

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Idarubicin Accord, 5 mg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań
Idarubicin Accord, 10 mg/10 ml, roztwór do wstrzykiwań
Idarubicin Accord, 20 mg/20 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 5 ml zawiera 5 mg idarubicyny chlorowodorku.
Każda fiolka 10 ml zawiera 10 mg idarubicyny chlorowodorku.
Każda fiolka 20 ml zawiera 20 mg idarubicyny chlorowodorku.

Każdy ml roztworu zawiera 1 mg idarubicyny chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, pomarańczowo-czerwony roztwór, bez widocznych zawieszonych cząstek stałych.

pH: 3 - 4,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek antymitotyczny i cytotoksyczny.

Dorośli

- W leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML), w celu wywołania remisji u pacjentów nieleczonych lub pacjentów z nawrotami lub opornością na leczenie.

- W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) – jako lek drugiego wyboru.

Dzieci

- Jako leczenie pierwszego wyboru ostrej białaczki szpikowej (AML) w skojarzeniu z cytarabiną, w celu wywołania remisji.

- W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) – jako lek drugiego wyboru.

Produkt Idarubicin Accord może być stosowany w schematach chemioterapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę zwykle oblicza się na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2). Do podawania dożylnego.

Ostra białaczka szpikowa (AML)

Dorośli: W leczeniu ostrej białaczki szpikowej zalecana dawka wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, w skojarzeniu z cytarabiną. W innym schemacie dawkowania, który może być stosowany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, dawka wynosi 8 mg/m² pc. na dobę, dożylnie przez 5 dni.

Dzieci: Zalecana dawka mieści się w zakresie 10-12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, w skojarzeniu z cytarabiną.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Dorośli: W monoterapii, sugerowana dawka wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni.

Dzieci: W monoterapii, sugerowana dawka wynosi 10 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni.

Uwaga: Są to jedynie ogólne wytyczne. W celu zapoznania się z dokładnym dawkowaniem należy posłużyć się indywidualnymi protokołami leczenia.

We wszystkich tych schematach dawkowania należy wziąć pod uwagę stan hematologiczny pacjenta oraz dawkowanie innych leków cytotoksycznych, gdy są jednocześnie stosowane.

Sposób podawania

Dożylne podawanie idarubicyny musi być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności. Zaleca się podawanie idarubicyny w ciągu 5 do 10 minut, za pomocą przewodu infuzyjnego, w swobodnie płynącym wlewie dożylnym 0,9% roztworu chlorku sodu. Metoda ta minimalizuje ryzyko zakrzepicy lub wynaczynienia okołonaczyniowego, które może prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej, powstawania pęcherzy i martwicy tkanek. Bezpośrednie wstrzyknięcie nie jest zalecane ze względu na ryzyko wynaczynienia, które może wystąpić nawet w przypadku odpowiedniego powrotu krwi po aspiracji.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na idarubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne antracykliny lub antrachinony.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Ciężka kardiomiopatia.
- Niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego.
- Ciężka arytmia.
- Utrzymujące się zahamowanie czynności szpiku.
- Wcześniejsze leczenie maksymalnymi skumulowanymi dawkami idarubicyny i (lub) innych antracyklin lub antrachinonów (patrz punkt 4.4).
- W czasie trwania leczenia należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Idarubicynę należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii lekami cytotoksycznymi.

W ten sposób można zapewnić natychmiastowe i skuteczne leczenie ciężkich powikłań, wynikających z choroby i (lub) jej leczenia (np. krwotok, ciężkie zakażenia).

Leczenie idarubicyną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów toksyczności wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych (np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość oraz uogólnione zakażenia).

Czynność serca

Leczenie antracyklinami wiąże się z ryzykiem kardiotoxyczności, która może objawiać się powikłaniami wczesnymi (tj. ostrymi) lub późnymi (tj. opóźnionymi).

