

1. LEGEMIDLETS NAVN

Idarubicin Accord 5 mg/5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Idarubicin Accord 10 mg/10 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Idarubicin Accord 20 mg/20 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 5 mg idarubicinhydroklorid.
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 10 mg idarubicinhydroklorid.
Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 20 mg idarubicinhydroklorid.

Hver ml oppløsning inneholder 1 mg idarubicinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, oransjerød oppløsning, fri for synlige partikler.

pH: 3–4,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Cytostatikum som virker antimitotisk.

Voksne

- Til behandling av akutt myelogen leukemi (AML), for å indusere remisjon hos ubehandlede pasienter eller for å indusere remisjon hos refraktære pasienter.
- Til andrelinjebehandling av relapserende akutt lymfatisk leukemi (ALL).

Barn

- Til førstelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML), i kombinasjon med cytarabin, for å indusere remisjon.
- Til andrelinjebehandling av relapserende akutt lymfatisk leukemi (ALL).

Idarubicin Accord kan brukes i kjemoterapeutiske kombinasjonsregimer som involverer andre cytostatika (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering vil normalt beregnes basert på kroppens overflateareal (mg/m^2).
Til intravenøs bruk (i.v.).

Akutt myelogen leukemi (AML)

Voksne pasienter: Ved akutt myelogen leukemi er den anbefalte dosen 12 mg/m^2 i.v. daglig i 3 dager i kombinasjon med cytarabin. En annen doseringsplan som kan brukes ved akutt myelogen leukemi, i monoterapi eller i kombinasjon, er 8 mg/m^2 i.v. daglig i 5 dager.

Barn: Anbefalt doseområde er 10–12 mg/m² i.v. daglig i 3 dager i kombinasjon med cytarabin.

Akutt lymfatisk leukemi (ALL)

Voksne pasienter: Som monoterapi er anbefalt dose 12 mg/m² daglig i 3 dager.

Barn: Som monoterapi er anbefalt dose 10 mg/m² daglig i 3 dager.

Merk: Disse er kun generelle retningslinjer. Se individuelle protokoller for nøyaktig dosering.

Alle doseringsplanene skal ta høyde for pasientens hematologiske status, og dosene av andre cytostatika ved kombinasjonsbruk.

Administrasjonsmåte

Intravenøs administrasjon av idarubicin skal utføres med forsiktighet. Det anbefales at idarubicin injiseres intravenøst over 5 til 10 minutter parallelt i samme tilgang som en pågående infusjon av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), oppløsning. Denne teknikken reduserer risikoen for trombose eller perivenøs ekstravasasjon, hvilket kan føre til alvorlig cellulitt, vesikkeldannelse og vevsnekrose. Direkte injeksjon er ikke anbefalt grunnet risikoen for ekstravasasjon, som kan forekomme selv ved tilstrekkelig retur av blod ved nålaspirasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor idarubicin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor andre antrasykliner eller antracenedioner
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Ukontrollerte infeksjoner
- Alvorlig kardiomyopati
- Nylig myokardinfarkt
- Alvorlige arytmier
- Vedvarende myelosuppresjon
- Tidligere behandling med maksimale kumulative doser av idarubicin og/eller andre antracykliner og antracenedioner (se pkt. 4.4).
- Amming skal opphøre under behandling med dette legemidlet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Idarubicin skal kun administreres under tilsyn av leger med erfaring innen cytotoksisk kjemoterapi. Dette sikrer at det kan utføres øyeblikkelig og effektiv behandling av alvorlige komplikasjoner fra sykdommen og/eller behandlingen (f.eks. blødning, overveldende infeksjon).

Pasienter skal være restituert fra akutte toksisiteter (for eksempel stomatitt, nøytropeni, trombocytopeni og generaliserte infeksjoner) grunnet tidligere cytotoksisk behandling før man starter opp behandling med idarubicin.

Hjertefunksjon:

Kardiotoksitet er en kjent risiko ved behandling med antracykliner som kan manifesteres ved tidlig (dvs. akutt) eller sen (dvs. forsinkede) hendelser.

