

 22. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Idarubicinhydrochlorid "Accord", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30284

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Idarubicinhydrochlorid "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 1 mg idarubicinhydrochlorid.

Hvert hætteglas med 5 ml indeholder 5 mg idarubicinhydrochlorid.

Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 10 mg idarubicinhydrochlorid.

Hvert hætteglas med 20 ml indeholder 20 mg idarubicinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, orangerødlig opløsning uden synlige suspenderede partikler.

pH: 3-4,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cytotoksisk og antimitotisk stof.

Voksne

* Til behandling af akut myeloid leukæmi (også kendt som AML), til remissionsinduktion i ubehandlede patienter eller til remissionsinduktion i recidiverende eller refraktære patienter.
* Til andetvalgsbehandling af recidiverende akut lymfoblastær leukæmi (ALL).

Børn

* Til førstevalgsbehandling af akut myeloid leukæmi (AML), i kombination med cytarabin, til remissionsinduktion.
* Til andetvalgsbehandling af recidiverende akut lymfoblastær leukæmi (ALL).

Idarubicinhydrochlorid "Accord" kan anvendes i kombination med kemoterapiregimer med andre cytotoksiske stoffer (se pkt. 4.2).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Dosering er sædvanligvis beregnet på baggrund af kroppens overfladeareal (mg/m2). Til intravenøs brug.

Akut myeloid leukæmi (AML)

*Voksne*

Ved akut myeloid leukæmi hos voksne er den anbefalede dosis 12 mg/m2 intravenøst daglig i 3 dage i kombination med cytarabin. En anden dosisplan, der kan anvendes til behandling af akut myeloid leukæmi som enkeltstof eller i kombinationsterapi, er 8 mg/m2 intravenøst daglig i 5 dage.

*Børn*

Det anbefalede dosisinterval er 10-12 mg/m2 intravenøst daglig i 3 dage i kombination med cytarabin.

Akut lymfocytisk leukæmi (ALL)

*Voksne*

Som enkeltstof er den foreslåede dosis 12 mg/m2 intravenøst daglig i 3 dage.

*Børn*

Som enkeltstof er den foreslåede dosis 10 mg/m2 intravenøst daglig i 3 dage

Bemærk: Dette er kun generelle retningslinjer. Se individuelle protokoller for nøjagtig dosering.

Alle ovennævnte doseringsregimer bør tage højde for patientens hæmatologiske status og dosering af andre cytotoksiske lægemidler, når anvendt i kombination hermed.

**Administration**

Intravenøs administration af idarubicin bør udføres meget omhyggeligt. Det anbefales, at idarubicin administreres over en periode på 5 til 10 minutter via en infusionsslange med en fritløbende intravenøs infusion af 0,9 % natriumchlorid. Denne teknik mindsker risikoen for tromboflebitis eller perivenøs ekstravasation, som kan føre til alvorlig lokal cellulitis, vesikation og vævsnekrose. Direkte intravenøs injektion anbefales ikke på grund af risikoen for ekstravasation, som kan forekomme selv om en passende blodmængde aspireres i kanylen.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for idarubicin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

- Overfølsomhed over for antracykliner eller antracenedioner

- Alvorligt nedsat leverfunktion

- Alvorligt nedsat nyrefunktion

- Ukontrollerede infektioner

- Svær kardiomyopati

- Nyligt myokardieinfarkt

- Alvorlige arytmier

- Vedvarende myelosuppression

- Tidligere behandling med maksimale kumulative doser af idarubicin og/eller andre antracykliner og antracenedioner (se pkt. 4.4)

- Amning bør stoppes under behandling med dette lægemiddel (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Idarubicin bør kun anvendes, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til cytoksisk kemoterapi.

Dette sikrer, at en hurtig og effektiv behandling af svære komplikationer i forbindelse med disse lidelser og/eller behandling af dem (f.eks. blødning, alvorlige infektioner) kan udføres.

Patienterne skal være kommet sig helt over akutte toksiske symptomer efter tidligere cytostatikabehandling (f.eks. stomatitis, neutropeni, trombocytopeni og almene infektioner), før behandling med idarubicin påbegyndes.

Hjertefunktion

Kardiotoksicitet er en kendt risiko ved antracyklinbehandling. Dette kan manifestere sig som tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. forsinkede) hændelser.