Objawy wczesne (ostre): Wczesne działanie kardiotoxyczne idarubicyny obejmuje głównie tachykardię zatokową i (lub) nieprawidłowości w zapisie EKG, takie jak niespecyficzne zmiany ST-T. Opisywano również przypadki tachyarytmii, w tym przedwczesne skurcze komorowe i tachykardię komorową, bradykardię oraz blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Objawy te z reguły nie stanowią czynników ryzyka kardiotoxyczności późnej, rzadko są istotne klinicznie i zazwyczaj nie stanowią wskazania do przerywania leczenia idarubicyną.

Objawy późne (opóźnione): Kardiotoxyczność późna zwykle rozwija się w późniejszym okresie leczenia lub w ciągu 2 do 3 miesięcy po jego zakończeniu, jednakże późne objawy obserwowano również po kilku miesiącach lub kilku latach od zakończenia terapii. Późna kardiomiopatia objawia się zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i (lub) objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki ortostatyczne, powiększenie serca, powiększenie wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Zgłaszano również występowanie objawów podostrych, takich jak zapalenie osierdzia lub zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywoływanej przez antracykliny i należy do grupy działań toksycznych ograniczających dawkę leku.

Nie określono przedziału dawki skumulowanej dla idarubicyny podawanej dożylnie i doustnie. Jednak kardiomiopatię związaną z podawaniem idarubicyny zgłaszano u 5% pacjentów otrzymujących dożylnie dawkę skumulowaną od 150 do 290 mg/m² pc. Dostępne dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali doustnie całkowite dawki skumulowane do 400 mg/m² pc. wskazują na małe prawdopodobieństwo działania kardiotoxycznego.

Aby zminimalizować ryzyko ciężkiego uszkodzenia serca, przed rozpoczęciem leczenia idarubicyną należy ocenić czynność serca, a następnie monitorować ją w trakcie terapii. Ryzyko można zmniejszyć poprzez regularne monitorowanie frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie leczenia oraz natychmiastowe przerwanie podawania idarubicyny w momencie wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Odpowiednimi metodami ilościowej oceny czynności serca (ocena LVEF) są scyntygrafia serca lub echokardiografia. Zaleca się, aby początkowej oceny czynności serca dokonywać przy użyciu EKG oraz scyntygrafii serca lub echokardiografii, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności.

Należy powtarzać ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory przy użyciu scyntygrafii lub echokardiografii, zwłaszcza po wyższych skumulowanych dawkach antracyklin. Przez cały okres obserwacji pacjenta należy dokonywać oceny przy użyciu tej samej metody.

Do czynników ryzyka kardiotoxyczności należą: czynna lub utajona choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia w obrębie śródpiersia lub okolicy przedsercowej, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antrachinonami oraz jednoczesne stosowanie leków, które mogą hamować kurczliwość mięśnia sercowego lub leków kardiotoxycznych (np. trastuzumab). Antracyklin, w tym idarubicyny, nie należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu kardiotoxycznym, o ile czynność serca pacjenta nie jest ściśle monitorowana (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących antracykliny po zakończeniu leczenia innymi lekami o działaniu kardiotoxycznym, zwłaszcza o długim okresie półtrwania (takimi jak trastuzumab), może również wystąpić zwiększone ryzyko kardiotoxyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28-38 dni, a lek może utrzymywać się we krwi do 27 tygodni. Dlatego, jeśli to możliwe, lekarz powinien unikać stosowania leczenia opartego na podawaniu antracyklin do 27 tygodni po odstawieniu trastuzumabu. Jeśli antracykliny stosowane są przed upływem tego okresu, zaleca się ściśle monitorowanie czynności serca.

Należy szczególnie uważnie monitorować czynność serca u pacjentów leczonych dużymi dawkami skumulowanymi i u pacjentów z czynnikami ryzyka. Kardiotoxyczne działanie idarubicyny może jednak wystąpić po zastosowaniu mniejszych dawek skumulowanych, bez względu na obecność czynników ryzyka.

Wydaje się, że niemowlęta i dzieci są bardziej wrażliwe na działanie kardiotoksyczne antracyklin, dlatego u tych pacjentów należy przeprowadzać długotrwałą, okresową kontrolę czynności serca.

Istnieje prawdopodobieństwo, że toksyczne działanie idarubicyny i innych antracyklin lub antrachinonów kumuluje się.