Raskt innsettende (dvs. akutte) hendelser:

Tidlig kardiotoksitet med idarubicin består hovedsakelig av sinustakykardi og/eller elektrokardiogram (EKG)-abnormaliteter, som ikke-spesifikke ST-T-bølgeforandringer. Takyarytmi, deriblant ventrikulære premature sammentrekninger og ventrikulær takykardi, bradykardi samt atrioventrikulær blokk og grenblokk er også blitt rapportert. Disse effektene indikerer vanligvis ikke påfølgende utvikling av forsinket kardiotoksitet, er sjelden klinisk viktige og er generelt sett ikke en grunn til å seponere idarubicin-behandlingen.

Sent innsettende (dvs. forsinkede) hendelser:

Forsinket kardiotoxisitet utvikles vanligvis sent i behandlingsforløpet eller i løpet av 2 til 3 måneder etter avsluttet behandling, men senere flere måneder eller år etter fullført behandling, er også rapportert. Forsinket kardiomyopati manifesteres som en reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, for eksempel dyspné, lungeødem, lokalisert ødem, kardiomegali, hepatomegali, oliguri, ascites, plevræffusjon og galopptrytme. Subakutte effekter, for eksempel perikarditt/myokarditt, er også rapportert. Livstruende kongestiv hjertesvikt er den mest alvorlige formen for antrasyklinindusert kardiomyopati, og representerer den kumulative dosebegrensende toksisiteten til legemidlet.

De kumulative dosegrensene for i.v. eller peroral idarubicinhydroklorid er ikke definert. Idarubicin relatert kardiomyopati ble imidlertid rapportert hos 5 % av pasienter som fikk kumulative i.v. doser på 150 til 290 mg/m². Tilgjengelige data fra pasienter behandlet med peroral idarubicinhydroklorid, totale kumulative doser på opptil 400 mg/m², antyder lav sannsynlighet for kardiotoxisitet.

Hjertefunksjonen skal evalueres før pasienter gjennomgår behandling med idarubicin, og må overvåkes gjennom behandlingen for å redusere risikoen for forekomsten av alvorlig nedsatt hjertefunksjon. Risikoen kan reduseres ved å overvåke LVEF regelmessig under behandlingsforløpet, med umiddelbar seponering av idarubicin ved første tegn på nedsatt funksjon. De egnede kvantitative metodene for gjentatt evaluering av hjertefunksjon (evaluering av LVEF) inkluderer «multigated acquisition»-skanning (MUGA) eller ekkokardiografi (ECHO). En baselineevaluering av hjertet med elektrokardiogram (EKG) og enten en MUGA-skann eller et ECHO, er anbefalt, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for økt kardiotoxisitet. Gjentatte MUGA- eller ECHO-vurderinger av LVEF bør utføres spesielt ved høyere kumulative doser av antrasykliner. Teknikken som brukes til evalueringen, skal være identisk gjennom hele oppfølgingen.

Risikofaktorer for kardial toksisitet inkluderer aktiv eller latent kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling av mediastinalt/perikardialt område, tidligere behandling med andre antrasykliner eller antracenedioner og samtidig bruk av legemidler som kan undertrykke kardial kontraktilitet eller kardiotoxiske legemidler (for eksempel trastuzumab). Antrasykliner, inkludert idarubicin, skal ikke administreres i kombinasjon med andre kardiotoxiske legemidler, med mindre pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye (se pkt. 4.5). Pasienter som mottar antrasykliner etter avsluttet behandling med andre kardiotoxiske legemidler, spesielt de med lang halveringstid, for eksempel trastuzumab, kan også ha økt risiko for å utvikle kardiotoxisitet. Den rapporterte halveringstiden til trastuzumab varierer. Stoffet kan vedvare i sirkulasjon i opptil 7 måneder. Når det er mulig, skal leger derfor unngå antrasyklinsbasert behandling i opptil 7 måneder etter seponering av trastuzumab. Hvis dette ikke er mulig, anbefales det å overvåke hjertefunksjonen nøye.

Hjertefunksjonen skal overvåkes spesielt nøye hos pasienter som får høye kumulative doser, og hos pasienter med risikofaktorer. Kardiotoxisitet med idarubicin kan imidlertid forekomme ved lavere kumulative doser, uavhengig av om kardiale risikofaktorer er tilstede.

Spedbarn og barn ser ut til å være mer mottakelige for antrasyklinindusert kardiotoxisitet og langvarig periodisk evaluering av hjertefunksjonen skal utføres.