*Tidlige (akutte) hændelser*

Tidlig kardiotoksicitet forårsaget af idarubicin består hovedsagligt af sinustakykardi og/eller EKG-ændringer, såsom ikke specifik ST-T-segmentændring. Der er også rapporteret takyarytmi, herunder ventrikulær ekstrasystoli og ventrikulær takykardi, bradykardi såvel som atrioventrikulært blok og grenblok. Disse hændelser forudsiger sædvanligvis ikke efterfølgende udvikling af forsinket kardiotoksicitet. De er sjældent af klinisk betydning og er generelt ikke årsagen til seponering af idarubicinbehandling.

*Sene (forsinkede) hændelser*

Forsinket kardiotoksicitet udvikles sædvanligvis sent i behandlingsforløbet eller inden for 2-3 måneder efter seponering af behandlingen. Der er også rapporteret om sene hændelser adskillige måneder eller år efter afsluttet behandling. Forsinket kardiomyopati manifesterer sig ved nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) og/eller symptomer på kronisk hjerteinsufficiens, såsom dyspnø, lungeødem, sænkningsødem, kardiomegali, hepatomegali, oliguri, ascites, pleuraeffusion og galoprytme. Der er også rapporteret om subakutte hændelser som perikardit/myokardit. Livstruende kronisk hjerteinsufficiens er den mest alvorlige form for antracyklininduceret kardiomyopati og repræsenterer den kumulative dosisbegrænsende toksicitet for lægemidlet.

Der er ikke defineret en kumulativ dosisbegrænsning for idarubicinhydrochlorid indgivet intravenøst eller oralt. Imidlertid er der set idarubicinrelateret kardiomyopati hos 5 % af de patienter, som blev behandlet med kumulative intravenøse doser på 150 til 290 mg/m2. De tilgængelige data for patienter, der er behandlet med idarubicinhydrochlorid peroralt i kumulative doser på i alt op til 400 mg/m2 antyder, at der er en lav mulighed for kardiotoksicitet.

Hjertefunktionen skal vurderes inden patienter starter på behandling med idarubicin og skal monitoreres nøje under behandlingen for at minimere risikoen for at pådrage sig svær nedsat hjertefunktion. Risikoen kan formindskes via regelmæssig overvågning af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) under behandlingsforløbet, med hurtig seponering af idarubicin ved det første tegn på nedsat funktion. Den mest hensigtsmæssige metode til gentagen vurdering af hjertefunktionen (evaluering af LVEF) omfatter MUGA-scanning (Multiple Gated Acquisition) eller ekkokardiografi (ECHO). Det anbefales at vurdere hjertefunktionen ved baseline med EKG og enten MUGA-scanning eller ekkokardiografi, især hos patienter med risikofaktorer for øget kardiotoksicitet.

Gentagne MUGA eller ekkokardiografiske bestemmelser af LVEF skal udføres, især ved behandling med høje, kumulative antracyklindoser. Samme teknik til vurdering af LVEF bør anvendes under hele opfølgningen.

Risikofaktorer for kardiotoksicitet omfatter aktiv eller latent kardiovaskulær sygdom, tidligere eller samtidig mediastinal/perikardiel strålebehandling, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracenedioner samt samtidig brug af lægemidler med hæmmende virkning på hjertekontraktiliteten eller kardiotoksiske lægemidler (f.eks. trastuzumab). Antracykliner, herunder idarubicin, bør ikke administreres i kombination med andre kardiotoksiske lægemidler, medmindre patientens hjertefunktion monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5). Patienter, som bliver behandlet med antracykliner efter afsluttet behandling med andre kardiotoksiske lægemidler, især dem med lang halveringstid, herunder trastuzumab, kan også have forøget risiko for udvikling af kardiotoksicitet. Den indberettede halveringstiden for trastuzumab er variabel. Aktivstoffet kan forblive i kredsløbet i op til 7 måneder. Antracyklinbaseret terapi skal derfor undgås i op til 7 måneder efter seponering af trastuzumab, hvis muligt. Hvis dette ikke er muligt, skal patientens hjertefunktion monitoreres omhyggeligt.

Hjertefunktionen skal monitoreres særdeles omhyggeligt hos patienter, som får høje kumulative doser og hos patienter med risikofaktorer. Der kan dog opstå kardiotoksicitet med idarubicin ved lavere kumulative doser uanset tilstedeværelse af kardiorisikofaktorer.

