

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 annostusohjelmissa 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
- kontrolloimattomat infektiot
- 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, trombosytopeniasta ja yleistyneistä infektioista).

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 sinustakykardiaa ja/tai EKG:n poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion ennenaikaista 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 (CHF) 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 idarubisiinihydrokloridille 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 idarubisiinihydrokloridia suun kautta kumulatiivisina annoksina aina 400 mg/m² asti.

Sydämen toiminta on tutkittava ennen idarubisiinihoitoa. 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 tasapainotila-angiografia (MUGA) tai kaikukardiografia (ECHO). Hoitoa aloitettaessa suositellaan sydämen toiminnan arviointia EKG:llä sekä joko MUGA- tai ECHO-kuvauksella, erityisesti silloin, jos potilaalla on enemmän sydäntoksisuuden riskitekijöitä.

Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä MUGA- tai ECHO-kuvauksella 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 puoliintumisajan omaavilla lääkeaineilla, kuten trastutsumabilla) on lopetettu. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika vaihtelee. Lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 7 kuukautta hoidon lopettamisesta. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 7 kuukauden ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos tämä ei ole mahdollista, 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.

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

On mahdollista, että idarubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on additiivista.

Hematologinen toksisuus

Idarubisiini 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 trombositopeniaa 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 aiheuttavista lääkkeistä. 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 disposition, maksan ja munuaisten toiminta on tutkittava tavanomaisin kliinisin laboratoriotutkimuksella (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 kudolvaurioita (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 kudolvaurioita.

Tuumorilyysioireyhtymä

Idarubisiini voi aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaama neoplastisten solujen nopea hajoaminen (tuumorilyysioireyhtymä) aiheuttaa laajan puriinikatabolian. Hoidon aloittamisen jälkeen on määritettävä veren virtsahappo-, kalium-, kalsium-, fosfaatti- ja kreatiniinivärit. 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 infektioita. 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 kehotettava käyttämään raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja kysymään tilanteen mukaan neuvoa siittiösolujen säilytyksestä, jos sellainen mahdollisuus on saatavilla, koska tämä läkehoito 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.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska idarubisiini suppressoi luuydintä voimakkaasti, sen yhdistäminen muihin samalla tavalla vaikuttaviin solunsalpaajiin saattaa aiheuttaa additiivisia luuydintä suppressoivia vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

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

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

Elävien, heikennettyjen rokotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella mahdollisesti kuolemaan johtavan systeemisen sairauden riskin takia. Tämä riski on suurentunut henkilöillä, joiden immuunipuolustus on heikentynyt taustalla olevan sairauden vuoksi.

Inaktivoitua rokotetta tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan.

INR-arvon tiheämpää seurantaa 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 idarubisiinolin 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 riittävä raskaudenehkäisyä lääkärin suosituksen mukaan.

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 ($\leq 1/10$), yleinen ($\leq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\leq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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, trombosytopenia

Tuntematon: Pansytopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Anafylaksia

Umpieritys

Hyvin yleinen: Ruokahaluttomuus

Melko harvinainen: Elimistön kuivuminen

Aineenvaihdunta ja ravitus

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 kudος

Hyvin yleinen: Alopesia

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

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

Hyvin harvinainen: Raajojen tai niiden kärkiosien eryteema

Tuntematon: Paikallinen reaktio

Munuaiset ja virtsatie

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

Yleis oireet 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; valmisteeseen tahaton joutuminen laskimonviereiseen kudokseen voi aiheuttaa kipua, vaikeaa selluliittia ja kudoksen nekroosia.

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 aittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 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 antituumorivaikutus kokeellisissa malleissa *in vitro* and *in vivo*. Rotilla kantälääkkeen kanssa yhtä suurina annoksina annetun idarubisinolin kardiotoksisuus on selvästi pienempi kuin idarubisiinin.

