

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Idarubicine Accord 5 mg, oplossing voor injectie
Idarubicine Accord 10 mg, oplossing voor injectie
Idarubicine Accord 20 mg, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml injectieflacon bevat 5 mg idarubicinehydrochloride.
Elke 10 ml injectieflacon bevat 10 mg idarubicinehydrochloride.
Elke 20 ml injectieflacon bevat 20 mg idarubicinehydrochloride.

Elke ml oplossing bevat 1 mg idarubicinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere oranje-rode oplossing, vrij van zichtbare gesuspendeerde deeltjes.
pH: 3-4,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cytotoxisch en antimitotisch middel.

Volwassenen:

- Voor de behandeling van acute myeloïde leukemie (AML), om remissie te induceren bij onbehandelde patiënten of om remissie te induceren bij recidief of refractaire patiënten.
- Voor de tweedelijnsbehandeling van recidief acute lymfatische leukemie (ALL).

Kinderen:

- Voor de eerstelijnsbehandeling van acute myeloïde leukemie (AML) in combinatie met cytarabine, om remissie te induceren.
- Voor de tweedelijnsbehandeling van recidief acute lymfatische leukemie (ALL).

Idarubicine Accord mag worden gebruikt in chemotherapiecombinaties met andere cytotoxische middelen (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering wordt doorgaans berekend op grond van het lichaamsoppervlak (mg/m²).
Voor intraveneus gebruik.

Acute myeloïde leukemie (AML)

Volwassenen: Bij AML wordt een dosering aanbevolen van 12 mg/m² i.v. per dag gedurende 3 dagen in combinatie met cytarabine. Een ander doseringsschema dat bij AML kan worden gebruikt, zowel als monotherapie als in combinatie, is 8 mg/m² i.v. per dag gedurende 5 dagen.

Kinderen: het aanbevolen doseringsbereik is 10-12 mg/ m² i.v. per dag gedurende 3 dagen in combinatie met cytarabine.

Acute lymfatische leukemie (ALL)

Volwassenen: Als monotherapie bedraagt de aanbevolen dosering 12 mg/m² i.v. per dag gedurende 3 dagen.

Kinderen: Als monotherapie bedraagt de aanbevolen dosering 10 mg/m² i.v. gedurende 3 dagen.

NB: Dit zijn slechts algemene richtlijnen. Raadpleeg de individuele protocollen voor de precieze doseringen.

Bij al deze doseringsschema's moet rekening worden gehouden met de hematologische status van de patiënt en de dosering van andere cytotoxische middelen bij combinatietherapie.

Wijze van toediening

Voorzichtigheid is geboden bij de intraveneuze toediening van idarubicine. Het wordt aanbevolen om idarubicine gedurende 5 tot 10 minuten toe te dienen via de lijn van een vrijlopende intraveneuze infusie van 0,9% natriumchloride. Deze techniek beperkt het gevaar voor trombose of periveneuze extravasatie wat kan leiden tot ernstige cellulitis, blaarvorming en weefselnecrose. Een bolusinjectie wordt niet aanbevolen vanwege de kans op extravasatie, die zelfs kan optreden als er bij naaldaspiratie voldoende bloed terug gespoten wordt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor andere anthracyclinen of antraceendionen
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Ernstige cardiomyopathie
- Recent doorgemaakt myocardinfarct
- Ernstige aritmieën
- Aanhoudende beenmergdepressie
- Eerdere behandeling met maximale cumulatieve doses idarubicine en/of andere anthracyclinen en antraceendionen (zie rubriek 4.4)
- Borstvoeding moet gestaakt worden tijdens de behandeling met dit middel (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Idarubicine mag slechts gebruikt worden onder toezicht van artsen met ervaring met cytotoxische chemotherapie. Dit garandeert een onmiddellijke en doeltreffende behandeling van ernstige complicaties van de ziekte en/of de behandeling (bijv. bloeding, ernstige infecties).