Det er mulig at toksisitet av idarubicin og andre antrasykliner eller antracenedioner er additiv.

Hematologisk toksisitet

Idarubicin er en potent benmargshemmer. Alvorlig myelosuppresjon forekommer hos alle pasienter som får en terapeutisk dose av dette legemidlet.

Hematologiske profiler skal evalueres før og under hver behandlingssyklus med idarubicin, inkludert differensialtelling av leukocytter (WBC).

Doseavhengig, reversibel leukopeni og/eller granulocytopeni (nøytropeni) er den hyppigste manifestasjonen av idarubicinindusert hematologisk toksisitet, og er den vanligste akutte dosebegrensende toksisiteten ved bruk av dette legemidlet.

Leukopeni og nøytropeni er vanligvis alvorlig; trombocytopeni og anemi kan også forekomme. Bunnivået av nøytrofil- og trombocytverdiene nås som regel 10 til 14 dager etter legemiddeladministrasjon, men celleverdiene normaliseres vanligvis i løpet av den tredje uken. Dødsfall forårsaket av infeksjoner og/eller blødninger under fasen med alvorlig myelosuppresjon er rapportert.

Kliniske konsekvenser av alvorlig myelosuppresjon inkluderer feber, infeksjoner, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødning, vevshypoksi eller dødsfall. Hvis febril nøytropeni forekommer, anbefales behandling med i.v. antibiotika.

Sekundær leukemi

Sekundær leukemi, med eller uten en preleukemisk fase, er rapportert hos pasienter behandlet med antrasykliner, inkludert idarubicin. Sekundær leukemi forekommer oftere når disse legemidlene administreres i kombinasjon med antineoplastiske legemidler som er skadelige for DNA, ved foregående tung behandling med cytostatika, eller ved økte antrasyklindoser. Disse typene leukemier kan ha en latenstid på 1 til 3 år.

Gastrointestinal

Idarubicin er emetogent. Mukositt (hovedsakelig stomatitt, i sjeldnere grad, øsofagitt), forekommer vanligvis tidlig etter administrasjon av legemidlet, og kan i alvorlige tilfeller utvikles i løpet av få dager til sårdannelse i slimhinnen. De fleste pasienter restitueres av denne bivirkningen i løpet av den tredje behandlingsuken.

Av og til har alvorlige gastrointestinale bivirkninger (for eksempel perforasjon eller blødning) vært observert hos pasienter som får idarubicin peroralt. Disse pasientene hadde akutt leukemi, andre sykdomshistorier eller fått andre legemidler som forårsaker gastrointestinale komplikasjoner. Hos pasienter med aktiv gastrointestinal sykdom med økt risiko for blødning og/eller perforasjon, må legen evaluere fordelene med peroral idarubicinbehandling opp mot risikoen.

Lever- og nyrefunksjon

Siden nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon kan påvirke utskillelsen av idarubicin, skal pasientens lever- og nyrefunksjon evalueres både før og under behandling ved bruk av konvensjonelle kliniske laboratorietester (ved bruk av bilirubin- og kreatinin-serumverdier som indikatorer). I en rekke kliniske fase III-studier ble behandling kontraindisert hvis bilirubin- og/eller kreatinin-serumverdier oversteg 2,0 mg/dl. Med andre antrasykliner vil en 50 % dosereduksjon generelt bli brukt dersom bilirubinverdiene er i området 1,2–2,0 mg/dl.

Effekter på injeksjonsstedet

Flebosklerose kan oppstå etter en injeksjon i et lite blodkar eller som følge av tidligere gjentatte injeksjoner i samme vene. Risikoen for flebitt/tromboflebitt på injeksjonsstedet kan reduseres ved å følge de anbefalte administrasjonsprosedyrene.

Ekstravasasjon

Ekstravasasjon av idarubicin under intravenøs injeksjon kan forårsake lokale smerter, alvorlige vevslesjoner (vesikkeldannelse, alvorlig cellulitt) og nekrose. Hvis tegn eller symptomer på ekstravasasjon forekommer under intravenøs administrasjon med idarubicin, skal legemiddelinfusjonen stanses umiddelbart.

Ved ekstravasasjon kan deksrazoksan brukes for å forebygge eller redusere vevskade.