5.2 Farmakokinetiikka

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 eliminoituu hitaasti: sen $T_{1/2}$ plasmassa on 41–69 tuntia. Idarubisiini eliminoituu sappi- ja munuaiserityksen 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 idarubisinoli kumuloitui 3 päivän hoidon aikana ja sen puoliintumisajan 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 pediatrisella potilaalla, jotka saivat idarubisiinia suun kautta annoksina 30–50 mg/m² 3 päivän hoitona. Idarubisiinin terminaalisen puoliintumisajan mediaani oli 9,2 tuntia (vaihteluväli 6,4–25,5 tuntia). Idarubisinoli kumuloitui merkittävästi 3 päivän hoidon aikana. Pediatrisilla 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 pediatrisilla 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 kardiotoksisuustutkimukset ja subakuutit tutkimukset osoittavat, että laskimoon annettu idarubisiini oli lievästi tai kohtalaisesti kardiotoksinen vain tappavina annoksina, kun taas doksorubisiini ja daunorubisiini aiheuttivat selviä sydänmuutoksia jopa ei-tappavina annoksina.

Idarubisiini oli geenitoksinen useimmissa tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä. Laskimoon annettu idarubisiini 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 idarubisiini 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 Kesto aika

3 vuotta.

Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön tyypin I lasinen injektio-pullo, jossa on klorobutyylimuovipulppa ja joka on sinetöity alumiinisella korkilla ja oranssilla muovisella repäisykorkilla.
1 injektio-pullo, joka sisältää 5 ml injektio-estettä
1 injektio-pullo, joka sisältää 10 ml injektio-estettä
1 injektio-pullo, joka sisältää 20 ml injektio-estettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Idarubicin Accord -liuoksen saa antaa vain 5–10 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon infuusio-letkun 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 verisuoneen 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, suojavaalarua, 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 kloriiniilla) 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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.04.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Idarubicin Accord 5 mg/5 ml injektionsvätska, lösning
Idarubicin Accord 10 mg/10 ml injektionsvätska, lösning
Idarubicin Accord 20 mg/20 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 5 ml innehåller 5 mg idarubicinhydroklorid.
En injektionsflaska med 10 ml innehåller 10 mg idarubicinhydroklorid
En injektionsflaska med 20 ml innehåller 20 mg idarubicinhydroklorid

1 ml lösning innehåller 1 mg idarubicinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, orange-röd lösning, fri från synliga partiklar.

pH: 3-4,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cytotoxiskt och antimetotiskt medel.

Vuxna

- För behandling av akut myeloisk leukemi (AML) för remissionsinduktion hos obehandlade patienter eller för remissionsinduktion hos patienter med recidiv eller som är behandlingsresistenta.
- För andra linjens behandling vid recidiv av akut lymfatisk leukemi (ALL).

Barn

- För första linjens behandling av akut myeloisk leukemi (AML), i kombination med cytarabin för remissionsinduktion.
- För andra linjens behandling vid recidiv av akut lymfatisk leukemi (ALL)

Idarubicin Accord kan användas vid kombinationskemoterapi som omfattar andra cytotoxiska medel (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen beräknas normalt utifrån kroppsyta (mg/m^2). För intravenös användning.

Akut myeloisk leukemi (AML)

Vuxna: Vid akut myeloisk leukemi är den rekommenderade dosen 12 mg/m² intravenöst dagligen i 3 dagar i kombination med cytarabin. Ett annat doseringsschema som kan användas för att behandla akut myeloisk leukemi 8 mg/m² intravenöst dagligen i 5 dagar, som monoterapi eller vid kombinationsbehandling.

Barn: Den rekommenderade dosen är 10-12 mg/mg² intravenöst dagligen i 3 dagar i kombination med cytarabin.

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Vuxna: Den föreslagna dosen är 12 mg/m² intravenöst dagligen i 3 dagar som monoterapi.

Barn: Den föreslagna dosen är 10 mg/m² intravenöst dagligen i 3 dagar som monoterapi.

Obs! Detta är bara allmänna rekommendationer. Se nationella riktlinjer för exakt dosering.

Alla doseringsscheman ska beakta patientens hematologiska status och vid kombinationsbehandling dosen av andra cytotoxiska läkemedel.