Patiënten dienen eerst te herstellen van acute toxiciteit van eerdere cytotoxische behandelingen (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie en algemene infecties) alvorens de behandeling met idarubicine wordt gestart.

Hartfunctie

Cardiotoxiciteit is een bekende risicofactor van antracyclinen die zich kan manifesteren als vroege (d.w.z. acute) of late (d.w.z. vertraagde) toxiciteit.

Vroege (acute) toxiciteit

De vroege cardiotoxiciteit van idarubicine bestaat voornamelijk uit sinustachycardie en/of afwijkingen in het elektrocardiogram (ECG) zoals niet-specifieke veranderingen in de ST-T-golf. Tachyaritmieën, waaronder vroegtijdige ventrikelcontracties en ventrikeltachycardie, bradycardie, atrioventriculair blok en bundeltakblok zijn gemeld. Deze effecten voorspellen doorgaans niet de ontwikkeling van erop volgende vertraagde cardiotoxiciteit, zijn zelden van klinische betekenis en vormen in het algemeen geen reden om de behandeling met idarubicine te stoppen.

Late (vertraagde) toxiciteit

Vertraagde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich doorgaans in een laat stadium van de behandeling of binnen 2-3 maanden na beëindiging van de behandeling, maar latere gebeurtenissen, verscheidene maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling, zijn ook gemeld. Vertraagde cardiomyopathie uit zich door een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) en/of tekenen en symptomen van congestief hartfalen zoals dyspneu, longoedeem, afhankelijk oedeem, cardiomegalie en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Subacute effecten zoals pericarditis/myocarditis zijn ook gemeld. Levensbedreigend congestief hartfalen is de meest ernstige vorm van anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie en is de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel.

Cumulatieve dosislimieten voor intraveneus of oraal idarubicine zijn niet bepaald. Idarubicine-gerelateerde cardiomyopathie werd echter gemeld bij 5% van de patiënten die intraveneus cumulatieve doses van 150 tot 290 mg/m² kregen. Beschikbare gegevens van patiënten die behandeld waren met cumulatieve doses tot 400 mg/m² oraal, wijzen op een kleine kans op cardiotoxiciteit.

De hartfunctie moet worden bepaald vóór de start van de behandeling met idarubicine en moet tijdens de therapie worden bewaakt om het risico van ernstige hartinsufficiëntie te minimaliseren. Het risico kan worden verkleind door regelmatige bewaking van de LVEF tijdens de behandeling, waarbij de behandeling met idarubicine bij de eerste tekenen van verminderde hartfunctie onmiddellijk wordt stopgezet. Geschikte kwantitatieve methoden voor het herhaald beoordelen van de hartfunctie (beoordeling van de LVEF) zijn hartscintigrafie (MUGA-scan) of echocardiografie (ECHO). Een beoordeling van het hart door middel van een ECG met een MUGA-scan of een ECHO wordt aanbevolen bij aanvang van de behandeling, vooral bij patiënten met risicofactoren van een verhoogde cardiotoxiciteit.

Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van de LVEF dienen voornamelijk te worden uitgevoerd, met name bij hogere, cumulatieve antracyclinedoses. Dezelfde techniek die voor deze bepaling wordt gebruikt, moet tijdens de follow-up worden gehandhaafd.

Risicofactoren voor cardiotoxiciteit omvatten actieve of sluimerende hartaandoening, gelijktijdige of eerdere radiotherapiebehandeling van het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere behandeling met andere antracyclinen of antraceendionen en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hartcontractiliteit kunnen onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. trastuzumab). Antracyclinen, waaronder idarubicine, mogen niet in combinatie met andere cardiotoxische stoffen worden toegediend, tenzij de hartfunctie van de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.5). Patiënten die antracyclinen krijgen nadat de behandeling met andere cardiotoxische middelen is stopgezet, vooral wanneer die middelen een lange halfwaardetijd hebben, zoals trastuzumab, kunnen een verhoogd risico op de ontwikkeling van cardiotoxiciteit hebben. De halfwaardetijd van trastuzumab is ongeveer 28-38 dagen en kan wel 27 weken in de circulatie blijven. Daarom moeten artsen antracycline-gebaseerde therapie vermijden, indien mogelijk, tot 27 weken na het stoppen van trastuzumab. Indien antracyclinen eerder gebruikt worden, wordt zorgvuldige controle van de hartfunctie aanbevolen.