Tumorlysesyndrom

Idarubicin kan indusere hyperurikemi på grunn av den omfattende purinkatabolismen som følger av hurtig legemiddelindusert lysering av neoplastiske celler ("tumorlysesyndrom"). Urinsyrenivåer i blodet, kalium, kalsium, fosfat og kreatinin skal evalueres etter den initiale behandlingen. Hydrering, urinalkalisering og profylakse med allopurinol for å forebygge hyperurikemi kan minimere potensielle komplikasjoner av tumorlysesyndrom.

Immunsuppressive effekter/økt mottakelighet for infeksjoner

Administrasjon av levende eller svekkede vaksiner (for eksempel gulfeber) hos pasienter med svekket immunsystem etter kjemoterapi, inkludert idarubicinbehandling, kan føre til alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksinasjon med en levende vaksine skal unngås hos pasienter som får behandling med idarubicin. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksinasjoner kan være redusert.

Reproduksjonssystemet

Menn behandlet med idarubicinhydroklorid rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og, hvis egnet og tilgjengelig, å søke rådgivning om konservering av sæd grunnet muligheten for irreversibel infertilitet forårsaket av behandlingen (se pkt. 4.6).

Annet

I likhet med andre cytostatika, er tromboflebitt og tromboemboliske fenomener, inkludert lungeembolisme, rapportert samtidig med bruk av idarubicin.

Dette legemidlet kan forårsake rødaktig farge i urinen i 1–2 dager etter administrasjon, og pasienter skal informeres om dette.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, det vil si at det er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden idarubicin er en potent benmargshemmer, kan kombinerte kjemoterapiregimer, inkludert andre legemidler med lignende virkning, forventes å indusere myelosuppressive tilleggseffekter (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med legemidler som kan indusere endringer av lever- eller nyrefunksjon kan påvirke metabolismen, farmakokinetikken og den terapeutiske effekten og/eller toksisiteten til idarubicin (se pkt. 4.4).

Bruken av idarubicin i kombinasjonskjemoterapi med andre potensielt kardiotoxiske legemidler, samt samtidig bruk av andre substanser som virker på hjertet (f.eks. kalsiumkanalblokkere), gjøre det nødvendig å overvåke hjertefunksjonen under behandling.

En myelosuppressiv tilleggseffekt kan forekomme når strålebehandling gis samtidig eller innen 2–3 uker før behandling med idarubicin.

Samtidig bruk av levende svekkede vaksiner (f.eks. gul feber) anbefales ikke på grunn av risikoen for mulig fatal systemisk sykdom. Denne risikoen er høyere hos pasienter med svekket immunforsvar, grunnet den underliggende sykdommen.

En inaktivert vaksine skal brukes hvis tilgjengelig.

Ved kombinasjon av perorale antikoagulantia og kjemoterapi mot kreft, anbefales hyppigere overvåkning av INR (internasjonal normalisert ratio), siden risikoen for en interaksjon ikke kan utelukkes.

Ciklosporin A: Samtidig administrasjon av cyklosporin A som eneste kjemiske sensibiliseringsmiddel økte signifikant AUC for idarubicin (1,78 ganger) og AUC for idarubicinol (2,46 ganger) hos pasienter med akutt leukemi. Den kliniske signifikansen av denne interaksjonen er ukjent.

En dosejustering kan være nødvendig hos enkelte pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det embryotoksiske potensialet til idarubicin er påvist i studier både *in vitro* og *in vivo*. Det er imidlertid ikke utført adekvate og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner. Kvinner i fertil alder skal rådes til å ikke bli

gravide og skal bruke sikker prevensjon, ifølge råd fra lege, under behandlingen. Idarubicin skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene overgår de potensielle risikoene for fosteret. Pasienten skal informeres om den potensielle faren for fosteret. Pasienter som ønsker å få barn når behandlingen er fullført, skal rådes til først å oppsøke genetisk rådgivning hvis det er hensiktsmessig og tilgjengelig.

Amming

Det er ukjent om idarubicin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre under behandlingen med idarubicinhydroklorid.

Fertilitet

Idarubicin kan indusere kromosomendringer i humane spermatozoider. Menn som får behandling med idarubicin må derfor bruke sikker prevensjon i 3 måneder etter behandling (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Idarubicins effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner har ikke blitt evaluert.