Administreringssätt

Intravenös administrering av idarubicin ska ske med försiktighet. Idarubicin bör administreras genom en fritt flödande intravenös infusion av 0,9 % natriumklorid som en injektion under 5 till 10 minuter. Denna teknik minimerar risken för trombos eller perivenös extravasering som kan leda till svår cellulit, blåsbildning och vävnadsnekros. Direktinjektion rekommenderas inte på grund av risken för extravasering, som kan uppkomma även med tillräckligt blodåterflöde vid aspiration via nålen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot idarubicin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot andra antracykliner eller antracenedioner
- Gravyt nedsatt leverfunktion
- Gravyt nedsatt njurfunktion
- Okontrollerade infektioner
- Svår kardiomyopati
- Nyligen genomgången myokardinfarkt
- Svåra arytmier
- Ihållande myelosuppression
- Tidigare behandling med maximala kumulativa doser av idarubicin och/eller andra antracykliner eller antracenedioner (se avsnitt 4.4)
- Amning ska stoppas under läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Idarubicin ska bara administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av cytotoxisk kemoterapi.

Detta säkerställer att omedelbar och effektiv behandling kan ges vid allvarliga komplikationer till sjukdomen och/eller dess behandling (t.ex. blödning, kraftiga infektioner).

Patienterna ska återhämta sig från akuta toxiciteter som en följd av tidigare cytotoxisk behandling (såsom stomatit, neutropeni, trombocytopeni och generaliserade infektioner) innan behandling med idarubicin påbörjas.

Hjärtfunktion

Kardiotoxicitet är en känd risk vid behandling med antracykliner som kan manifestera sig som tidiga (dvs. akuta) eller sena (dvs. fördröjda) händelser.

Tidiga (akuta) händelser: Tidig hjärttoxicitet förorsakad av idarubicin består i huvudsak av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar, såsom icke-specifika förändringar av ST-T-vågor. Takyarytmi, inklusive

prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi samt atrioventrikulärt block och grenblock har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med idarubicin.

Sena (fördröjda) händelser: Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligtvis sent under behandlingen eller inom 2 till 3 månader efter avslutad behandling, men senare händelser, flera månader till år efter avslutad behandling har också rapporterats. Fördröjd kardiomyopati manifesteras som minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken och symptom på kronisk hjärtsvikt, såsom dyspné, lungödem, perifert ödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm. Subakuta effekter såsom perikardit/myokardit har också rapporterats. Livshotande kronisk hjärtsvikt är den svåraste formen av antracyclininducerad kardiomyopati och utgör läkemedlets kumulativa dosbegränsande toxicitet.

Kumulativa dosgränser för idarubicinhydroklorid intravenöst eller oralt har inte definierats. Idarubicinrelaterad kardiomyopati har dock rapporterats hos 5 % av patienterna som fick kumulativa intravenösa doser på 150 till 290 mg/m². Tillgängliga data från patienter behandlade med oral idarubicinhydroklorid i kumulativa doser upp till 400 mg/m² tyder på låg sannolikhet för kardiotoxicitet.

Hjärtfunktion måste utvärderas innan patienter genomgår behandling med idarubicin och måste kontrolleras under hela behandlingen för att minska risken för att patienten drabbas av svårt nedsatt hjärtfunktion. Risken kan minska genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingens gång och genom att omedelbart sätta ut idarubicin vid första tecken på försämrad hjärtfunktion. Lämpliga kvantitativa metoder för upprepad bedömning av hjärtfunktion (utvärdering av LVEF) inkluderar MUGA-skanning (Multiple Gated Acquisition) eller ekokardiografi. En bedömning av hjärtfunktionen vid baseline med ett EKG och antingen MUGA-skanning eller ett ekokardiogram rekommenderas före behandling, speciellt hos patienter med riskfaktorer för ökad kardiotoxicitet.

Upprepade bedömningar av LVEF med MUGA eller ekokardiografi bör utföras, särskilt vid högre kumulativa doser. Den teknik som används för bedömning ska vara densamma under hela uppföljningen.