Toksyczność hematologiczna

Idarubicyna wykazuje silne działanie hamujące czynność szpiku kostnego. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali terapeutyczną dawkę produktu, dochodzi do ciężkiej mielosupresji.

Przed każdym cyklem leczenia idarubicyną oraz w czasie jego trwania należy oceniać parametry hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek wraz z rozmazem.

Najczęstszym objawem toksyczności hematologicznej idarubicyny oraz najczęstszym ostrym powikłaniem zmuszającym do zmniejszenia dawki produktu jest zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia).

Leukopenia i neutropenia są zazwyczaj ciężkie; ponadto może wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Najmniejsza liczba (nadir) neutrofilów i płytek krwi zwykle występuje po upływie 10 do 14 dni od podania produktu leczniczego, jednak wartości te na ogół wracają do stanu wyjściowego w trzecim tygodniu leczenia.

Opisywano przypadki zgonów na skutek zakażeń i (lub) krwotoków podczas fazy ciężkiej mielosupresji.

Do klinicznych skutków ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą: gorączka, zakażenia, posocznica, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon. Jeśli wystąpi gorączka neutropeniczna, zaleca się leczenie antybiotykiem podawanym dożylnie.

Białaczka wtórna

U pacjentów leczonych antracyklinami, w tym idarubicyną, zgłaszano przypadki wystąpienia białaczki wtórnej, z fazą przedbiałaczkową lub bez niej. Białaczka wtórna występuje częściej w przypadku podawania leków z tej grupy w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, gdy pacjenci byli intensywnie leczeni lekami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. Okres utajenia białaczki tego typu może wynosić od 1 roku do 3 lat.

Układ pokarmowy

Idarubicyna może wywoływać wymioty. Zapalenie błon śluzowych (głównie zapalenie jamy ustnej, rzadziej zapalenie przełyku) występuje na ogół krótko po podaniu produktu leczniczego, a w cięższej postaci może się przekształcić w ciągu kilku dni w owrzodzenie błon śluzowych.

U większości pacjentów zapalenie ustępuje w trzecim tygodniu leczenia.

Sporadycznie obserwowano epizody ciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych (takich jak perforacja lub krwawienie) u otrzymujących doustnie idarubicynę pacjentów z ostrą białaczką lub z innymi chorobami w wywiadzie albo otrzymujących produkty lecznicze, które powodują powikłania żołądkowo-jelitowe. U pacjentów z czynną chorobą przewodu pokarmowego i zwiększonym ryzykiem krwawienia i (lub) perforacji, lekarz musi ocenić stosunek korzyści z doustnego stosowania idarubicyny względem ryzyka.

Czynność wątroby i nerek

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek mogą wpływać na dystrybucję idarubicyny w organizmie, dlatego przed i w trakcie leczenia należy monitorować czynność wątroby i nerek przy użyciu standardowych badań laboratoryjnych (stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy). W kilku badaniach klinicznych III fazy, leczenie idarubicyną było przeciwwskazane, jeśli stężenie bilirubiny i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 2,0 mg/dl. Dawkę innych antracyklin zmniejsza się zazwyczaj o 50%, gdy stężenie bilirubiny mieści się w zakresie 1,2-2,0 mg/dl.

Objawy w miejscu wstrzyknięcia

Wstrzyknięcie do małego naczynia krwionośnego lub wstrzykiwanie do tego samego naczynia krwionośnego może spowodować stwardnienie ścian żył. Stosowanie się do zaleceń dotyczących podawania produktu leczniczego może zmniejszyć ryzyko zapalenia żył lub zakrzepowego zapalenia żył w miejscu podania.

Wynacznienie

Wynacznienie w czasie dożylnego wstrzyknięcia idarubicyny może spowodować miejscowy ból, ciężkie zmiany w tkankach (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki łącznej) oraz martwicę. W przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów wynacznienia w trakcie dożylnego podawania idarubicyny, wlew produktu należy natychmiast przerwać.

W przypadku wynacznienia można zastosować deksrazoksan w celu zapobiegania lub zmniejszenia uszkodzenia tkanek.