Hos spædbørn og børn kan der tilsyneladende forekomme større modtagelighed for antracyklininduceret kardiotoksicitet, og der skal udføres evaluering af hjertefunktionen over en længere periode.

Det er muligt, at toksiciteten af idarubicin og andre antracykliner eller antracenedioner er additiv.

Hæmatologisk toksicitet

Idarubicin er en potent hæmmer af knoglemarven. Alle patienter, som får terapeutiske doser af idarubicin, får alvorlig knoglemarvssuppression.

Før og under hver behandlingscyklus med idarubicin bør blodbilledet monitoreres, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer.

Leukopeni og/eller granulocytopeni (neutropeni) er den mest dominerende manifestation af idarubicins hæmatologiske toksicitet og er den mest almindelige akutte dosisbegrænsende toksicitet ved dette lægemiddel.

Leukopeni og neutropeni er sædvanligvis alvorlig. Desuden kan der også ses trombocytopeni og anæmi. Neutrofile celler og trombocytter når sædvanligvis nadir 10-14 dage efter lægemiddeladministration, men normaliseres i de fleste tilfælde i løbet af den tredje uge. I fasen med alvorlig knoglemarvssuppression, er der rapporteret om dødsfald på grund af infektioner og/eller hæmoragi.

De kliniske konsekvenser af alvorlig knoglemarvssuppression omfatter feber, infektioner, sepsis/septikæmi, septisk chok, hæmoragi, vævshypoksi eller dødsfald. Hvis der opstår febril neutropeni, anbefales det at behandle med IV-antibiotika.

Sekundær leukæmi

Sekundær leukæmi, med eller uden en præleukæmisk fase, er rapporteret hos patienter behandlet med antracykliner, herunder idarubicin. Sekundær leukæmi er mere almindelig, når sådanne lægemidler gives i kombination med DNA-ødelæggende antineoplastiske midler, når patienterne er blevet kraftigt præmedicineret med cytostatika, eller ved dosiseskalering af antracyklin. Disse typer leukæmi kan have en latenstid på 1-3 år.

Gastrointestinal påvirkning

Idarubicin er emetisk. Mucositis (hovedsagelig stomatitis, sjældnere øsofagit) forekommer generelt tidligt efter administration af idarubicin og kan i alvorlige tilfælde udvikles til ulceration af slimhinden i løbet af få dage. De fleste patienter oplever bedring i 3. behandlingsuge.

Der er lejlighedsvis set episoder med alvorlige gastrointestinale bivirkninger (som perforering eller blødning) hos patienter, der får oral idarubicin. Disse patienter havde akut leukæmi eller har haft andre patologier i anamnesen eller har fået medicin, som er kendt for at give gastrointestinale komplikationer. Hos patienter med aktiv gastrointestinal sygdom, som har en øget risiko for blødning og/eller perforering, må lægen overveje fordelen af behandling med oral idarubicin mod risikoen.

Lever og nyrefunktion

Da nedsat lever- og nyrefunktion kan påvirke dispositionen af idarubicin, bør lever- og nyrefunktionen derfor evalueres med konventionelle kliniske laboratorieundersøgelser (med serumbilirubin og serumcreatinin som indikatorer) før og under behandlingen. I en række kliniske fase III-forsøg var behandling med idarubicin kontraindiceret, hvis bilirubin og/eller serumkreatininniveauerne oversteg 2,0 mg/dl. For andre antracykliner anvendes generelt en 50 % dosisreduktion, hvis bilirubinniveauerne er i et område mellem 1,2-2,0 mg/dl.

Reaktioner på injektionsstedet

Injektion i små blodkar eller tidligere injektioner i samme vene kan føre til flebosklerose. Ved at følge den anbefalede administrationsprocedure kan risikoen for flebitis/tromboflebit minimeres på injektionsstedet.

Ekstravasation

Ekstravasation af idarubicin ved intravenøs injektion kan forårsage lokal smerte, alvorlig vævsbeskadigelse (blæredannelse, alvorlig cellulit) og nekrose. Ved tegn eller symptomer på ekstravasation under intravenøs administration af idarubicin skal lægemiddelinfusionen omgående stoppes.

I tilfælde med ekstravastation kan dexrazoxan anvendes til at forhindre eller reducere vævsbeskadigelse.