Riskfaktorer för kardiotoxicitet är aktiv eller latent hjärt-kärlsjukdom, tidigare eller samtidig strålbehandling mot det mediastinala/perikardiella området, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner och samtidig användning av läkemedel med förmåga att hämma kardiell kontraktilitet eller kardiotoxiska läkemedel (t.ex. trastuzumab). Antracykliner, inklusive idarubicin, ska inte administreras i kombination med andra kardiotoxiska medel om inte patientens hjärtfunktion övervakas noggrant (se avsnitt 4.5). Patienter som får antracykliner efter avslutad behandling med andra kardiotoxiska medel, speciellt de med lång halveringstid, såsom trastuzumab, löper också risk att utveckla kardiotoxicitet. Den rapporterade halveringstiden varierar. Substansen kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader. Läkare ska därför alltid när det är möjligt undvika antracyclinbaserad behandling i upp till 7 månader efter att behandlingen med trastuzumab har avslutats. Om detta inte är möjligt ska patientens hjärtfunktion övervakas noga.

Hjärtfunktionen måste utvärderas extra noga hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av idarubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser, oavsett om det föreligger hjärtriskfaktorer eller inte.

Spädbarn och barn tycks vara mer känsliga för antracyclininducerad kardiotoxicitet och hjärtfunktionen ska därför bedömas regelbundet under lång tid.

Det är möjligt att toxiciteten av idarubicin och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Hematologisk toxicitet

Idarubicin är en potent benmärgshämmare. Allvarlig myelosuppression kommer att uppstå hos alla patienter som får en terapeutisk dos av detta läkemedel.

Hematologiska profiler måste bedömas före och under varje behandlingscykel med idarubicin, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar.

En dosberoende reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) är den mest framträdande manifestationen på hematologisk toxicitet av idarubicin och den vanligaste dosbegränsande akuta toxiciteten för detta läkemedel.

Leukopeni och neutropeni är vanligtvis svåra; trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Neutrofil- och trombocytantal når vanligtvis nadir 10 till 14 dagar efter läkemedelsadministrering, men antalet återgår i allmänhet till normalvärden under den tredje veckan.

Under fasen med svår myelosuppression har dödsfall på grund av infektioner och/eller blödning rapporterats.

Kliniska konsekvenser av svår myelosuppression inkluderar feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödning, hypoxi eller dödsfall. Om febril neutropeni uppkommer rekommenderas intravenös behandling med antibiotika.

Sekundär leukemi

Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter behandlade med antracykliner, inklusive idarubicin. Sekundär leukemi är vanligare när sådana läkemedel ges tillsammans med antineoplastiska medel som är skadliga för DNA, när patienter tidigare har fått intensiv behandling med cytotoxiska medel eller när antracyklindoserna har trappats upp. Dessa leukemier kan ha en latensperiod på 1-3 år.

Magtarmkanalen

Idarubicin ger upphov till kräkningar. Mukosit (i huvudsak stomatit, mindre ofta esofagit) uppkommer vanligtvis tidigt efter administrering och kan vid svåra fall utvecklas till slemhinneulcerationer inom några dagar. De flesta patienter återhämtar sig från denna biverkning under den tredje behandlingsveckan.

Ibland har episoder av svår gastrointestinal påverkan (såsom perforation eller blödning) observerats hos patienter som har fått idarubicin oralt och hade akut leukemi eller anamnes på andra patologier eller som har fått läkemedel som är kända för att leda till gastrointestinala komplikationer. Hos patienter med aktiv gastrointestinal sjukdom med ökad risk för blödning och/eller perforation måste läkaren väga nyttan med oral idarubicinbehandling mot risken.

Lever- och njurfunktion

Eftersom nedsatt lever- och/eller njurfunktion kan påverka dispositionen av idarubicin, ska lever- och njurfunktionen bedömas med konventionella laborietester (med serumbilirubin och serumkreatinin som indikatorer) före och under behandling. I ett antal kliniska fas III-studier var behandling kontraindicerad om bilirubinvärden och/eller serumkreatininvärden översteg 2,0-mg/dl. För andra antracykliner används en generell dosreduktion på 50 % om bilirubinvärden och kreatininvärden är i området 1,2 till 2,0-mg/dl.