De hartfunctie dient bijzonder nauwgezet onder controle gehouden te worden bij risicopatiënten of patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen. Cardiotoxiciteit met idarubicine kan echter optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht de aanwezigheid van cardiorisicofactoren.

Bij kinderen en zuigelingen blijkt een grotere gevoeligheid te bestaan voor antracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit, en de hartfunctie dient daarom langdurig periodiek gecontroleerd te worden.

Waarschijnlijk is de toxiciteit van idarubicine en andere antracyclinen of antraceendionen additief.

Hematologische toxiciteit

Idarubicine is een krachtige beenmergsuppressor. Ernstige myelosuppressie zal dan ook bij alle patiënten bij therapeutische doses van dit geneesmiddel optreden.

Hematologische profielen dienen vóór en tijdens elke behandelingscyclus met idarubicine te worden bepaald, waaronder een differentiële telling van de witte bloedcellen (WBC).

De hematologische toxiciteit van idarubicine manifesteert zich voornamelijk als een dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) en is de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van dit geneesmiddel.

Leukopenie en neutropenie zijn over het algemeen ernstig; trombocytopenie en anemie kunnen ook optreden. Tellingen van neutrofielen en bloedplaatjes bereiken doorgaans hun laagste punt 10 tot 14 dagen na toediening van het geneesmiddel; de celtellingen keren echter meestal tijdens de derde week terug naar normale waarden. Sterfgevallen ten gevolge van infecties en/of bloedingen zijn gerapporteerd bij patiënten gedurende periodes van ernstige myelosuppressie.

De klinische manifestaties van ernstige beenmergsuppressie zijn onder andere koorts, infecties, sepsis/bloedvergiftiging, septische shock, bloedingen, weefselhypoxie of de dood. Als febriele neutropenie optreedt, wordt behandeling met een intraveneus antibioticum aanbevolen.

Secundaire leukemie

Secundaire leukemie, met of zonder een preleukemische fase, werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met anthracyclinen, waaronder idarubicine. Secundaire leukemie komt meer voor wanneer dergelijke geneesmiddelen worden gegeven in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische middelen, wanneer patiënten intensief zijn voorbehandeld met cytotoxische geneesmiddelen of wanneer de antracyclinedoses zijn toegenomen. Dergelijke vormen van leukemie kunnen een latentieperiode van 1 tot 3 jaar hebben.

Gastro-intestinaal

Idarubicine is emetogeen. Mucositis (voornamelijk stomatitis, minder vaak oesofagitis) treedt doorgaans kort na het begin van de behandeling op en kan, indien ernstig, in enkele dagen leiden tot ontwikkeling van ulceraties van de mucosa. De meeste patiënten herstellen van deze bijwerking in de derde week van de behandeling.

Soms zijn episodes van ernstige gastrointestinale voorvallen (zoals perforatie of bloeding) waargenomen bij patiënten die oraal idarubicine kregen, en die acute leukemie of een voorgeschiedenis van andere pathologieën hadden, of die geneesmiddelen hadden kregen waarvan bekend is dat ze tot gastrointestinale complicaties leiden. Bij patiënten met een actieve gastrointestinale ziekte en een verhoogde kans op bloeding en/of perforatie moet de arts de voordelen van een behandeling met oraal idarubicine af wegen tegen het risico.

Lever- en nierfunctie

Aangezien lever- en/of nierinsufficiëntie de distributie van idarubicine kunnen beïnvloeden, moet de functie van de lever en de nieren met de gebruikelijke laboratoriumtesten (met bilirubine- en creatinineserumconcentratie als indicatoren) vóór en tijdens de behandeling worden geëvalueerd. In een aantal fase III klinische studies was de behandeling gecontra-indiceerd als de bilirubine- en/of de creatinineserumconcentraties hoger dan 2,0 mg/dl waren. Met andere antracyclinen wordt de dosis doorgaans met 50% verminderd als de bilirubineconcentraties tussen de 1,2 en 2,0 mg/dl liggen.