Tumorlysesyndrom

Idarubicin kan inducere hyperurikæmi pga. den omfattende purin-katabolisme som følge af kraftigt henfald af neoplastiske celler (tumorlysesyndrom). Urinsyreindhold i blodet, kalium, calcium, phosphat og kreatinin bør evalueres efter initialbehandling. Tumorlysesyndrom kan minimeres ved væsketilførsel, alkalisering af urin og profylaktisk behandling med allopurinol for at forhindre hyperurikæmi.

Immunosuppressive virkninger/øget modtagelighed for infektioner

Administration af levende eller levende svækkede vacciner (som gul feber) til patienter, der er immunkompromitterede pga. kemoterapeutika, herunder idarubicin, kan medføre alvorlige eller fatale infektioner. Patienter, der bliver behandlet med idarubicin, bør ikke vaccineres med en levende vaccine. Uskadeliggjorte eller inaktiverede vacciner kan anvendes, men patientens immunrespons på denne type vaccine kan dog være nedsat.

Det reproduktive system

Mænd, der er i behandling med idarubicinhydrochlorid, tilrådes at anvende sikker antikonception under behandlingen. Hvis det er relevant og tilgængeligt, bør der søges rådgivning om opbevaring af sæd på grund af irreversibel infertilitet forårsaget af behandling (se pkt. 4.6).

Andet

Som ved andre cytostatika er der set enkelte tilfælde af tromboflebit og tromboembolifænomen, herunder lungeemboli, ved brug af idarubicin.

Lægemidlet kan forårsage rødlig farvning af urinen i 1-2 dage efter indgift, og patienter bør gøres opmærksomme på dette faktum.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Idarubicin er en potent knoglemarvshæmmer, og kombinationsbehandling med andre kemoterapeutika med tilsvarende virkning kan forvente at inducere additiv knoglemarvshæmmende effekt (se pkt. 4.4).

Samtidig anvendelse af lægemidler, der ændrer nyre- eller leverfunktionen, kan påvirke idarubicins metabolisme, farmakokinetik og terapeutisk effekt og/eller toksicitet (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med idarubicin i kombinationskemoterapi og andre potentielle kardiotoksiske stoffer, såvel som den samtidige behandling med andre kardioaktive lægemidler (f.eks. calciumkanalblokkere) kræver monitorering af hjertefunktionen under hele behandlingen.

Additiv myelosuppression kan forekomme, når strålebehandling samtidig gives med eller inden for 2-3 uger før behandling med idarubicin.

Samtidig brug af levende, svækkede vacciner (fx gul feber) frarådes pga. risiko for mulig fatal systematisk sygdom. Risikoen er forhøjet hos personer, som allerede er immunsupprimerede af deres underliggende sygdom.

En inaktiveret vaccine bør anvendes, hvis tilgængelig.

Ved kombination af orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer kræves hyppigere monitorering af INR (International Normalised Ratio), da risikoen for en interaktion ikke kan udelukkes.

Ciclosporin A: Samtidig anvendelse af ciclosporin A som eneste kemosensibilisator øgede markant idarubicin AUC (1,78 gange) og idarubicinol AUC (2,46 gange) hos patienter med akut leukæmi. Den kliniske relevans for denne interaktion er ukendt.

En dosisjustering kan blive relevant hos nogle patienter.

**4.6 fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Idarubicin kan forårsage kromosomskader i humane spermatozoer. Derfor bør mænd, som er i behandling med idarubicin, anvende sikker kontraception i op til 3 måneder efter endt behandling (se pkt. 4.4).

Graviditet

Idarubicins embryotoksiske potentiale er påvist i både *in vitro-* og *in vivo-*undersøgelser. Der er dog ikke nogen tilstrækkelige eller velkontrollerede undersøgelser af gravide kvinder. Kvinder i den fertile alder bør rådgives om ikke at blive gravide under behandlingen og bør anvende sikker kontraception under behandlingen som foreslået af lægen.

Idarubicin bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret. Patienten skal underrettes om den potentielle risiko for fostret. Hvis det er hensigtsmæssigt og tilgængeligt, bør patienter, der ønsker at få børn efter behandlingens afslutning, modtage genetisk rådgivning først.

Amning

Det vides ikke, om idarubicin eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Mødre bør ikke amme under behandling med idarubicinhydrochlorid.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Virkningen af idarubicin på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner er ikke blevet systematisk evalueret.