Zespół rozpadu guza

Idarubicyna może wywoływać hiperurykemię w wyniku nasilonego katabolizmu puryn, który towarzyszy szybkiej lizie komórek nowotworowych pod wpływem produktu leczniczego („zespół rozpadu guza”). Po rozpoczęciu leczenia należy kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi, stężenie potasu, wapnia, fosforanów i kreatyniny. Nawadnianie, alkalizacja moczu i profilaktyczne podawanie allopurynolu zapobiegające hiperurykemii mogą zmniejszyć potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza.

Działanie immunosupresyjne i (lub) zwiększona podatność na zakażenia

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek (takich jak szczepionka przeciw żółtej febrze) pacjentom ze zmniejszoną odpornością w wyniku stosowania chemioterapeutyków, w tym idarubicyny, może być przyczyną ciężkich lub zakończonych zgonem zakażeń. Należy unikać podawania żywych szczepionek pacjentom otrzymującym idarubicynę. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

Układ rozrodczy

Mężczyznom leczonym chlorowodorkiem idarubicyny należy zalecić stosowanie antykoncepcji podczas leczenia oraz, jeśli to wskazane i dostępne, zwrócić się po poradę dotyczącą możliwości kriokonserwacji nasienia, ze względu na ryzyko nieodwracalnej niepłodności, spowodowanej terapią (patrz punkt 4.6).

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, podczas stosowania idarubicyny zgłaszano występowanie zakrzepowego zapalenia żył i choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej.

Ten produkt leczniczy może spowodować czerwone zabarwienie moczu, utrzymujące się przez 1 do 2 dni po podaniu. Należy o tym poinformować pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Idarubicyna jest silnie działającym inhibitorem czynności szpiku kostnego, dlatego stosowanie leczenia skojarzonego z innymi produktami o podobnym działaniu może prowadzić do addycyjnego działania mielosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Stosowanie idarubicyny w chemioterapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym oraz jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na serce (tj. antagonisty kanału wapniowego), wymaga monitorowania czynności serca przez cały czas trwania leczenia.

Zmiany czynności wątroby lub nerek wywołane przez jednocześnie stosowane terapie mogą wpływać na metabolizm, właściwości farmakokinetyczne oraz skuteczność terapeutyczną i (lub) toksyczność idarubicyny (patrz punkt 4.4).

Efekt addycyjny mielosupresji może wystąpić, gdy radioterapia jest stosowana jednocześnie lub

w okresie 2-3 tygodni przed leczeniem idarubicyną.

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Żywe szczepionki atenuowane: ryzyko choroby układowej mogącej prowadzić do zgonu. Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów ze zmniejszoną odpornością na skutek choroby zasadniczej.

Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli są dostępne.

Podczas skojarzonego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i chemioterapii przeciwnowotworowej zaleca się częstsze kontrolowanie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany), gdyż nie można wykluczyć ryzyka interakcji.

Cyklosporyna A: U pacjentów z ostrą białaczką zastosowanie cyklosporyny A (jako pojedynczego leku zwiększającego wrażliwość komórek na chemioterapię) zwiększało 1,78-krotnie wartość AUC jednocześnie podawanej idarubicyny i 2,46-krotnie wartość AUC idarubicynolu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

U niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Potencjalne działanie embriotoksyczne idarubicyny wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Jednak nie ma odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy odradzić zajście w ciążę w czasie leczenia i zalecić stosowanie w trakcie terapii skutecznych metod zapobiegania ciąży. Idarubicynę należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu. Pacjentkę należy poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu. Pacjentkom, które planują ciążę po zakończeniu leczenia, należy zalecić uprzednie skorzystanie z poradnictwa genetycznego, jeśli jest ono wskazane i dostępne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy idarubicyna lub jej metabolity przenikają do pokarmu kobiecego. Kobiety powinny przerwać karmienie piersią podczas leczenia chlorowodorkiem idarubicyny.

