voivat minimoida tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita.

Immunosuppressoivat vaikutukset / lisääntynyt infektioherkkyys

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten keltakuumerokotteen) anto potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt solunsalpaajahoidon (mukaan lukien idarubisiinin) vuoksi, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektoita. Idarubisiinia saaville potilaille ei pitäisi antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voi antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Lisääntymisjärjestelmä

Idarubisiinia saavia miehiä on kehoitettava käyttämään raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja kysymään tilanteen mukaan neuvoa siittiösolujen säilytyksestä, jos sellainen mahdollisuus on saatavilla, koska tämä lääkehoito voi aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden (ks. kohta 4.6).

Muuta

Muiden solunsalpaajien tavoin idarubisiinin käytön yhteydessä on satunnaisesti ilmoitettu tromboflebiittia ja tromboembolisia tapahtumia, kuten keuhkoemboliaa.

Potilaille on kerrottava, että valmiste voi värjätä virtsan punaiseksi 1–2 päivän ajaksi annostelun jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska idarubisiinin suppressoi luuydintä voimakkaasti, sen yhdistäminen muihin samalla tavalla vaikuttaviin solunsalpaajiin saattaa aiheuttaa additiivisia luuydintä suppressoivia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Idarubisiinin käyttö yhdistelmäsolunsalpaajahoidossa muiden mahdollisesti sydäntoksisten lääkkeiden kanssa tai samanaikainen käyttö muiden sydämeen vaikuttavien yhdisteiden (esim. kalsiuminestäjien) kanssa edellyttää sydänseurantaa koko hoidon ajan.

Samanaikaisten hoitojen aiheuttamat muutokset maksan tai munuaisten toiminnassa voivat vaikuttaa idarubisiinin metaboliaan, farmakokinetiikkaan ja hoitotehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Elävät, heikennetyt rokotteet: mahdollisesti kuolemaan johtavan systeemisen sairauden riski. Tämä riski on suurentunut henkilöillä, joiden immuunipuolustus on heikentynyt taustalla olevan sairauden vuoksi.

Inaktivoitua rokotetta tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan (poliomyeliitti).

INR-arvon tiheämpää seuranta suositellaan käytettäessä samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja ja solunsalpaajahoidoa, koska yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Siklosporiini A: Pelkän siklosporiini A:n samanaikainen anto kasvainsoluja solunsalpaajahoidolle herkistävänä aineena lisäsi idarubisiinin AUC-arvoa 1,78-kertaiseksi ja idarubisiinin AUC-arvoa 2,46-kertaiseksi akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen joillekin potilaille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Idarubisiinin mahdollinen alkiotoksisuus on osoitettu sekä *in vitro*- että *in vivo*-tutkimuksissa. Raskaana oleville naisille ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana ja käyttämään hoidon aikana riittävää raskaudenehkäisyä. Idarubisiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin. Potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta. Jos potilas haluaa saada lapsia hoidon päätyttyä, hänet on tilanteen mukaan ohjattava ensin perinnöllisyysneuvontaan, jos sellaista on saatavilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö idarubisiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Idarubisiinihydrokloridihoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Idarubisiini voi vaurioittaa ihmisen siittiösolujen kromosomeja. Siksi idarubisiinihoitoa saavan miehen on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Systemaattisia tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu seuraavaan luokitukseen:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Hyvin yleinen: Infektiot

Melko harvinainen: Sepsis, septikemia

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Melko harvinainen: Sekundaariset leukemiat (akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä)

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Anemia, vaikea leukopenia ja neutropenia, trombositopenia

Tuntematon: Pansytopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Anafylaksia

Umpieritys

Hyvin yleinen: Ruokahaluttomuus

Melko harvinainen: Elimistön kuivuminen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hyperurikemia

Tuntematon: Tuumorilyysioireyhtymä

Hermosto

Harvinainen: Aivoverenvuodot

Sydän

Yleinen: Bradykardia, sinustakykardia, takyarytmiat, vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatiat (ks. kohdasta 4.4 merkit ja oireet)

Melko harvinainen: EKG:n poikkeavuudet (esim. epäspesifiset ST-segmentin muutokset), sydäninfarkti