**4.8 Bivirkninger**

Liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt efter følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Infektioner og parasitære sygdomme**

Meget almindelig: Infektioner

Ikke almindelig: Sepsis, septikæmi

**Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)**

Ikke almindelig: Sekundære leukæmier (akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom)

**Blod og lymfesystem**

Meget almindelig: Anæmi, svær leukopeni og neutropeni, trombocytopeni

Ikke kendte: Pancytopeni

**Immunsystemet**

Meget sjælden: Anafylaksi

**Det endokrine system**

Meget almindelig: Anoreksi

Ikke almindelig: Dehydrering

**Metabolisme og ernæring**

Ikke almindelig: Hyperurikæmi

Ikke kendte: Tumorlysesyndrom

**Nervesystemet**

Sjælden: Cerebral blødning

**Hjerte**

Almindelig: Bradykardi, sinus takykardi, takyarytmi, asymptomatiske reduktioner i venstre ventrikels uddrivningsfraktion, kongestivt hjertesvigt, kardiomyopati (se pkt. 4.4 i forhold til associerede tegn og symptomer)

Ikke almindelig: EKG-abnormaliteter (f.eks. ikke-specifikke ST-segmentforandringer), myokardieinfarkt

Meget sjælden: Pericarditis, myokarditis, atrioventrikulær blok og grenblok

**Vaskulære sygdomme**

Almindelig: Blødninger, lokal flebitis, tromboflebitis

Ikke almindelig: Shock

Meget sjælden: Tromboembolis, rødme

**Mave-tarm-kanalen**

Meget almindelig: Kvalme, opkastning, mukosit/stomatitis, diarré, mavesmerter eller brændende fornemmelse

Almindelig: Gastrointestinal blødning, mavesmerter

Ikke almindelig: Øsofagitis, colitis (inklusive svær enterocolitis/neutropenisk enterocolitis med perforation)

Meget sjælden: Gastriske erosioner eller sår

**Lever og galdeveje**

Almindelig: Stigning i leverenzymer og bilirubin

**Hud og subkutane væv**

Meget almindelig: Alopeci

Almindelig: Hududslæt, kløe, overfølsomhed af strålebehandlet hud (”radiation recall reaction”)

Ikke almindelig: Hyperpigmentering af hud og negle, urticaria, cellulitis (muligvis alvorlig), vævsnekrose

Meget sjælden: Akral erytem

Ikke kendte: Lokal reaktion

**Nyrer og urinveje**

Meget almindelig: Rødfarvning af urin i 1-2 dage efter behandling

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Meget almindelig: Feber, hovedpine, kulderystelser

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Hæmatopoietisk system

Den mest udtalte bivirkning ved behandling med idarubicin er udtalt knoglemarvsdepression. Dette er dog nødvendigt for eradikation af leukæmiske celler (se pkt. 4.4).

Kardiotoksicitet

Livstruende hjertesvigt er den alvorligste form for antracyklininduceret kardiomyopati og repræsenterer den kumulative dosisbegrænsende lægemiddeltoksicitet (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanalen

Stomatitis og i alvorlige tilfælde ulcerationer af slimhinden, dehydrering forårsaget af svær opkastning og diarré; risiko for perforering af kolon osv.

Reaktioner på administrationsstedet

Phlebitis/trombophlebitis og forebyggende forholdsregler diskuteret i pkt. 4.2 i produktresuméet; utilsigtet paravenøs infiltration kan forårsage smerte, svær cellulitis og vævsnekrose.

Andre bivirkninger

Hyperurikæmi

Forebyggelse af symptomer ved hydrering, alkalinisering af urinen og profylakse med allupurinol kan minimere de potentielle komplikationer forbundet med tumorlysesyndrom.

Pædiatrisk population

Bivirkninger er ens hos voksne og børn undtagen en større modtagelighed for antracyklin-induceret kardiotoksicitet hos børn (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Meget høje doser idarubicin kan forventes at forårsage akut myokardietoksicitet inden for 24 timer og alvorlig myelosuppression i løbet af 1-2 uger. Der er med antracykliner set forsinket hjertesvigt i op til flere måneder efter overdosis.

Patienter, som behandles oralt med idarubicin, bør observeres for mulig gastrointestinal blødning og alvorlig beskadigelse af gastrointestinalkanalen.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L 01 DB 06. Cytotoksiske antibiotika. Anthracycliner og beslægtede stoffer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytotoksiske antibiotika. Anthracycliner og beslægtede stoffer. ATC-kode: L 01 DB 06.