Płodność

Idarubicyna może powodować uszkodzenie chromosomalne plemników u ludzi. Z tego powodu mężczyźni leczeni idarubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano systematycznej oceny wpływu idarubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: Zakażenia

Niezbyt często: Posocznica

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Białaczki wtórne (ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Niedokrwistość, ciężka leukopenia i neutropenia, trombocytopenia

Częstość nieznana: Pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Anafilaksja

Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego

Bardzo często: Jadłowstręt

Niezbyt często: Odwodnienie

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperurykemia

Częstość nieznana: Zespół rozpadu guza

Zaburzenia układ nerwowego

Rzadko: Krwotok mózgowy

Zaburzenia serca

Często: Bradykardia, tachykardia zatokowa, tachyarytmia, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatie (patrz punkt 4.4, w odniesieniu do powiązanych objawów podmiotowych i przedmiotowych).

Niezbyt często: Zmiany w EKG (np. niespecyficzne zmiany odcinka ST), zawał mięśnia sercowego

Bardzo rzadko: Zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa

Zaburzenia naczyniowe

Często: Krwotoki, miejscowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył

Niezbyt często: Wstrząs

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, rumień

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha lub uczucie pieczenia

Często: Krwawienie z przewodu pokarmowego, ból brzucha

Niezbyt często: Zapalenie przetyku, zapalenie okrężnicy (w tym ciężkie zapalenie jelit/neutropeniczne zapalenie jelit z perforacją)

Bardzo rzadko: Nadżerki lub owrzodzenie żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Łysienie

Często: Wysypka skórna, świąd, nadwrażliwość napromienianej skóry (nawrót objawów popromiennych)

Niezbyt często: Przebarwienia skóry i paznokci, pokrzywka, zapalenie tkanki łącznej (może być ciężkie), martwica tkanek

Bardzo rzadko: Zespół dłoniowo-podeszwowy

Częstość nieznana: Reakcja miejscowa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: Czerwony kolor moczu przez 1 do 2 dni po leczeniu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Gorączka, bóle głowy, dreszcze

Opis wybranych działań niepożądanych

Układ krwiotwórczy

Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego jest najcięższym działaniem niepożądanym leczenia idarubicyną. Efekt ten jest jednak konieczny do wyeliminowania komórek białaczkowych (patrz punkt 4.4).

Kardiotoksyczność

Zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej antracyklinami i jest działaniem toksycznym, ograniczającym dawkę skumulowaną (patrz punkt 4.4).

Układ pokarmowy

Zapalenie jamy ustnej, w ciężkich przypadkach owrzodzenie błony śluzowej, odwodnienie spowodowane ciężką biegunką lub wymiotami, ryzyko perforacji jelita, itp.

Miejsce podania

Zapalenie żył/zakrzepowe zapalenie żył oraz środki zapobiegawcze, o których mowa w punkcie 4.2 ChPL; niezamierzone nacieki okołonaczyniowe mogą powodować ból, ciężkie zapalenie tkanki łącznej i martwicę tkanek.

Inne działania niepożądane: Hiperurykemia

Zapobieganie objawom przez nawodnienie, alkalizację moczu i profilaktykę allopurynolem może zminimalizować potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane są podobne u dorosłych i dzieci, z wyjątkiem większej podatności na kardiotoksyczne działanie antracyklin u dzieci (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego są proszone o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Bardzo duże dawki idarubicyny mogą spowodować ostre działanie toksyczne na mięsień sercowy w ciągu 24 godzin oraz ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w ciągu 1-2 tygodni. Obserwowano opóźnioną niewydolność serca w wyniku stosowania antracyklin, która występowała do kilku miesięcy od przedawkowania.

Pacjenci leczeni doustnie idarubicyną powinni być uważnie obserwowani w celu wykrycia ewentualnego krwawienia z przewodu pokarmowego i poważnego uszkodzenia błony śluzowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki cytotoksyczne, antracykliny i substancje pochodne.
Kod ATC: L01D B06