Effekter vid injektionsstället

Injektioner i ett litet blodkärl eller tidigare injektioner i samma ven kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället kan minska om de rekommenderade anvisningarna följs.

Extravasering

Extravasering av idarubicin under intravenös injektion kan ge upphov till lokal smärta, svåra vävnadslesioner (blåsbildning, svår cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symptom på extravasering uppkomma under intravenös administrering av idarubicin ska tillförseln omedelbart avbrytas.

Om extravasering uppstår kan dexrazoxan användas för att förhindra eller minska vävnadsskada.

Tumörlyssyndrom

Idarubicin kan ge upphov till hyperurikemi som en följd av omfattande purinkatabolism som åtföljer den läkemedelsinducerade snabba lymfen av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet bör därför utvärderas efter inledande behandling. Hydrering, alkalisering av urin och profylax med allopurinol för att förhindra hyperurikemi kan minimera de eventuella komplikationerna av tumörlyssyndrom.

Immunhämmande effekter/ökad infektionskänslighet

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner (som vaccin mot gula febern) till patienter som är immunförsvagade av kemoterapeutiska läkemedel inklusive idarubicin kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner. Vaccination med ett levande vaccin bör undvikas hos patienter som får idarubicin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras men svaret på sådana vacciner kan dock vara försvagat.

Reproduktionsorgan

Män som behandlas med idarubicinhydroklorid uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandling, och om lämpligt och möjligt, söka rådgivning om spermiekonservering på grund av möjlig irreversibel infertilitet som en följd av behandling (se avsnitt 4.6).

Övrigt

Liksom med andra cytotoxiska medel har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska fenomen, inklusive lungemboli, tillfälligt rapporterats vid användning av idarubicin.

Detta läkemedel kan orsaka rödfärgning av urinen under 1-2 dagar efter administrering och patienterna bör informeras om detta.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Idarubicin är ett potent myelosuppressivt medel och användning i kombination med andra kemoterapier, inklusive andra läkemedel med liknande verkningsmekanism förväntas framkalla additiva myelosuppressiva effekter (se avsnitt 4.4).

Förändringar av lever- eller njurfunktion som en följd av samtidiga behandlingar kan påverka idarubicins metabolism, farmakokinetik och terapeutiska effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

Användning av idarubicin vid kombinationskemoterapi med andra potentiella kardiotoxiska läkemedel, samt samtidig användning av andra hjärtpåverkande läkemedel (t.ex. kalciumantagonister) kräver övervakning av hjärtfunktionen under hela behandlingen.

En additiv myelosuppressiv effekt kan uppstå om strålbehandling ges samtidigt eller inom 2-3 veckor före behandling med idarubicin.

Samtidig användning av levande försvagade vacciner (t.ex. gula febern) rekommenderas inte på grund av risk för eventuell dödlig systemisk sjukdom. Risken är större hos patienter som redan är immunförsvagade på grund av underliggande sjukdom.

Ett avdödat vaccin ska användas när ett sådant finns.

Vid kombination av orala antikoagulantia och cancerkemoterapi rekommenderas ökad frekvens av INR-övervakning (International Normalised Ratio) eftersom risken för en interaktion inte kan uteslutas.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av ciklosporin A, som ensam kemosensibiliserare ökade signifikant idarubicins AUC (1,78 gånger) och idarubicinols AUC (2,46 gånger) hos patienter med akut leukemi. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är inte känd.

En dosjustering kan krävas hos vissa patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Idarubicins embryotoxiska potential har visats i både *in vitro*- och *in vivo*-studier. Det finns dock inga adekvata välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Fertila kvinnor ska rådas att inte bli gravida under behandling och att använda adekvata preventivmedel under behandling enligt läkarens förslag.

Idarubicin ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Patienten ska informeras om den potentiella risken för fostret. Patienter som vill skaffa barn efter avslutad behandling ska rådas att, om det är lämpligt och möjligt, söka genetisk rådgivning.