Idarubicin er et DNA-interkalerende antracyklin, der interagerer med enzymet topoisomerase II og har en hæmmende effekt på nukleinsyresyntesen. Modifikationen af position 4 af antracyklinstrukturen giver stoffet en høj lipofilicitet, som resulterer i en forøget frekvens af cellulær optagelse sammenlignet med doxorubicin og daunorubicin. Idarubicin har vist sig at have en højere styrke mht. daunorubicin og til at være et effektivt stof mod murin leukæmivirus og lymfomer, både ved intravenøs administration og ved oral indtagelse. *In vitro*-studier af humane og murine antracyklinresistente celler har vist en lavere grad af krydsresistens over for idarubicin sammenlignet med doxorubicin og daunorubicin. Kardiotoksicitetsstudier hos dyr har indikeret, at idarubicin har et bedre terapeutisk indeks end daunorubicin og doxorubicin. Hovedmetabolitten, idarubicinol, har i *in vitro*- og *in vivo*-studier vist antitumoral aktivitet i eksperimentelle modeller. Hos rotten er idarubicinol, når administreret i samme doser som det oprindelige lægemiddel, tydeligt mindre cardiotoksisk end idarubicin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter oral administration af 10 til 60 mg/m2 idarubicin til voksne blev idarubicin hurtigt absorberet med de maksimale plasmakoncentrationer på 4-12,65 ng/ml opnået på 1 til 4 timer efter dosering. Den terminale halveringstid var 12,7 ± 6,0 timer (gennemsnit ± SD). Efter intravenøs administration af idarubicin til voksne var den terminale halveringstid 13,9 ± 5,9 timer, svarende til den der blev observeret efter oral administration.

Efter i.v.-administration metaboliseres idarubicin i stor udstrækning til den aktive metabolit, idarubicinol, som elimineres langsomt med en plasmahalveringstid på 41-69 timer. Lægemidlet udskilles gennem nyrerne og med galden, hovedsagelig som idarubicinol.

Studier af cellulære (kerneholdige celler og blodceller i knoglemarven) lægemiddelkoncentrationer hos patienter med leukæmi har vist, at maksimale cellulære idarubicinkoncentrationer nås få minutter efter injektion.

Idarubicin- og idarubicinolkoncentrationer i kerneholdige celler og blodceller i knoglemarven er mere end hundrede gange så høje som plasmakoncentrationerne. Idarubicins eliminationshastighed i plasma og celler var næsten sammenlignelig med den terminale halveringstid på ca. 15 timer. Idarubicinols terminale halveringstid i celler var ca. 72 timer.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske målinger hos 7 pædiatriske patienter, der blev behandlet med intravenøs idarubicin i doser på 15-40 mg/m2 i 3 dage, viste en median halveringstid på 8,5 timer (interval: 3,6-26,4 timer) for idarubicin. Den aktive metabolit idarubicinol blev akkumuleret under de 3 dages behandling og udviste en median halveringstid på 43,7 timer (interval: 27,8 -131 timer).

I et andet studie, hvor 15 pædiatriske patienter blev behandlet med oral idarubicin i doser på 30-50 mg/m2 i 3 dage, var idarubicins maksimale plasmakoncentration 10,6 ng/ml (interval: 2,7-16,7 ng/ml ved en dosis på 40 mg/m2). Median halveringstid af idarubicin var 9,2 timer (interval: 6,4-25,5 timer).

Der sås signifikant akkumulering af idarubicinol i 3-dages behandlingsperioden. Den observerede halveringstid for idarubicin, efter i.v. administration hos pædiatriske patienter, svarer til den for oral administration hos pædiatriske patienter.

Da idarubicin Cmax efter oral administration er den samme hos børn og voksne, tyder det på, at der ikke er forskel på absorptionskinetik hos børn og voksne.

Efter både oral og intravenøs administration er idarubicins halveringstid forskellig hos børn og voksne:

Totalclearance på 30-107,9 l/time/m2 hos voksne er højere end totalclearance på
18-33 l/time/m2 hos den pædiatriske population. Selvom idarubicin har et meget stort fordelingsvolumen hos både voksne og børn, som tyder på stor vævsbinding, kan den kortere halveringstid og lavere totalclearance ikke udelukkende forklares ved det tilsyneladende mindre distributionsvolumen hos børn sammenlignet med voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

LD50 (middelværdier) af intravenøs idarubicin var 4,4 mg/kg hos mus, 2,9 mg/kg hos rotter og ca. 1,0 mg/kg hos hunde. Efter en enkelt intravenøs administration var det væsentlige målorgan blod- og lymfesystemet og i hundenes tilfælde også det gastrointestinale system. De toksiske effekter hos rotter og hunde er blevet undersøgt efter gentagen intravenøs administration af idarubicin. Målorganerne for intravenøs idarubicin hos de ovennævnte dyrearter var blod- og lymfesystem, mavetarmkanalen, nyrer, lever og kvindelige og mandlige kønsorganer.

I relation til hjertet, viser kardiotoksicitets- og subakutte undersøgelser, at intravenøs idarubicin kun var mildt til moderat kardiotoksisk i dødelige doser, hvorimod doxorubicin og daunorubicin forårsager udpræget myokardiel svækkelse selv i ikke-dødelige doser.

Idarubicin var genotoksisk i de fleste af *in vitro* eller *in vivo* undersøgelserne*.* Intravenøs idarubicin var toksisk for de reproduktive organer og embryotoksisk og teratogent hos rotter. Der blev ikke påvist nogen bemærkelsesværdige effekter hos hverken mødre eller afkom af rotter, der blev tildelt doser på op til 0,2 mg/kg/dag i de perinatale og postnatale perioder. Det vides ikke, om stoffet udskilles i human modermælk. Ligesom med andre antracykliner og cytostatika er intravenøs idarubicin kræftfremkaldende hos rotter. I et tolerancestudie hos hunde blev hudnekrose som følge af ekstravasation observeret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycerol

Saltsyre, koncentreret

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Idarubicin må ikke have længere tids kontakt med en alkalisk opløsning, da dette kan medføre nedbrydning af lægemidlet. Idarubicinhydrochlorid må ikke blandes med heparin, da dette kan medføre udfældning. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning skal indholdet anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst type I hætteglas med chlorobutylgummiprop, forseglet med en aluminiumshætte med en orange flip-off hætte i plastik.

Pakningsstørrelser

1 hætteglas med 5 ml injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 10 ml injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 20 ml injektionsvæske, opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Idarubicinhydrochlorid "Accord" opløsning må kun indgives intravenøst ​​via en infusionsslange med en fritløbende intravenøs infusion af 0,9 % natriumchlorid over en periode på 5 til 10 minutter.

Denne fremgangsmåde mindsker risikoen for tromboflebitis og perivenøs ekstravasation, som kan føre til alvorlig lokal cellulitis og nekrose. Phlebosclerosis kan skyldes injektion i små vener eller gentagne injektioner i samme vene.

De følgende forsigtighedsregler er fastlagt pga. det aktive stofs toksicitet.

* Lægemidlet må kun håndteres af personer, som er trænet i håndtering af cytostatika.
* Gravide kvinder skal udelukkes fra at arbejde med dette lægemiddel.
* Personer, der håndterer dette lægemiddel, skal bære beskyttende beklædning: briller, overtrækstøj, engangshandsker og -masker.
* Der skal etableres et arbejdsområde med en overflade, der er beskyttet med absorberende papir, der er plastbelagt på den ene side
* Alle genstande, der anvendes til administration eller rengøring, inklusive handsker, skal lægges i en særlig beholder til højrisikoaffald beregnet til forbrænding ved høje temperaturer.

Spild eller lækage behandles med 1 % natriumhypokloritopløsning, og derefter med vand.

Artikler brugt til rengøring skal bortskaffes som angivet ovenfor.

Utilsigtet kontakt med øjne og hud skal behandles straks med skylning med rigeligt vand, sæbe og vand eller natriumbikarbonatopløsning. Det kan være nødvendigt at søge lægehjælp. Al ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf og alle de materialer, der blev anvendt til rekonstituering, fortynding og administration, skal bortskaffes i henhold til hospitalets procedure for cytotoksiske stoffer og i henhold til lokale retningslinjer for farligt affald.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg/5 ml: 57740

10 mg/10 ml: 57741

20 mg/20 ml: 57742

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. januar 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. juni 2023