Effecten op de injectieplaats

Een injectie in een klein bloedvat of herhaalde injecties in hetzelfde bloedvat kunnen flebosclerose veroorzaken. Het risico van flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats kan geminimaliseerd worden door de aanbevolen toedieningswijze te volgen.

Extravasatie

Extravasatie van idarubicine tijdens intraveneuze injectie kan lokaal pijn, ernstige weefselbeschadigingen (blaarvorming, ernstige cellulitis) en necrose veroorzaken. Indien zich tijdens de intraveuze toediening van

idarubicine tekenen of symptomen van extravasatie voordoen, moet het geneesmiddelinfuus onmiddellijk worden stopgezet.

Indien extravasatie optreedt, kan dexrazoxan gebruikt worden om weefselbeschadiging te voorkomen of te verminderen.

Tumorlysesyndroom

Idarubicine kan hyperuricemie induceren ten gevolge van het omvangrijke purine katabolisme, wat gepaard gaat met de snelle geneesmiddelgeïnduceerde lyse van neoplastische cellen (tumorlysesyndroom). Bloedspiegels van urinezuur, kalium, calcium, fosfaat en creatinine moeten na initiële behandeling gecontroleerd worden. Potentiële complicaties van tumorlysesyndroom kunnen worden geminimaliseerd door hydratatie, urine-alkalinisatie en profylactische behandeling met allopurinol ter voorkoming van hyperuricemie.

Immunosuppressieve effecten/verhoogde vatbaarheid voor infecties

Toediening van levende of levend-verzwakte vaccins (zoals het gele-koortsvaccin) aan door chemotherapeutica, waaronder idarubicine, immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die idarubicine krijgen. Gedood of geïnactiveerd vaccin mag worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Voortplantingsstelsel

Mannen die met idarubicinehydrochloride behandeld worden, wordt geadviseerd om anticonceptieve maatregelen te treffen tijdens de behandeling en, indien van toepassing en beschikbaar, advies in te winnen over de mogelijkheid om sperma te conserveren vanwege de kans op het ontstaan van irreversibele infertiliteit als gevolg van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Overige

Net zoals bij andere cytotoxische middelen het geval is, zijn tijdens het gebruik van idarubicine af en toe tromboflebitis en trombo-embolische verschijnselen, waaronder longembolie, gemeld.

Het geneesmiddel kan gedurende 1 tot 2 dagen na toediening een rode verkleuring van de urine veroorzaken en patiënten moeten hierover geïnformeerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Idarubicine is een krachtig myelosuppressief middel en combinaties met andere chemotherapeutische middelen, waaronder middelen met een gelijksoortige activiteit, kunnen naar verwachting dan ook leiden tot additieve myelosuppressieve effecten (zie rubriek 4.4). Zowel het gebruik van idarubicine in een combinatie van chemotherapie met andere mogelijk cardiotoxische geneesmiddelen, als het gelijktijdig gebruik van andere cardioactieve middelen (bijv. calciumkanaalblockers), vereist controle van de hartfunctie gedurende de gehele behandeling.

Veranderingen in de lever- of nierfunctie die veroorzaakt worden door gelijktijdige therapieën kunnen het metabolisme, de farmacokinetiek en de therapeutische werkzaamheid en/of toxiciteit van idarubicine beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Een additief myelosuppressief effect kan optreden wanneer tegelijkertijd of binnen 2-3 weken vóór de behandeling met idarubicine radiotherapie wordt gegeven.

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik

Levend verzwakte vaccins: risico op een mogelijk fatale, systemische ziekte. Het risico is verhoogd bij patiënten die reeds immunogecompromitteerd zijn door hun onderliggende ziekte.