Idarubicyna jest antracykliną, która wbudowuje się w DNA, wchodzi w interakcję z enzymem topoizomerazą II i hamuje syntezę kwasu nukleinowego. Modyfikacja struktury cząsteczki antracykliny w pozycji 4 tworzy związek o dużej lipofilności, co prowadzi do zwiększenia stopnia wychwytu przez komórki w porównaniu z doksorubicyną i daunorubicyną. Wykazano, że idarubicyna działa silniej niż daunorubicyna i skutecznie leczy białaczkę i chłoniaki u myszy, zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. W badaniach *in vitro* na komórkach ludzkich i mysich opornych na antracykliny wykazano, że oporność krzyżowa na idarubicynę jest mniejsza niż na doksorubicynę i daunorubicynę. W badaniach kardiotoksyczności u zwierząt stwierdzono, że idarubicyna ma lepszy wskaźnik terapeutyczny, niż daunorubicyna i doksorubicyna. Główny metabolit, idarubicynol, również wykazywał działanie przeciwnowotworowe w modelach eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo*. Idarubicynol podawany szczurom w takich samych dawkach, jak substancja macierzysta, wykazywał mniejszą kardiotoksyczność niż idarubicyna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U dorosłych po doustnym podaniu idarubicyny w dawce 10 do 60 mg/m² pc. lek był szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu (4-12,65 ng/ml) osiągnęto w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 12,7±6,0 godzin (średnia±SD). Po dożylnym podaniu idarubicyny, okres półtrwania w fazie eliminacji u dorosłych wynosił 13,9±5,9 godziny, podobnie jak po podaniu doustnym.

Po podaniu dożylnym idarubicyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do czynnego metabolitu, idarubicynolu, który jest powoli eliminowany z krążenia, a okres półtrwania T_{1/2} w osoczu wynosi od 41 do 69 godzin. Produkt leczniczy jest wydalany z żółcią i przez nerki, głównie w postaci idarubicyny.

Badania stężenia idarubicyny w komórkach jądrzastych krwi i szpiku kostnego u pacjentów z białaczką wykazały, że maksymalne stężenie idarubicyny w komórkach jest osiągnięte w ciągu kilku minut od podania.

Stężenie idarubicyny i idarubicynolu w komórkach jądrzastych krwi i szpiku kostnego jest ponad sto razy większe niż stężenie w osoczu. Szybkość usuwania idarubicyny z osocza i komórek była porównywalna, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 15 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji idarubicynolu w komórkach wynosił około 72 godzin.

Dzieci i młodzież

Pomiary parametrów farmakokinetycznych u 7 pacjentów pediatrycznych, otrzymujących dożylnie idarubicynę w dawkach od 15 do 40 mg/m² pc. przez 3 dni wykazały, że mediana okresu półtrwania idarubicyny wynosi 8,5 godziny (zakres: 3,6-26,4 godzin). Podczas 3 dni leczenia obserwowano kumulację czynnego metabolitu, idarubicynolu, a mediana jego okresu półtrwania wynosiła 43,7 godzin (zakres: 27,8-131 godzin).

W oddzielnym badaniu pomiary parametrów farmakokinetycznych u 15 pacjentów pediatrycznych, otrzymujących doustnie idarubicynę w dawkach od 30 do 50 mg/m² pc. przez 3 dni wykazano, że maksymalne stężenie idarubicyny w osoczu wynosi 10,6 ng/ml (zakres 2,7-16,7 ng/ml dla dawki 40 mg/m² p.c.). Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji idarubicyny wynosiła 9,2 godzin (zakres: 6,4-25,5 godzin). W okresie 3-dniowego leczenia obserwowano znaczącą kumulację idarubicynolu. U dzieci obserwowany okres półtrwania w fazie eliminacji idarubicyny po podaniu dożylnym był porównywalny do okresu obserwowanego po podaniu doustnym.

Wydaje się, że skoro wartość C_{max} idarubicyny po podaniu doustnym u dzieci i u dorosłych jest podobna, kinetyka wchłaniania nie różni się w obu grupach.