4.8 Bivirkninger

Liste over bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger er rangert i henhold til følgende kategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Svært vanlige: Infeksjoner

Mindre vanlige: Sepsis, septikemi

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Mindre vanlige: Sekundær leukemi (akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Anemi, alvorlig leukopeni og nøytropeni, trombocytopeni

Ikke kjent: Pancytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Anafylaksi

Endokrine sykdommer

Svært vanlige: Anoreksi

Mindre vanlige: Dehydrering

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hyperurikemi

Ikke kjent: Tumorlysesyndrom

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Cerebrale blødninger

Hjertesykdommer

Vanlige: Bradykardi, sinustakykardi, takyarytmi, asymptomatisk reduksjon av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati (se pkt. 4.4 for relaterte tegn og symptomer)

Mindre vanlige: EKG-abnormiteter (f.eks. uspesifikke endringer i ST-segment), myokardinfarkt

Svært sjeldne: Perikarditt, myokarditt, atrioventrikulær blokk og grenblokk

Karsykdommer

Vanlige: Blødninger, lokal flebitt, tromboflebitt

Mindre vanlige: Sjokk

Svært sjeldne: Tromboembolisme, rødme

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme, brekninger, mukositt/stomatitt, diaré, abdominalsmerter eller sviende fornemmelse

Vanlige: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerter

Mindre vanlige: Øsofagitt, kolitt (inkludert alvorlig enterokolitt/nøytropen enterokolitt med perforasjon)

Svært sjeldne: Erosjoner eller ulcerasjoner i magen

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Økte nivåer leverenzymmer og bilirubin

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Alopeci

Vanlige: Utslett, kløe, hypersensitivitsreaksjon i bestrålt hud ("radiation recall reaksjon")

Mindre vanlige: Hyperpigmentering i hud og negler, urticaria, cellulitt (potensielt alvorlig), vevsnekrose

Svært sjeldne: Akutt erytem

Ikke kjent: Lokal reaksjon

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige: Rødfarge i urinen i 1–2 dager etter behandling

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Feber, hodepine, frysninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematopoietisk system

Uttalt myelosuppresjon er den mest alvorlige bivirkningen forbundet med idarubicinbehandling. Dette er imidlertid nødvendig for fjerning av leukemicellene (se pkt. 4.4).

Kardiotoksisitet

Livstruende kongestiv hjertesvikt er den mest alvorlige formen for antrasyklinindusert kardiomyopati, og representerer den kumulative dosebegrensende toksisiteten til legemidlet (se pkt. 4.4).

Gastrointestinalt

Stomatitt og i alvorlige tilfeller sår dannelse i mageslimhinnen, dehydrering forårsaket av alvorlig diaré og brekninger, risiko for perforasjon av tarmen, etc.

Administrasjonssted

Flebitt/tromboflebitt og forebyggende tiltak diskutert i pkt. 4.2. utilsiktet paravenøs infiltrasjon kan forårsake smerter, alvorlig cellulitt og vevsnekrose.

Andre bivirkninger: Hyperurikemi

Forebyggende tiltak med væsketilførsel, urinalkalisering og bruk av allopurional profylaktisk kan redusere potensielle komplikasjoner ved tumorlysesyndrom.

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger er tilsvarende hos voksne og barn, med unntak av at barn er mer mottakelige for antrasyklinindusert kardiotoksisitet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som beskrevet på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Svært høye doser av idarubicin kan forventes å forårsake akutt myokardtoksisitet innen 24 timer, og alvorlig myelosuppresjon i løpet av én til to uker.

Forsinket hjertesvikt er observert med antrasykliner opptil flere måneder etter en overdosering.