Amning

Det är okänt om idarubicin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor ska inte amma under behandling med idarubicinhydroklorid.

Fertilitet

Idarubicin kan orsaka kromosomskador på humana spermier. Därför ska män som genomgår behandling med idarubicin använda effektiva preventivmedel i upp till 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av idarubicin på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utvärderats systematiskt.

4.8 Biverkningar

Lista över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna är klassificerade enligt följande konvention:

mycket vanliga ($\leq 1/10$), vanliga ($\leq 1/100 < 1/10$), mindre vanliga ($\leq 1/1\ 000 < 1/100$), sällsynta ($\leq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: Infektioner

Mindre vanliga: Sepsis, septikemi

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mindre vanliga: Sekundära leukemier (akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom)

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Anemi, svår leukopeni och neutropeni, trombocytopeni

Ingen känd frekvens: Pancytopeni

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Anafylaxi

Endokrina systemet

Mycket vanliga: Anorexi

Mindre vanliga: Uttorkning

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hyperurikemi

Ingen känd frekvens: Tymörlyssyndrom:

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: Cerebrala blödningar

Hjärtat

Vanliga: Bradykardi, sinustakykardi, takyarytmi, asymtomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion, kronisk hjärtsvikt, kardiomyopier (se avsnitt 4.4 för associerade tecken och symtom)
Mindre vanliga: EKG-avvikelser (t.ex. icke-specifika ST-segmentförändringar), myokardinfarkt
Mycket sällsynta: Perikardit, myokardit, atrioventrikulärt block och grenblock

Blodkärl

Vanliga: Blödningar, lokal flebit, tromboflebit
Mindre vanliga: Chock
Mycket sällsynta: Tromboembolism, blodvällning

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, kräkningar, mukositt/stomatit, diarré, smärta eller sveda i buken
Vanliga: Gastrointestinal blödning, buksmärta
Mindre vanliga: Esofagit, kolit (inklusive svår enterokolit/neutropen enterokolit med perforation)
Mycket sällsynta: Gastriska erosioner eller ulcerationer

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda leverenzymmer och bilirubin

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Alopeci
Vanliga: Utslag, klåda, överkänslighet i bestrålad hud (radiation recall)
Mindre vanliga: Hyperpigmentering av hud och naglar, urtikaria, cellulit (eventuellt svår), vävnadsnekros
Mycket sällsynta: Akrala erytem
Ingen känd frekvens: Lokal reaktion

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: Rödfärgad urin under 1-2 dagar efter behandling

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Feber, huvudvärk, frossa

Beskrivning av valda biverkningar

Hematopoetiska systemet

Uttalad myelosuppression är den svåraste biverkningen i samband med behandling med idarubicin. Denna är emellertid nödvändig för eradikering av leukemiceller (se avsnitt 4.4).

Kardiotoxicitet

Livshotande kronisk hjärtsvikt är den svåraste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och utgör den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Stomatit och, i svåra fall, ulceration i slemhinnan, uttorkning orsakad av svår diarré och kräkningar, risk för kolonperforation osv.

Administreringsstället

Flebit/tromboflebit och förebyggande åtgärder diskuteras i avsnitt 4.2; oavsiktliga paravenösa infiltrat kan orsaka smärta, svår cellulit och vävnadsnekros.

Andra biverkningar: hyperurikemi

Prevention av symtom med uppvätskning, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol kan minimera eventuella komplikationer av tumörlyssyndrom.

Pediatrik population

Biverkningar är likartade hos vuxna och barn med undantag för ökad känslighet för antracyklininducerad hjärttoxicitet hos barn (se avsnitt 4.4).

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Mycket höga doser av idarubicin kan förväntas orsaka akut myokardtoxicitet inom 24 timmar och allvarlig myelosuppression inom en till två veckor.

Fördrojd hjärtsvikt har noterats med antracykliner upp till flera månader efter överdoseringen.