Wartość okresu półtrwania idarubicyny w fazie eliminacji zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym różni się u dzieci i dorosłych:

Całkowity klirens ogólnoustrojowy idarubicyny u dorosłych (30-107,9 l/h/m²) jest większy niż u dzieci i młodzieży (18-33 l/h/m²). Wprawdzie objętość dystrybucji idarubicyny jest bardzo duża u dzieci i dorosłych, co wskazuje na duże wiązanie leku w tkankach, mniejsza pozorna objętość dystrybucji u dzieci niż u dorosłych nie w pełni wyjaśnia krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji i mniejszy klirens ogólnoustrojowy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość LD50 (mediana) idarubicyny podanej dożylnie wynosiła 4,4 mg/kg u myszy, 2,9 mg/kg u szczurów i 1,0 mg/kg u psów. Głównym celem po podaniu pojedynczej dawki był układ krwiotwórczy i limfatyczny, a szczególnie u psów, przewód pokarmowy. Badano działanie toksyczne u szczurów i psów po wielokrotnym podaniu dożylnym idarubicyny. Głównymi narządami docelowymi idarubicyny po podaniu dożylnym u powyższych gatunków były: układ krwiotwórczy i limfatyczny, przewód pokarmowy, nerki, wątroba oraz męskie i żeńskie narządy rozrodcze. Badania kardiotoksyczności ostrej i podostrej ujawniły, że idarubicyna podawana dożylnie wykazuje łagodne lub umiarkowane działanie kardiotoksyczne jedynie w dawkach śmiertelnych, podczas gdy dożylne podanie doksorubicyny i daunorubicyny prowadzi do wyraźnego uszkodzenia mięśnia sercowego nawet w dawkach niezagrażających życiu.

W większości badań przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* idarubicyna okazała się genotoksyczna. Stwierdzono także, że wywiera działanie toksyczne na narządy rozrodcze, a także działa embriotoksycznie i teratogennie u szczurów. Nie stwierdzono istotnego wpływu idarubicyny podawanej w dawce 0,2 mg/kg/dobę w okresie około- i poporodowym na matki lub potomstwo u szczurów. Podobnie jak antracykliny i inne leki cytotoksyczne, idarubicyna podawana dożylnie okazała się rakotwórcza u szczurów. Badanie tolerancji miejscowej przeprowadzone na psach wykazało, że wyznaczynienie produktu leczniczego powoduje martwicę tkanek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Kwas solny stężony
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać przedłużonego kontaktu z jakimkolwiek roztworem o zasadowym pH, ponieważ może to prowadzić do degradacji leku. Nie należy mieszać chlorowodorku idarubicyny z heparyną, ponieważ może powstać osad.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

- 1 fiolka zawierająca 5 ml roztworu do wstrzykiwań
- 1 fiolka zawierająca 10 ml roztworu do wstrzykiwań
- 1 fiolka zawierająca 20 ml roztworu do wstrzykiwań

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Idarubicin Accord może być podawany wyłącznie dożylnie, za pomocą przewodu infuzyjnego, w swobodnie płynącym wlewie dożylnym 0,9% roztworu chlorku sodu, w ciągu 5-10 minut.

Metoda ta minimalizuje ryzyko zakrzepicy lub wynaczynienia okołonaczyniowego, które mogą prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej i martwicy tkanek. Wstrzyknięcie do małych żył lub wielokrotne wstrzyknięcia do tego samego naczynia mogą spowodować stwardnienie żyły.

Ze względu na toksyczne właściwości tej substancji, należy stosować się do następujących zaleceń dotyczących ochrony:

- Personel musi być przeszkolony w zakresie prawidłowej techniki postępowania z produktem.
- Kobiety w ciąży należy wyłączyć z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel przygotowujący lek musi nosić odzież ochronną: okulary ochronne, fartuchy, jednorazowe rękawiczki i maski ochronne.
- Powierzchnia robocza powinna być zabezpieczona chłonnym podkładem z folią po jednej stronie.
- Wszystkie przedmioty użyte do podania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, należy umieścić w pojemnikach na produkty wysokiego ryzyka przeznaczone do spalania w wysokich temperaturach.

Rozlany roztwór należy polać rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (1% chlor), a następnie wodą.

Wszelkie materiały użyte do czyszczenia należy zutylizować w sposób opisany wyżej.

W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami należy je natychmiast dokładnie przemyć wodą lub wodą z mydłem lub roztworem kwaśnego węgla sodu; może być konieczna pomoc lekarska. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały użyte do sporządzenia, rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi, dotyczącymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi oraz zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi usuwania odpadów niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg/5ml: 23990

10 mg/10 ml: 23991

20 mg/20 ml: 23392

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18.05.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO