

1. IME ZDRAVILA

Idarubicin Accord 5 mg/5 ml raztopina za injiciranje
Idarubicin Accord 10 mg/10 ml raztopina za injiciranje
Idarubicin Accord 20 mg/20 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5-ml viala vsebuje 5 mg idarubicinijevega klorida.
Ena 10-ml viala vsebuje 10 mg idarubicinijevega klorida.
Ena 20-ml viala vsebuje 20 mg idarubicinijevega klorida.

En ml raztopine vsebuje 1 mg idarubicinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, oranžno-rdeča raztopina, brez vidnih plavajočih delcev.

pH: 3 – 4,5

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

citotoksično zdravilo in zdravilo proti mitози

Odrasli

- Za zdravljenje akutne mieloidne levkemije (AML), za induciranje remisije pri nezdravljenih bolnikih ali za induciranje remisije pri bolnikih z recidivom ali pri neodzivnih bolnikih.
- Za recidiv akutne limfoblastne levkemije (ALL) kot zdravljenje druge izbire.

Otroci

- Za akutno mieloidno levkemijo (AML) kot zdravljenje prve izbire, v kombinaciji s citarabinom, za induciranje remisije.
- Za recidiv akutne limfoblastne levkemije (ALL) kot zdravljenje druge izbire.

Zdravilo Idarubicin Accord se lahko uporablja v kombinaciji s kemoterapevtskimi režimi, ki vključujejo druga citotoksična zdravila (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek se običajno izračuna na podlagi telesne površine (mg/m^2). Zdravilo se daje intravensko.

Akutna ne-limfocitna levkemija (AML)

Odrasli: Pri akutni ne-limfocitni levkemiji je priporočeni odmerek $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v. na dan, 3 dni, v kombinaciji s citarabinom. Drugi režim odmerjanja, ki se lahko uporabi za zdravljenje akutne nelimfocitne levkemije, kot monoterapija ali kombinirana terapija, je $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v. na dan, 5 dni.

Otroci: Priporočeni razpon odmerka je 10–12 mg/m² i.v. na dan, 3 dni, v kombinaciji s citarabinom.

Akutna limfocitna levkemija (ALL)

Odrasli: Kot monoterapija je priporočeni odmerek 12 mg/m² i.v. na dan, 3 dni.

Otroci: Kot monoterapija je priporočeni odmerek 10 mg/m² i.v. na dan, 3 dni.

Opomba: To so le splošne smernice. Za natančno odmerjanje glejte protokole za posameznike.

Vsi režimi odmerjanja morajo upoštevati bolnikovo krvno stanje in odmerke drugih citotoksičnih zdravil, če se uporabljajo sočasno.

Način uporabe

Pri intravenskem dajanju idarubicina je potrebna previdnost. Priporoča se 5- od 10-minutno dajanje idarubicina po infuzijski liniji s prostim tekom intravenske infuzije 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida. Ta tehnika zmanjša tveganje tromboze ali perivenske ekstrapazacije, ki lahko povzroči hud celulitis, vezikulacijo in nekrozo tkiva. Neposredno intravensko injiciranje se ne priporoča zaradi tveganja ekstrapazacije, ki se lahko pojavi tudi v prisotnosti ustrezne vrnitve krvi po aspiraciji z iglo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na idarubicin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- preobčutljivost na druge antracikline ali antracenedione
- huda okvara jeter
- huda okvara ledvic
- neobvladljiva okužba
- huda kardiomiopatija
- nedavni miokardni infarkt
- hude aritmije
- vztrajna mielosupresija
- predhodno zdravljenje z največjimi kumulativnimi odmerki idarubicina in/ali drugimi antraciklini in antracenedioni (glejte poglavje 4.4).
- Med zdravljenjem s tem zdravilom je treba z dojenjem prenehati (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Idarubicin je dovoljeno dajati le pod nadzorom zdravnika z izkušnjami s citotoksično kemoterapijo.

S tem se zagotovi takojšnje in učinkovito zdravljenje hudih zapletov bolezni in/ali zdravljenje bolezni (npr. krvavitev, hude okužbe).

Bolniki morajo najprej okrevati od posledic akutne toksičnosti predhodnega citotoksičnega zdravljenja (kot so stomatitis, nevtropenija, trombocitopenija in splošne okužbe), preden se začnejo zdraviti z idarubicinom.