Patienter behandlade med idarubicin oralt ska observeras för eventuell gastrointestinal blödning och svår slemhinneskada.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska antibiotika; Antracykliner och närbesläktade substanser

ATC-kod: L01DB06

Idarubicin är en DNA-interkalerande antracyklin som interagerar med enzymet topoisomeras II och har en hämmande effekt på nukleinsyrasyntesen. Modifieringen av position 4 i antracyklinstrukturen ger medlet en hög lipofilitet som leder till ett ökat cellulärt upptag jämfört med doxorubicin och daunorubicin. Idarubicin har visat sig ha större potens än daunorubicin och är ett effektivt medel 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.

Kardiotoxicitetsstudier på djur har visat att idarubicin har ett bättre terapeutiskt index än doxorubicin och daunorubicin. Huvudmetaboliten, idarubicinol har *in vitro* och *in vivo*, visat antitumöraktivitet i experimentella modeller. Hos råttor har idarubicinol administrerat vid samma doser som modersubstansen uppvisat betydligt lägre kardiotoxicitet än idarubicin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos vuxna, efter oral administrering av 10 till 60 mg/m² idarubicin, absorberades idarubicin snabbt och maximala plasmakoncentrationer på 4-12,65 mg/ml uppnåddes 1 till 4 timmar efter dosering. Den terminala halveringstiden var 12,7±6,0 timmar (medelvärde±SD). Efter intravenös administrering av idarubicin till vuxna var den terminala halveringstiden 13,9±5,9 timmar, liknande den som observerades efter oral administrering.

Efter intravenös administrering metaboliseras idarubicin i hög grad till en aktiv metabolit, idarubicinol, som långsamt elimineras med T_{1/2} i plasma mellan 41 och 69 timmar. Läkemedlet elimineras via galla och njurar, i huvudsak i form av idarubicinol.

Studier av cellulära (kärnförande blod- och benmärgsceller) läkemedelskoncentrationer på leukemiska patienter har visat att maximala cellulära idarubicinkoncentrationer av idarubicin nås några minuter efter injektion. Idarubicin- och idarubicinolkoncentrationer i kärnförande blod- och benmärgsceller är mer än hundra gånger plasmakoncentrationerna. Idarubicins clearancefrekvens i plasma och celler var nästan

jämförbar med den terminala halveringstiden på cirka 15 timmar. Den terminala halveringstiden för idarubicinol i celler var cirka 72 timmar.

Pediatrik population:

Farmakokinetiska mätningar hos 7 pediatrika patienter som fick idarubicin intravenöst i doser från 15 till 40 mg/m²/3 dagars behandling visade en medianhalveringstid för idarubicin på 8,5 timmar (intervall: 3,6-26,4 timmar). Den aktiva metaboliten, idarubicinol, ackumulerades under de 3 dagarnas behandling och uppvisade en medianhalveringstid på 43,7 timmar (intervall: 27,8-131 timmar).

I en separat studie visade farmakokinetiska mätningar hos 15 pediatrika patienter som fick idarubicin peroralt i doser från 30 till 50 mg/m² under 3 dagars behandling att den maximala plasmakoncentrationen av idarubicin var 10,6 ng/ml (intervall 2,7-16,7 ng/ml vid dosen 40 mg/m²). Medianvärdet för den terminala halveringstiden var 9,2 timmar (intervall: 6,4-25,5 timmar). En signifikant ackumulering av idarubicinol sågs under den 3 dagar långa behandlingsperioden. Den observerade terminala halveringstiden för idarubicin efter intravenös administrering var jämförbar med den efter peroral administrering hos pediatrika patienter.

Eftersom C_{max} för idarubicin är likartad hos barn och vuxna efter peroral administrering förefaller absorptionskinetiken inte skilja sig mellan vuxna och barn.

Efter både peroral och intravenös administrering skiljer sig halveringstiden för eliminering av idarubicin mellan barn och vuxna:

Värden för total helkroppsclearance på 30-107,9 l/h/m² för idarubicin som rapporterats för vuxna är högre än de värden på 18-33 l/h/m² som rapporterats för pediatrika populationer. Trots att idarubicin har en mycket stor distributionsvolym hos både vuxna och barn, vilket tyder på att läkemedlet binder till vävnader, förklaras den kortare elimineringstiden och lägre totalkroppsclearance inte helt av en mindre skenbar distributionsvolym hos barn jämfört med hos vuxna.

