

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Idarubicin Accord 1 mg/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 antimitotiskt 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 administreringssätt

Dosering

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

Akut myeloisk leukemi (AML)

Vuxna: Vid akut myeloisk leukemi är den rekommenderade dosen $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenöst dagligen i 3 dagar i kombination med cytarabin. Ett annat doseringsschema som kan användas för att behandla akut myeloisk leukemi $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenöst dagligen i 5 dagar, som monoterapi eller vid kombinationsbehandling.

Barn: Den rekommenderade dosen är 10-12 mg/m² 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 eller i kombination med cytarabin.

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 antracyklininducerad 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 antracyklinbaserad 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 antracyklininducerad 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 trombocytthal 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 laboratorietester (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 symtom 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 lymen 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 spermiekonsivering 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 ($\geq 1/10$), 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).

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: Infektioner

Mindre vanliga: Sepsis, septikemi

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

Mindre vanliga: Sekundära leukemier (akut myeloisk 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, kardiomyopati (se avsnitt 4.4 för associerade tecken och symtom)
Mindre vanliga: EKG-avvikelse (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, blodvallning

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, kräkningar, mukositis/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 adress nedan:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

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

Fördröjd 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 Prekliniska säkerhetsuppgifter

DL50 (medianvärden) 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 upprepade intravenösa administreringar 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 flödade 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

54757

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-02-24
Datum för det förnyade godkännandet: 2017-11-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-22