Srčna funkcija

Kardiotoksičnost je znano tveganje zdravljenja z antraciklini, ki se lahko kaže v obliki zgodnjih (tj. akutnih) ali poznih (tj. zakasnelih) dogodkov.

Zgodnji (akutni) dogodki: Zgodnjo kardiotoksičnost idarubicina predstavljajo zlasti sinusna tahikardija in/ali nenormalnosti na elektrokardiogramu (EKG), kot je nespecifična sprememba valov ST-T. Poročali so o tahiaritmijah, vključno s prezgodnjim skrčenjem prekata in prekatno tahikardijo, bradikardijo ter atrioventrikularnim in desnokračnim blokom. Ti učinki običajno niso napoved za kasnejši razvoj zapoznele kardiotoksičnosti in so redko klinično pomembni; v splošnem niso razlog za prekinitve zdravljenja z idarubicinom.

Pozni (zakasneli) dogodki: Zakasnela kardiotoksičnost se običajno razvije pozno v teku zdravljenja ali v 2 do 3 mesecih po končanem zdravljenju, vendar so poročali tudi o kasnejših dogodkih, ki so se pojavili več mesecev do let po končanem zdravljenju. Zakasnela kardiomiopatija se kaže z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja (CHF), kot so dispneja, pljučni edem, statični edem, kardiomegalija in hepatomegalija, oligurija, ascites, plevralna efuzija in galopirajoči srčni ritem. Poročali so tudi o subakutnih učinkih, kot sta perikarditis/miokarditis. Življenje ogrožajoče kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika kardiomiopatije, ki jo povzročijo antraciklini, in predstavlja kumulativno toksičnost zdravila, ki omejuje odmerek.

Meja kumulativnega odmerka za i.v. ali peroralno uporabljen idarubicin hidroklorid ni bila določena. Vendar pa so o kardiomiopatiji, povezani z idarubicinom, poročali pri 5 % bolnikov, ki so prejeli kumulativne i.v. odmerke 150 do 290 mg/m². Razpoložljivi podatki o bolnikih, zdravljenih s skupnimi kumulativnimi odmerki do 400 mg/m² idarubicin hidroklorida peroralno, kažejo na nizko možnost kardiotoksičnosti.

Srčno funkcijo je treba oceniti preden se bolniki začnejo zdraviti z idarubicinom, bolnika pa je treba nadzirati ves čas zdravljenja, da se zmanjša tveganje za nastanek hude okvare srca. Tveganje se lahko zmanjša z rednim nadziranjem LVEF v času zdravljenja s hitro prekinitvijo uporabe idarubicina pri prvih znakih okvare funkcije. Ustrezne kvantitativne metode za ponavljajočo oceno srčne funkcije (ocena LVEF) vključujejo skeniranje večkratnega zajema (MUGA) ali ehokardiografijo srca (ECHO). Priporoča se izhodiščna ocena srca z EKG, ki ga spremlja al MUGA ali ECHO, zlasti pri bolnikih s povečanimi dejavniki tveganja za kardiotoksičnost.

Merjenje LVEF je treba ponavljati z določitvijo MUGA ali ECHO, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Tehnika, ki se uporablja za ocenitev, mora biti ves čas spremljanja enaka.

Med dejavniki tveganja za kardiotoksičnost so aktivna ali mirujoča srčno-žilna bolezen, predhodna ali sočasna radioterapija v predelu mediastinuma/perikarda, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni in sočasna uporaba zdravil, ki lahko zmanjšajo krčljivost srca ali kardiotoksičnih zdravil (na primer trastuzumaba). Antraciklinov, vključno z idarubicinom, se ne sme dajati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, razen ob skrbnem spremljanju bolnikove srčne funkcije (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline po prenehanju zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, zlasti tistimi z dolgim razpolovnim časom kot je trastuzumab, je lahko tveganje za nastanek kardiotoksičnosti povečano. Poročani razpolovni čas trastuzumaba je spremenljiv. V obtoku lahko ostane do 7 mesecev. Zato se morajo zdravniki, ko je možno, izogniti zdravljenju na podlagi antraciklinov, še do 7 mesecev po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom. Če to ni mogoče, se mora skrbno spremljati srčne funkcije bolnika.

Spremljanje srčne funkcije mora biti strogo zlasti pri bolnikih, ki prejemajo velike kumulativne odmerke, in pri tistih z dejavniki tveganja, vendar pa se lahko kardiotoksičnost pojavi tudi pri manjših kumulativnih odmerkih idarubicina, ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja za srce.