Hyvin harvinainen: Perikardiitti, myokardiitti, eteiskammiokatkos, haarakatkos

Verisuonisto

Yleinen: Verenvuoto, paikallinen laskimotulehdus, tromboflebiitti

Melko harvinainen: Sokki

Hyvin harvinainen: Tromboembolia, punoitus

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi, oksentelu, limakalvotulehdus/suutulehdus, ripuli, vatsakipu tai polttava tunne

Yleinen: Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mahakipu

Melko harvinainen: Ruokatorvitulehdus, koliitti (mukaan lukien vaikea enterokoliitti / neutropeeninen enterokoliitti, johon liittyy perforaatio)

Hyvin harvinainen: Mahalaukun eroosiot tai haavaumat

Maksa ja sappi

Yleinen: Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen nousu

Iho ja ihonalainen kudosis

Hyvin yleinen: Alopesia

Yleinen: Ihottuma, kutina, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys ("radiation recall reaction")

Melko harvinainen: Ihon ja kynsien hyperpigmentaatio, urtikaria, selluliitti (mahdollisesti vaikea), kudosisnefroosi

Hyvin harvinainen: Raajojen tai niiden kärkiosien eryteema

Tuntematon: Paikallinen reaktio

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen: Virtsan värjäytyminen punaiseksi 1–2 päivän ajaksi hoidon jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Kuume, päänsärky, vilunväristykset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematopoeettinen järjestelmä

Idarubisiinihoidon vaikein haittavaikutus on huomattava myelosuppressio. Se on kuitenkin välttämätöntä leukemiasolujen tuhoamiseksi (ks. kohta 4.4).

Sydäntoksisuus

Hengenvaarallinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on antrasykliinien aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto ja samalla idarubisiinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuskanava

Suutulehdus ja vaikeissa tapauksissa limakalvon haavaumat, voimakkaan oksentelun ja ripulin aiheuttama elimistön kuivuminen, koolonin perforaation riski.

Antopaikka

Flebiitti/tromboflebiitti ja näiden estäminen, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2; valmisteen tahaton joutuminen laskimonviereiseen kudokseen voi aiheuttaa kipua, vaikeaa selluliittia ja kudosisnefroosia.

Muut haittavaikutukset: hyperurikemia

Nesteytys, virtsan alkalinisaatio ja hyperurikemian estämiseksi annettava allopurinolihoito voivat minimoida tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita.

Pediatriset potilaat

Aikuisilla ja lapsilla haittavaikutukset ovat samanlaisia lukuun ottamatta lasten lisääntyntä herkkyyttä antrasykliinien aiheuttamalle sydäntoksisuudelle (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Erittäin suuret idarubisiiniannokset voivat aiheuttaa äkillistä sydänlihastoksisuutta 24 tunnin kuluessa ja vaikeaa myelosuppressiota 1–2 viikon kuluessa annosta.

Liian suuren antrasykliiniannoksen jälkeen sydämen vajaatoiminta on ilmennyt joskus vasta useiden kuukausien kuluttua.

Suun kautta annettavaa idarubisiinia saavia potilaita on tarkkailtava mahdollisten ruoansulatuskanavan verenvuotojen ja vaikeiden limakalvovaurioiden varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sytotoksiset antibiootit, antrasykliinit ja vastaavat aineet
ATC-koodi: L01DB06

Idarubisiini on DNA-ketjujen väliin asettava antrasykliini, joka reagoi topoisomeraasi II -entsyymin kanssa ja estää nukleiinihapposynteesiä. Antrasykliinin rakenne on modifioitunut 4-asemassa, minkä vuoksi idarubisiini on erittäin rasvaliukoinen. Rasvaliukoisuus lisää sen soluunottoa doksorubisiiniin ja daunorubisiiniin verrattuna. Idarubisiini on tehokas ja daunorubisiinia potentimpi hiiren leukemiassa ja lymfoomissa sekä laskimoon että suun kautta annettuna. *In vitro* -tutkimukset ihmisen ja hiiren antrasykliinille resistentillä soluilla ovat osoittaneet, että idarubisiinin ristiresistenssiaste on alhaisempi kuin doksorubisiinilla ja daunorubisiinilla. Eläimillä tehdyt kardiotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että idarubisiinin terapeuttinen indeksi on parempi kuin daunorubisiinilla ja doksorubisiinilla. Sen päämetaboliitilla, idarubisinolilla, on osoitettu olevan antitumorivaikutus kokeellisissa malleissa *in vitro* and *in vivo*. Rotilla kantälääkkeen kanssa yhtä suurina annoksina annetun idarubisinolin kardiotoksisuus on selvästi pienempi kuin idarubisiinin.

5.2 Farmakokineetiikka

Annettaessa idarubisiinia aikuisille suun kautta annoksina 10–60 mg/m² idarubisiini imeytyi nopeasti ja maksimipitoisuudet plasmassa (4–12,65 ng/ml) saavutettiin 1–4 tuntia annon jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika oli 12,7 ± 6,0 tuntia (keskiarvo ± keskihajonta). Aikuisilla idarubisiinin terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen oli 13,9 ± 5,9 tuntia vastaten oraalisen annon jälkeen havaittua arvoa.

Laskimoon annettu idarubisiini metaboloituu pääasiassa aktiiviseksi metaboliitiksi, idarubisinoliksi. Idarubisinoli eliminoiduu hitaasti: sen T_{1/2} plasmassa on 41–69 tuntia. Idarubisiini eliminoiduu sappi- ja munuaiserytyksen kautta pääasiassa idarubisinolina.

Tutkimukset solujen (tumallisten veri- ja luuydinsolujen) lääkeainepitoisuuksista leukemiapotilailla ovat osoittaneet, että idarubisiinin huippupitoisuudet soluissa saavutetaan muutaman minuutin kuluttua injektion antamisesta.

Idarubisiinin ja idarubisinolin pitoisuudet tumallisissa veri- ja luuydinsoluissa ovat yli 100-kertaiset verrattuna niiden pitoisuuksiin plasmassa. Idarubisiini poistuu plasmasta ja soluista lähes yhtä nopeasti; terminaalinen puoliintumisaika oli noin 15 tuntia. Idarubisinolin terminaalinen puoliintumisaika oli noin 72 tuntia.

Pediatriset potilaat

Idarubisiinin puoliintumisajan mediaani oli 8,5 tuntia (vaihteluväli 3,6–26,4 tuntia) perustuen farmakokineettisiin mittauksiin 7 pediatrisella potilaalla, jotka saivat idarubisiinia laskimonsisäisesti

annoksina 15–40 mg/m² 3 päivän hoitona. Aktiivinen metaboliitti idarubisiinoli kumuloitui 3 päivän hoidon aikana ja sen puoliintumisaajan mediaani oli 43,7 tuntia (vaihteluväli 27,8–131 tuntia).

Toisessa tutkimuksessa idarubisiinin maksimipitoisuus plasmassa oli 10,6 ng/ml (vaihteluväli 2,7–16,7 ng/ml annoksella 40 mg/m²) perustuen farmakokineettisiin mittauksiin 15 pediatriisella potilaalla, jotka saivat idarubisiinia suun kautta annoksina 30–50 mg/m² 3 päivän hoitona. Idarubisiinin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani oli 9,2 tuntia (vaihteluväli 6,4–25,5 tuntia). Idarubisiinoli kumuloitui merkittävästi 3 päivän hoidon aikana. Pediatriisilla potilailla todettu idarubisiinin terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen vastasi oraalisen annon jälkeen havaittua arvoa.

Koska idarubisiinin C_{max} on oraalisen annon jälkeen samanlainen lapsilla ja aikuisilla, imeytymisen kinetiikassa ei näyttäisi olevan eroa aikuisten ja lasten välillä.

Sekä oraalisen että laskimonsisäisen annon jälkeen idarubisiinin eliminaation puoliintumisaika-arvot eroavat lapsilla ja aikuisilla. Aikuisilla raportoidut idarubisiinin kokonaispuhdistuma-arvot (30–107,9 l/h/m²) ovat suurempia kuin pediatriisilla potilailla raportoidut (18–33 l/h/m²). Vaikka sekä aikuisilla että lapsilla idarubisiinin jakautumistilavuus on hyvin suuri (viittaa siihen, että suuri määrä lääkeainetta sitoutuu kudoksiin), lyhyempää eliminaation puoliintumisaikaa ja pienempää kokonaispuhdistumaa ei kuitenkaan voida täysin selittää lasten pienemmällä näennäisellä jakautumistilavuudella aikuisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annetun idarubisiinin LD₅₀-arvot (keskiarvo) olivat 4,4 mg/kg hiirillä, 2,9 mg/kg rotilla ja noin 1,0 mg/kg koirilla. Kohde-eliminä kerta-annoksen jälkeen olivat hematopoeettinen ja lymfaattinen järjestelmä sekä varsinkin koirilla maha-suolikanava.

Toistuvan laskimonsisäisen idarubisiiniannostelun toksisia vaikutuksia on tutkittu rotilla ja koirilla. Niillä pääasialliset kohde-elimet olivat hematopoeettinen ja lymfaattinen järjestelmä, maha-suolikanava, munuaiset, maksa ja koiraan ja naaraan lisääntymiselimet.

Sydämen kannalta kardiotoxisuustutkimukset ja subakuutit tutkimukset osoittavat, että laskimoon annettu idarubisiin oli lievästi tai kohtalaisesti kardiotoxinen vain tappavina annoksina, kun taas doksorubisiin ja daunorubisiin aiheuttivat selviä sydänmuutoksia jopa ei-tappavina annoksina.

Idarubisiin oli geenitoksinen useimmissa tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo*-testeissä. Laskimoon annettu idarubisiin oli rotilla lisääntymiselimille toksinen, alkiotoksinen ja teratogeeninen. Hiirien emoilla eikä jälkeläisilläkään havaittu merkittäviä vaikutuksia annettaessa idarubisiinia enintään 0,2 mg/kg/vrk peri- ja postnataalivaiheessa. Ei tiedetä, erittykö yhdiste rintamaitoon. Muiden antrasykliinien ja solunsalpaajien tavoin laskimoon annettu idarubisiin oli rotille karsinogeeninen. Koirilla tehty paikallinen turvallisuustutkimus osoitti, että lääkkeen ekstravasaatio aiheuttaa kudoksenekroosia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Pitkäaikaista kosketusta emäksisten liuosten kanssa on vältettävä, koska se voi aiheuttaa lääkeaineen hajoamista. Idarubisiinihydrokloridia ei saa sekoittaa hepariinin kanssa, koska se voi muodostaa sakkaa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön tyyppin I lasinen injektioipullo, jossa on klorobutyylimuovipulppu ja joka on sinetöity alumiinisella korkilla ja oranssilla muovisella repäisykorkilla.

1 injektioipullo, joka sisältää 5 ml injektioneustettä

1 injektioipullo, joka sisältää 10 ml injektioneustettä

1 injektioipullo, joka sisältää 20 ml injektioneustettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Idarubicin Accord -liuoksen saa antaa vain 5–10 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon infuusioletkun kautta, jossa on vapaasti virtaavaa 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

Tämä antotapa pienentää tromboosin ja perivaskulaarisen ekstravasaation riskiä; nämä voivat aiheuttaa vaikean selluliitin ja nekroosin. Jos injektio annetaan pieneen verisuoneeseen tai jos samaan laskimoon on annettu aiemmin useita injektioita, seurauksena voi olla laskimoskleroosi.

Seuraavia varotoimia on noudatettava lääkkeen toksisuuden vuoksi:

- henkilökunnalle on annettava koulutusta lääkkeen oikeasta käsittelystä
- lääkettä ei saa käsitellä raskausaikana
- lääkettä käsittelevän henkilökunnan on käytettävä suojavaatetusta: silmäsuojaimia, suojahaalaria, suojakäsineitä ja suu-nenäsuojainta
- pöytätasot on suojattava kertakäyttöisellä, muovitetulla imukykyisellä paperilla
- kaikki lääkkeen annossa tai puhdistuksessa käytetyt työvälineet, mukaan lukien suojakäsineet, on kerättävä erilliseen, ongelmajätteille varattuun roska-astiaan ja hävitettävä polttamalla.

Roiskeet ja vuodot huuhdellaan ensin laimealla natriumhypokloriittiliuoksella (1-prosenttisella kloriinilla) ja sitten vedellä.

Kaikki siivousvälineet on hävitettävä polttamalla.

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

Käyttämättä jäänyt lääke sekä kaikki materiaalit, joita on käytetty lääkkeen käyttökuntoon saattamiseen, laimentamiseen ja antoon, on hävitettävä sairaalan sytotoksisia aineita koskevien toimintaohjeiden ja vaarallisten jätteiden eliminaatiota koskevan lainsäädännön mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 34200

MT nr: 34201

MT nr: 34202

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.04.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2018