Pasienter behandlet med peroral idarubicin skal observeres for potensielle gastrointestinal blødning og alvorlige mukosal skade.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytotoksiske antibiotika; antrasykliner og relaterte stoffer

ATC-kode: L01D B06

Idarubicin er et DNA-interkalerende antrasyklin som samhandler med enzymet topoisomerase II og har en hemmende effekt på DNA-syntese. Endringen i posisjon 4 av antrasyklinstrukturen gir sammensetningen en høy lipofilisitet, hvilket fører til raskere cellulært opptak sammenlignet med doksorubicin og daunorubicin. Idarubicin er påvist å ha høyere potens med hensyn til daunorubicin samt å være et effektivt legemiddel mot murine leukemier og lymfomer, via både i.v. og peroral administrasjonvei. Studier *in vitro* i humane og murine antrasyklinresistente celler har vist lavere grad av kryssresistens for idarubicin sammenlignet med doksorubicin og daunorubicin. Kardiotoxisitetsstudier hos dyr har vist at idarubicin har en bedre terapeutisk indeks enn daunorubicin og doksorubicin. Dens hovedmetabolitt, idarubicinol, har vist antitumoraktivitet i eksperimentelle modeller *in vitro* og *in vivo*. Hos rotte er idarubicinol administrert ved samme doser som det opprinnelige legemidlet merkbart mindre kardiotoxisk enn idarubicin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrasjon av 10 til 60 mg/m² idarubicin hos voksne, ble idarubicin raskt absorbert og maksimale plasmakonsentrasjonene på 4–12,65 ng/ml oppnådd 1 til 4 timer etter dosering. Den terminale halveringstiden var 12,7±6,0 timer (gjennomsnitt±SD). Etter intravenøs administrasjon av idarubicin hos voksne, var den terminale halveringstiden 13,9±5,9 timer, lignende den observert etter peroral administrasjon.

Etter i.v. administrasjon, metaboliseres idarubicin omfattende til en aktiv metabolitt, idarubicinol. Idarubicinol elimineres langsommere, og har en halveringstid i plasma mellom 41 og 69 timer. Legemidlet elimineres via ekskresjon gjennom galle og nyre, hovedsakelig som idarubicinol.

Studier av cellulær (kjerneholdige celler og benmargsblodceller) konsentrasjon av legemidlet hos pasienter med leukemi, har vist at toppkonsentrasjonene av cellulær idarubicin nås noen få minutter etter injeksjon. Konsentrasjonene av idarubicin og idarubicinol i kjerneholdige blod- og benmargsblodceller er mer enn hundre ganger større enn konsentrasjonene i plasma. Eliminasjonshastighet av idarubicin fra plasma og celler var nesten sammenlignbar med en terminal halveringstid på ca. 15 timer. Den terminale halveringstiden for idarubicinol i celler var ca. 72 timer.

Pediatrisk populasjon:

Farmakokinetiske målinger hos 7 pediatriske pasienter som fikk intravenøst idarubicin i doser fra 15 til 40 mg/m² i løpet av 3 behandlingsdager, viste en median halveringstid for idarubicin på 8,5 timer (område: 3,6–26,4 timer). Den aktive metabolitten, idarubicinol, ble akkumulert under de 3 behandlingsdagene, og har en median halveringstid på 43,7 timer (område 27,8–131 timer).

I en separat studie, for farmakokinetiske målinger hos 15 pediatriske pasienter som fikk oralt idarubicin i doser fra 30 til 50 mg/m² i løpet av de 3 behandlingsdagene, var den maksimale plasmakonsentrasjonen av idarubicin 10,6 ng/ml (område 2,7–16,7 ng/ml ved den 40 mg/m² dosen). Median terminal halveringstid for

idarubicin var 9,2 timer (område: 6,4–25,5 timer). Signifikant akkumulasjon av idarubicinol ble observert over den 3 dagers behandlingsperioden. Den observerte terminale halveringstidverdien for idarubicin etter i.v. var sammenlignbar med den terminale halveringstiden observert etter peroral administrasjon hos pediatrike pasienter.

Siden C_{max} for idarubicin er lignende hos barn og voksne etter peroral administrasjon, ser ikke absorpsjonskinetikken ut til å variere mellom voksne og barn.

Etter både peroral og i.v. administrasjon varierte verdiene for eliminasjonshalveringstid for idarubicin mellom barn og voksne:

Total clearanceverdier i kroppen på 30–107,9 l/t/m² for idarubicin rapportert for voksne er høyere enn verdiene på 18–33 l/t/m² rapportert for pediatrike populasjoner. Selv om idarubicin har et svært stort distribusjonsvolum hos både voksne og barn, hvilket antyder at mye av legemidlet er bundet til vev, er ikke den kortere eliminasjonshalveringstiden og lavere totale clearance i kroppen fullt ut forklart av et mindre tilsynelatende distribusjonsvolum hos barn sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

LD₅₀ (medianverdier) for intravenøst idarubicin var 4,4 mg/kg hos mus, 2,9 mg/kg hos rotte, og ca. 1,0 mg/kg hos hund. Målorganene etter en enkeltdose var det hemolymfopoietiske system og, spesielt hos hund, gastrointestinalkanalen.

De toksiske effektene hos rotte og hund ble undersøkt etter gjentatt intravenøs administrasjon av idarubicin. Målorganene for intravenøst administrert idarubicin hos dyreartene ovenfor var det hemolymfopoietiske system, gastrointestinalkanalen, nyrer, lever og mannlige og kvinnelige reproduksjonsorganer.

Vedrørende hjertet, viser subakuttstudier og kardiotoxissitetsstudier at intravenøs idarubicin kun var lett til moderat kardiotoxisk i letale doser, mens doksorubicin og daunorubicin forårsaker merkbare myokardendringer, selv i ikke-letale doser.

Idarubicin var gentoksisk i de fleste tester utført *in vitro* eller *in vivo*. Intravenøst idarubicin var toksisk for reproduksjonsorganer og embryotoksisk og teratogent hos rotter. Ingen merkbare effekter ble påvist verken i mødre eller avkom hos rotter som fikk doser på opptil 0,2 mg/kg/døgn i de perinatale og postnatale periodene. Det er ikke kjent om idarubicin blir skilt ut i morsmelk. Intravenøst idarubicin, for eksempel antrasykliner og andre cytostatika, var karsinogent hos rotter. En lokal sikkerhetsstudie i hunder viste at ekstravasasjon av legemidlet forårsaker vevsnekrose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Glyserol,
Saltsyre, konsentrert,

Natriumhydroksid (til pH-justering),
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Unngå langvarig kontakt med oppløsninger med alkalisk pH. Dette kan føre til forringelse av legemidlet. Idarubicinhydroklorid skal ikke blandes med heparin, siden det kan føre til dannelsen av bunnfall. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

Bruk umiddelbart etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass type I med klorobutylgummipropp, forseglet med en aluminiumshette med oransje "flip-off" plastkork.

1 hetteglass med 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 10 ml injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 20 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Idarubicin Accord oppløsning skal kun administreres intravenøst over 5 til 10 minutter parallelt i samme tilgang som en pågående infusjon av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), oppløsning. Denne metoden reduserer risikoen for trombose og perivaskulær ekstravasasjon, hvilket kan føre til alvorlig cellulitt og nekrose. Flebosklerose kan oppstå som følge av injeksjon i små vener eller gjentatte injeksjoner i samme vene.

Følgende anbefalinger for beskyttelse er angitt grunnet stoffets giftighet:

- Personell skal læres opp innen riktig håndteringsmetode
- Gravide kvinner skal ikke arbeide med dette legemidlet
- Personell som håndterer legemidlet skal bruke beskyttende utstyr/klær; vernebriller, heldress, engangshansker og masker
- Et arbeidsområde skal settes opp der overflaten er beskyttet med absorberende papir, plastbelagt på én side
- Alle instrumenter som brukes til administrasjon eller rengjøring, deriblant hansker, skal destrueres i beholdere for høyrisikoavfall for forbrenning ved høye temperaturer.

Søl eller lekkasjer skal behandles med fortynnet natriumhypoklorittløsning (1 % klor), og deretter med vann. Alt rengjøringsmateriale må deretter destrueres som angitt ovenfor.

Utilsiktet kontakt med hud eller øyne skal behandles umiddelbart ved å vaske grundig med vann, såpe og vann, eller natriumbikarbonatløsning. Legehjelp kan være nødvendig. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

Gjenværende legemiddel, samt materialene som ble brukt til rekonstitusjon, fortynning og administrasjon av legemidlet, må destrueres i samsvar med sykehusets prosedyrer for cytostatika og i samsvar med gjeldende lovgivning angående eliminasjon av risikoavfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/ 5 ml: MT nr 16-11171

10 mg/10 ml: MT nr 16-11172

20 mg/ 20 ml: MT nr 16-11173

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2017

Dato for siste fornyelse: 9. november 2017

10. OPPDATERINGSDATO

28.10.2022