Pri dojenčkih in otrocih se kaže večja dovzetnost za kardiotoksične učinke antraciklinov na srce, zato mora biti izvedena dolgotrajna redna ocena srčne funkcije.

Možno je, da je toksičnost idarubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov aditivna.

Hematološka toksičnost

Idarubicin je močan zaviralec kostnega mozga. Pri vseh bolnikih, ki dobijo terapevtski odmerek tega zdravila, se pojavi huda mielosupresija.

Hematološke profile, vključno z diferencialno belo krvno sliko, je treba oceniti pred vsakim ciklusom zdravljenja z idarubicinom in med njim.

Od odmerka odvisna, reverzibilna levkopenija in/ali granulocitopenija (nevtropenija) je prevladujoč pojav hematotoksičnega učinka idarubicina in najpogostejši akutni toksični učinek tega zdravila, ki omejuje odmerek.

Levkopenija in nevtropenija sta običajno hudi, pojavita se lahko tudi trombocitopenija in anemija. Število nevtrofilcev in trombocitov ponavadi doseže najnižjo točko od 10 do 14 dni po uporabi zdravila, vendar se praviloma število celic tretji teden vrne na normalno raven.

Med fazo hude mielosupresije so poročali o smrti zaradi okužb in/ali krvavitev.

Klinične posledice hude mielosupresije vključujejo zvišano telesno temperaturo, okužbe, sepsa/septikemijo, septični šok, krvavitev, hipoksijo tkiva ali smrt. Če se pojavi febrilna nevtropenija, se priporoča i.v. zdravljenje z antibiotiki.

Sekundarna levkemija

Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, vključno z idarubicinom, so poročali o sekundarni levkemiji, s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša, če so takšna zdravila uporabljena v kombinaciji z zdravili proti novotvorbam, ki poškodujejo DNA, če so uporabljena pri bolnikih, ki so bili pred tem intenzivno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili, ali po povečanju odmerka antraciklinov. Te vrste levkemij imajo lahko latentno dobo od 1 do 3 let.

Učinki na prebavila

Idarubicin povzroča bruhanje. Mukozitis (predvsem stomatitis, redkeje ezofagitis) se na splošno pojavi kmalu po dajanju zdravila, in lahko, če je resen, v nekaj dneh napreduje do sluzničnih razjed. Večina bolnikov si po tem neželenem učinku opomore do tretjega tedna zdravljenja.

Občasno so pri bolnikih s hudo akutno levkemijo, drugimi patologijami v anamnezi ali pri tistih, ki so jemali druga zdravila, ki povzročajo zaplete s prebavili, in so peroralno jemali idarubicin, opazili hude gastrointestinalne epizode (kot sta perforacija ali krvavitev). Pri bolnikih z aktivno boleznijo prebavil in povečanim tveganjem za krvavitev in/ali perforacijo mora zdravnik oceniti razmerje med koristjo peroralnega zdravljenja z idarubicinom in tveganjem.

Delovanje jeter in/ali ledvic

Okvarjeno delovanje jeter in/ali ledvic lahko vpliva na porazdelitev idarubicina, zato je treba pred zdravljenjem in med njim oceniti delovanje jeter in ledvic z običajnimi kliničnimi laboratorijskimi preiskavami (in kot kazalca uporabiti ravni bilirubina in kreatinina v serumu). V nekaterih kliničnih preskušanjih III. faze je bilo zdravljenje kontraindicirano, če je koncentracija bilirubina in/ali kreatinina v serumu preseгла 2,0 mg/dl. Odmerek drugih antraciklinov ponavadi zmanjšajo za 50 %, če je koncentracija bilirubina v razponu od 1,2 do 2,0 mg/dl.

Učinki na mestu injiciranja

Fleboskleroza je lahko posledica injiciranja v majhno žilo ali predhodnih injiciranj v isto veno. Upoštevanje priporočenih postopkov za dajanje zdravila lahko zmanjša tveganje flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja na najmanjšo možno mero.

Ekstravazacija

Ekstravazacija idarubicina med intravenskim injiciranjem lahko povzroči lokalno bolečino, hude lezije tkiva (vezikacija, hud celulitis) in nekrozo. Če se med intravenskim dajanjem idarubicina pojavijo znaki ali simptomi ekstravazacije, je treba injiciranje zdravila nemudoma ustaviti.

V primerih ekstravazacije se lahko za preprečevanje ali zmanjšanje poškodb tkiva uporabi deksrazoksan.

Sindrom tumorske lize

Idarubicin lahko povzroči hiperurikemijo kot posledico čezmernega katabolizma purinov, ki spremlja hitro, z zdravilom povzročeno lizo neoplastičnih celic («sindrom tumorske lize»). Po začetnem zdravljenju je treba ovrednotiti raven sečne kisline v krvi, kalija, kalcija, fosfata in kreatinina v serumu. Hidracija, alkalinizacija urina in profilaksa z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije lahko minimizira možne zaplete zaradi sindroma tumorske lize.

Imunosupresivni učinki/večja dovzetnost za okužbe

Pri bolnikih, imunsko oslabilih po kemoterapiji, vključno z zdravljenjem z idarubicinom, lahko uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv (na primer proti rumeni mrzlici) povzroči resne ali smrtne okužbe. Pri

bolnikih, ki dobivajo idarubicin, se je treba izogniti cepljenju z živimi cepivi. Uporabiti je mogoče mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar je lahko odziv na takšna cepiva zmanjšan.

Reproduktivni sistem

Moškim, ki dobivajo idarubicinijev klorid, se svetuje uporaba kontracepcije med zdravljenjem. Če je primerno in mogoče, naj poiščejo nasvet o shranitvi semena, kajti terapija lahko povzroči ireverzibilno neplodnost (glejte poglavje 4.6).

Drugo

Tako kot med uporabo drugih citotoksičnih zdravil so bili tudi med uporabo idarubicina opisani tromboflebitis in trombembolični pojavi, vključno s pljučno embolijo.

To zdravilo lahko povzroči rdeče obarvanje urina 1 do 2 dni po dajanju, o čemer je treba bolnikom svetovati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Idarubicin je močan mielosupresiv in pričakovati je, da lahko kombinirani režimi kemoterapije, ki vključujejo še druga zdravila s podobnim delovanjem, izzovejo aditivne mielosupresivne učinke (glejte poglavje 4.4).

Spremembe delovanja jeter ali ledvic, nastale zaradi sočasnih terapij, lahko vplivajo na presnovo, farmakokinetiko in terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost idarubicina (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi idarubicina v kombinirani kemoterapiji z drugimi zdravili, ki imajo lahko kardiotoksične učinke na srce, in sočasna uporaba z drugimi kardioaktivnimi spojinami (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov), je treba ves čas zdravljenja nadzirati delovanje srca.

Aditivni mielosupresivni učinek se lahko pojavi, če se radioterapija daje sočasno z idarubicinom, ali v 2 do 3 tednih pred zdravljenjem z njim.

Sočasna uporaba živih oslavljenih cepiv (npr. proti rumeni mrzlici) ni priporočljiva zaradi tveganja za sistemsko, po možnosti usodno bolezen. Tveganje se zaradi njihove osnovne bolezni še poveča pri bolnikih, ki imajo že oslavljen imunski sistem.

Če je na voljo, je treba uporabiti inaktivirano cepivo.

V kombinaciji s peroralnimi antikoagulantmi in kemoterapiji proti raku se priporoča pogostejše spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR, *International Normalised Ratio*), saj tveganja možnega medsebojnega delovanja ni možno izključiti.

Ciklosporin A: pri bolnikih z akutno levkemijo je sočasno dajanje ciklosporina A kot edinega kemijskega sredstva, ki povzroča preobčutljivosti, močno povečalo AUC idarubicina (s faktorjem 1,78) in AUC idarubicinola (s faktorjem 2,46). Klinični pomen te interakcije ni znan.

Pri nekaterih bolnikih bo morda treba prilagoditi odmere.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Embriotoksični potencial idarubicina je bil dokazan tako v študijah *in vitro* kot *in vivo*. Vendar pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da naj med zdravljenjem ne zanosijo in uporabljajo ustrezno kontracepcijo, kot priporoča zdravnik.

Idarubicin je dovoljeno med nosečnostjo uporabiti le, če morebitna korist upravičuje možno tveganje za plod. Bolnico je treba seznaniti z možnimi škodljivimi učinki za plod. Bolnicam, ki želijo po končanem zdravljenju zanositi, je treba priporočiti, naj najprej opravijo genetsko svetovanje, če je takšno svetovanje primerno in je na voljo.

Dojenje

Ni znano, ali se idarubicin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ženske med zdravljenjem z idarubicinijevim kloridom ne smejo dojiti.

Plodnost

Idarubicin lahko povzroči kromosomske spremembe v spermatozoidih. Zaradi tega morajo moški, ki se zdravijo z idarubicinom, uporabljati učinkovito kontracepcijo še 3 mesece po zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Učinka idarubicina na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso sistematsko ocenili.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni:

Zelo pogosti: Okužbe

Občasni: sepsa, septikemija

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Občasni: sekundarne levkemije (akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: anemija, huda levkopenija in nevtropenija, trombocitopenija

Neznana: pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: anafilaksa

Bolezni endokrinega sistema

Zelo pogosti: anoreksija

Občasni: dehidracija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hiperurikemija

Neznana: sindrom tumorske lize

Bolezni živčevja

Redki: možganske krvavitve

Srčne bolezni

Pogosti: bradikardija, sinusna tahikardija, tahiaritmija, asimptomatično zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatije (glejte poglavje 4.4 za povezane znake in simptome)

Občasni: nenormalnosti na EKG (npr. nespecifične spremembe spojnice ST), miokardni infarkt

Zelo redki: Perikarditis, miokarditis, atrioventrikularni in kračni bloki

Žilne bolezni

Pogosti: krvavitve, lokalni flebitis, tromboflebitis

Občasni: šok

Zelo redki: trombembolija, oblihanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje, mukozitis/stomatitis, driska, bolečine v trebuhu ali pekoč občutek

Pogosti: krvavitve v prebavilih, bolečine v trebušnem predelu

Občasni: ezofagitis, kolitis (vključno s hudim enterokolitisom/nevtropeničnim enterokolitisom s perforacijo)

Zelo redki: želodčne erozije ali razjede

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje jetrnih encimov in bilirubina

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: alopecija

Pogosti: izpuščaji, srbenje, preobčutljivost obsevane kože (reakcija »pomnjenja obsevanja«)

Občasni: hiperpigmentiranost kože in nohtov, urtikarija, celulitis (tudi resen), nekroza tkiva

Zelo redki: akralni eritem

Neznana: lokalna reakcija

Bolezni sečil

Zelo pogosti: rdeče obarvanje urina 1 do 2 dneva po zdravljenju

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematopoetski sistem

Izrazita mielosupresija je najhujši neželeni učinek zdravljenja z idarubicinom. Vendar je ta učinek potreben za uničenje levkemičnih celic (glejte poglavje 4.4).

Kardiotoksičnost

Kongestivno srčno popuščanje, pri katerem obstaja tveganje za smrt, je najhujša oblika antraciklinske kardiomiopatije in predstavlja tisti toksični učinek, ki omejuje kumulativni odmerek zdravila (glejte poglavje 4.4).

Prebavila

Stomatitis in v resnih primerih sluznične razjede, dehidracija zaradi hude driske in bruhanja, tveganje perforacije kolona itd.

Mesto aplikacije

Flebitis/tromboflebitis in preprečevalni ukrepi, navedeni v poglavju 4.2 povzeta glavnih značilnosti zdravila; nenamerni perivaskularni infiltrati lahko povzročijo bolečino, hud celulitis in nekrozo tkiva.

Drugi neželeni učinki: hiperurikemija

Preprečevanje simptomov s pomočjo hidracije, alkalizacije urina in profilakse z alopurinolom lahko zmanjšajo možne zaplete sindroma tumorske lize na najmanjšo mero.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki so pri odraslih in otrocih podobni, razen večje dovzetnosti za kardiotoksičnosti, ki jo povzročijo antraciklini, pri otrocih (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pričakovati je mogoče, da zelo veliki odmerki idarubicina v prvih 24 urah povzročili akutno miokardno toksičnost, v enem do dveh tednih pa hudo mielosupresijo. Primere zapoznelega srčnega popuščanja so opazili tudi več mesecev po prevelikem odmerjanju antraciklinov.

Bolnike, zdravljene s peroralnim idarubicinom, je treba skrbno opazovati zaradi odkrivanja možnih krvavitev v prebavila in hudih poškodb sluznice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Citotoksični antibiotiki. Antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine,
Oznaka ATC: L01DB06

Idarubicin je antraciklin, ki interkalira DNA. Deluje na encim topoizomerozo II in zavira sintezo nukleinske kisline. Sprememba na položaju 4 antraciklinske strukture povzroči, da je spojina zelo lipofilna, zato je celični privzem v primerjavi z doksorubicinom in daunorubicinom večji. Ugotovljeno je, da je idarubicin močnejši od daunorubicina in je proti mišji levkemiji in limfomu učinkovitejši tako intravensko kot peroralno. Študije mišjih in človeških proti antraciklinom odpornih celic *in vitro* so pokazale manjšo navzkrižno odpornost proti idarubicinu kot proti doksorubicinu in daunorubicinu. Študije kardiotoksičnosti pri živalih so pokazale, da ima idarubicin boljši terapevtski indeks kot daunorubicin in doksorubicin. Glavni presnovek, idarubicinol, je pokazal protitumorsko delovanje v eksperimentalnih modelih tako *in vitro* kot *in vivo*. Pri podganah so bili enako veliki odmerki idarubicinola kot odmerki izvornega zdravila očitno manj kardiotoksični kot idarubicin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri odraslih se je po peroralnem dajanju 10 do 60 mg/m² idarubicina, idarubicin hitro absorbiral in dosegel največjo koncentracija v plazmi 4–12,65 ng/ml v 1 do 4 urah po odmerjanju. Končni razpolovni čas je bil 12,7 ± 6,0 ur (povprečje ± SD). Po intravenskem dajanju idarubicina pri odraslih je bil končni razpolovni čas 13,9 ± 5,9 ur, podobno, kot so opazili po peroralnem dajanju.

Po i.v. dajanju se idarubicin obsežno presnovi v aktivni presnovek, idarubicinol, ki se počasi izloča iz plazme s T_{1/2} med 41 in 69 ur. Zdravilo se izloča v žolču in skozi ledvice, pretežno v obliki idarubicinola.

Študije koncentracije zdravila v celicah (krvnih celicah z jedri in v celicah kostnega mozga) pri bolnikih z levkemijo so pokazale, da je največja koncentracija idarubicina v celicah dosežena nekaj minut po injiciranju.

Koncentracije idarubicina in idarubicinola v krvnih celicah z jedri in celicah kostnega mozga so več kakor stokrat večje kot koncentracije v plazmi. Stopnje očiščena idarubicina iz plazme in celic so bile skoraj

primerljive s končnim razpolovnim časom, ki je približno 15 ur. Končni razpolovni čas idarubicinola v celicah je bil približno 72 ur.

Pediatrična populacija:

Farmakokinetične meritve pri 7 pediatričnih bolnikih, ki so intravensko prejeli idarubicin v razponu odmerkov od 15 do 40 mg/m²/3 dni zdravljenja, so pokazale mediano razpolovnega časa idarubicina 8,5 ur (razpon: 3,6 – 26,4 ure). Aktivni presnovek, idarubicinol, se je med 3 dnevi zdravljenja kopičil in je imel mediano razpolovnega časa 43,7 ur (razpon: 27,8 – 131 ur).

V ločeni študiji so farmakokinetične meritve pri 15 pediatričnih bolnikih, po peroralni uporabi idarubicina v razponu odmerkov od 30 do 50 mg/m² v 3 dneh zdravljenja, pokazale največjo koncentracijo idarubicina v plazmi 10,6 ng/ml (razpon 2,7 – 16,7 ng/ml pri odmerku 40 mg/m²). Mediana končnega razpolovnega časa idarubicina je bila 9,2 uri (razpon: 6,4 – 25,5 ur). V 3-dnevem obdobju zdravljenja so opazili pomembno kopičenje idarubicinola. Opazovana vrednost končnega razpolovnega časa idarubicina po i.v. je bila primerljiva s peroralnim dajanjem pediatričnim bolnikom.

Ker je C_{max} idarubicina pri otrocih in odraslih po peroralni uporabi podoben, kaže, da se kinetika absorpcije med odraslimi in otroci ne razlikuje.

Tako po peroralnem kot po i.v. dajanju se vrednosti razpolovnega časa izločanja idarubicina pri otrocih in odraslih razlikujejo:

Vrednosti skupnega telesnega očistka 30 – 107,9 l/h/m² za idarubicin, poročane za odrasle, so večje kot vrednosti 18 – 33 l/h/m², poročane za pediatrično populacijo. Čeprav ima idarubicin zelo velik volumen porazdelitve tako pri odraslih kot pri otrocih, kar kaže, da se veliko zdravila veže na tkivo, krajšega razpolovnega časa izločanja in nižjega skupnega telesnega očistka ni mogoče povsem razložiti z manjših navideznim volumnom porazdelitve pri otrocih v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po intravenski uporabi idarubicina je LD50 (mediane vrednosti) 4,4 mg/kg pri miših, 2,9 mg/kg pri podganah in približno 1,0 mg/kg pri psih. Ugotovljeno je, da so glavni tarčni organi po uporabi posamičnega odmerka hematolimfopoetski sistem in, zlasti pri psih, prebavila. Preučili so toksične učinke pri podganah in psih po ponavljajočem intravenskem dajanju idarubicina. Glavni tarčni organi po intravenski aplikaciji idarubicina pri zgoraj navedenih živalskih vrstah so bili hematolimfopoetski sistem, prebavila, ledvice, jetra ter reproduktivni organi samcev in samic.

Študije kardiotoksičnosti in subakutnih učinkov na srce so pokazale, da je intravensko uporabljeni idarubicin blago do zmerno kardiotoksičen samo v smrtnih odmerkih, medtem ko povzročata doksorubicin in daunorubicin očitno okvari miokarda tudi v nesmrtnih odmerkih.

Idarubicin je bil genotoksičen v večini testov, izvedenih *in vitro* ali *in vivo*. Intravensko uporabljeni idarubicin je bil pri podganah toksičen za reproduktivne organe, embriotoksičen in teratogen. Po intravenski uporabi idarubicina v odmerkih 0,2 mg/kg/dan v peri- in postnatalnem obdobju pri podganah niso opazili omembe vrednih učinkov na matere in mladiče. Ni znano, ali se snov izloča v materino mleko. Intravensko uporabljeni idarubicin se je pri podganah izkazal za karcinogenega, tako kot drugi antraciklini in citotoksična zdravila. Študija lokalnega prenašanja pri psih je pokazala, da ekstravazacija zdravila povzroči nekrozo tkiv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
koncentrirana klorovodikova kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Daljši stik z vsakršno raztopino z alkalno pH vrednostjo je treba preprečiti, saj lahko povzroči razpadanje zdravila. Idarubicinijevega klorida ne smete mešati s heparinom, saj lahko nastane oborina.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

Po prvem odprtju uporabite takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla vrste I s klorbutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko z oranžnim plastičnim snemnim »flip-off« pokrovčkom.

1 viala s 5 ml raztopine za injiciranje

1 viala z 10 ml raztopine za injiciranje

1 viala z 20 ml raztopine za injiciranje

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Idarubicin Accord raztopina se sme uporabljati samo intravensko po infuzijski liniji s prostim tekom intravenske infuzije 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida v trajanju 5 do 10 minut.

Ta metoda zmanjša tveganje tromboze in perivaskularne ekstravazacije, ki lahko povzročita hud celulitis in nekrozo. Injiciranje v majhno žilo ali ponavljajoče injiciranje v isto žilo lahko povzroči fleboskleroza.

V nadaljevanju so priporočila za zaščito zaradi toksičnosti učinkovine:

- Osebe mora biti usposobljeno za pravilne postopke ravnanja z zdravilom.
- Nosečnicam se ne sme dovoliti delati s tem zdravilom.
- Osebe, ki z zdravilom rokuje, mora nositi zaščitna oblačila: očala, haljo, rokavice in masko za enkratno uporabo
- Delovno površino je treba zaščititi z absorptivnim papirjem s plastificirano zadnjo stranjo
- Vse predmete za uporabo ali čiščenje, vključno z rokavicami, je treba zavreči v vsebnike za zelo nevarne odpadke in jih sežgati pri visoki temperaturi.

Izlito ali izteklo zdravilo je treba počistiti z razredčeno (1-% klor) raztopino natrijevega hipoklorita in nato z vodo.

Ves čistilni material je treba zavreči, kot je opisano zgoraj.

Nenamerni stik s kožo ali očmi je treba takoj izprati z obilico vode, milnice ali raztopine natrijevega hidrogenkarbonata, morda bo potrebna zdravniška pomoč. Vso neuporabljeno raztopino zavržite.

Ostanke zdravila in ves material, uporabljen za rekonstitucijo, redčenje in dajanje, je treba uničiti v skladu z bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila, in v skladu s trenutno zakonodajo za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02314/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 3. 2017

Datum zadnjega podaljśanja: 212. 10. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.10.2022