5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter

DL50 (medianvärdet) för idarubicin intravenöst var 4,4 mg/kg i möss, 2,9 mg/kg i råttor och cirka 1,0 mg/kg i hund. Huvudmålen efter en singeldos var det hemolymfopoetiska systemet, särskilt hund, magtarmkanalen. Toxiska effekter i råttor och hund undersöktes efter upprepad intravenös administrering av idarubicin. Huvudmålet för idarubicin intravenöst i arterna ovan var det hemolymfopoetiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen hos hane och hona.

När det gäller hjärtat indikerar subakuta studier och kardiotoxicitetsstudier att idarubicin intravenöst var lätt till måttligt kardiotoxiskt bara vid dödliga doser, medan doxorubicin och daunorubicin även leder till myokardiella förändringar vid icke-dödliga doser.

Idarubicin var gentoxisk i de flesta utförda *in vitro* eller *in vivo*-tester. Idarubicin intravenöst var toxiskt för reproduktionsorganen och embryotoxiskt och teratogent i råttor. Inga anmärkningsvärda effekter upptäcktes hos vare sig mödrarna eller i avkomman hos möss som fick doser upp till 0,2 mg/kg/dag under de peri- och postnatale perioderna. Det är inte känt om medlet utsöndras i bröstmjölk. Intravenöst idarubicin, såsom antracykliner och andra cytotoxiska medel var karcinogent i råttor. En lokal säkerhetsstudie i hund visade att läkemedlet orsakar vävnadsnekros av extravasering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Koncentrerad saltsyra
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Långvarig kontakt med alkalisk pH-lösning måste undvikas eftersom det kan leda till nedbrytning av läkemedlet. Idarubicinhydroklorid får inte blandas med heparin eftersom det kan bilda en fällning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Används omedelbart efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös injektionsflaska av typ I-glas med propp av klorobutylgummi, förseglad med ett aluminiumlock med ett orange snäpplock av plast.

- 1 injektionsflaska med 5 ml injektionsvätska, lösning.
- 1 injektionsflaska med 10 ml injektionsvätska, lösning.
- 1 injektionsflaska med 20 ml injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Idarubicin Accord får bara administreras intravenöst via en infusions slang med en fritt flödande intravenös infusion av 0,9 % natriumklorid under 5 till 10 minuter.

Denna metod minimerar riskerna för trombos och perivaskulär extravasering som kan leda till svår cellulit och nekros. Fleboskleros kan uppkomma efter injektion i små vener eller vid upprepade injektioner i samma ven.

Nedanstående rekommendationer bör beaktas på grund av substansens toxiska natur:

- Personalen måste utbildas i korrekt hantering
- Gravida kvinnor får inte arbeta med läkemedlet
- Personalen som hanterar läkemedlet måste använda skyddskläder: glasögon, overall, engångshandskar och ansiktsmask
- Ett arbetsområde ska iordningsställas med en yta skyddad med absorberande papper med plast på ena sidan
- Alla instrument som används för administrering eller rengöring, inklusive handskar måste kasseras i högriskbehållare för förbränning vid höga temperaturer

Spill eller läckage måste behandlas med spädd natriumhypokloritlösning (1 % klor) och därefter med vatten. Alla rengöringsmaterial måste därefter kasseras enligt beskrivningen ovan.

Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon måste behandlas omedelbart genom noggrann tvätt med vatten, tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Medicinsk vård kan vara nödvändig. Kassera all oanvänd lösning.

Allt kvarvarande läkemedel, samt material som använts vid beredning, spädning och administrering, måste kasseras i enlighet med sjukhusets riktlinjer för cytotoxiska medel och i enlighet med gällande lagstiftning för kassering av farligt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 34200
MT nr: 34201
MT nr: 34202

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.04.2017
Datum för den senaste förnyelsen: 09.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2022