Een geïnactiveerd vaccin moet worden gebruikt indien beschikbaar (poliomyelitis).

Bij combinatie van orale anticoagulantia en antikanker chemotherapie wordt een verhoogde frequentie van controle op INR (International Normalised Ratio) aanbevolen, omdat het risico op een interactie niet uitgesloten kan worden.

Ciclosporine A: De gelijktijdige toediening van ciclosporine A als een enkelvoudige chemosensibilisator bij patiënten met acute leukemie verhoogde de AUC van idarubicine (1,78 maal) en de AUC van idarubicinol (2,46 maal) significant. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

In sommige patiënten kan een doseringaanpassing nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De embryotoxische potentie van idarubicine is zowel in *in vitro*- als *in vivo*-studies aangetoond. Er zijn echter geen toereikende en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden geadviseerd niet zwanger te raken en adequate contraceptieve maatregelen te nemen tijdens de behandeling. Idarubicine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus. De patiënt moet worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus. Patiënten met een kinderwens na voltooiing van de behandeling moet geadviseerd worden om, indien van toepassing en beschikbaar, erfelijkheidsadvies in te winnen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of idarubicine of de metabolieten ervan in de moedermelk van de mens worden uitgescheiden. Moeders moeten geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met idarubicinehydrochloride.

Vruchtbaarheid

Idarubicine kan chromosomale schade veroorzaken bij menselijke spermatozoa. Daarom moeten mannen die behandeld worden met idarubicine tot 3 maanden na het staken van de behandeling effectieve contraceptieve maatregelen nemen (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het effect van idarubicine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch onderzocht.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is ingedeeld volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Zeer vaak: Infecties

Soms: Sepsis, septikemie

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Soms: Secundaire leukemieën (acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Anemie, ernstige leukopenie en neutropenie, trombocytopenie

Niet bekend: Pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Anafylaxie

Endocriene aandoeningen

Zeer vaak: Anorexie

Soms: Uitdroging

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperuricemie

Niet bekend: Tumorlyssyndroom

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Cerebrale hemorrhagie

Hartaandoeningen

Vaak: Bradycardie, sinustachycardie, tachyritmie, asymptomatische reductie van de linkerventriekjectiefractie, congestief hartfalen, cardiomyopathieën (zie rubriek 4.4 voor bijbehorende tekenen en symptomen)

Soms: ECG-afwijkingen (bijv. niet-specifieke ST-segmentveranderingen), myocardinfarct

Zeer zelden: Pericarditis, myocarditis, atrioventriculair- en bundeltakblok

Bloedvataandoeningen

Vaak: Bloedingen, lokale flebitis, tromboflebitis

Soms: Shock

Zeer zelden: Trombo-embolie, plotselinge roodheid van gezicht en hals

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid, braken, mucositis/stomatitis, diarree, maagpijn of branderig gevoel

Vaak: Gastro-intestinale bloeding, buikpijn

Soms: Oesofagitis, colitis (waaronder ernstige enterocolitis/neutropene enterocolitis met perforatie)

Zeer zelden: Maagerosies of -ulceraties

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Leverenzymen en bilirubine verhoogd

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Alopecia

Vaak: Huiduitslag, jeuk, overgevoeligheid door bestraling van de huid (radiatie-recallreactie)

Soms: Hyperpigmentatie van de huid en nagels, urticaria, cellulitis (mogelijk ernstig), weefselnecrose

Zeer zelden: Erytheem van de handen en voeten

Niet bekend: Lokale reactie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Rode verkleuring van de urine gedurende 1-2 dagen na de behandeling

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Koorts, hoofdpijn, rillingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematopoëtisch systeem

Onmiskenbare myelosuppressie is de meest ernstige bijwerking van de behandeling met idarubicine. Dit is echter noodzakelijk voor de eradicatie van de leukemische cellen (zie rubriek 4.4).

Cardiotoxiciteit

Levensbedreigend congestief hartfalen is de ernstigste vorm van door antracyclines geïnduceerde cardiomyopathie en geeft de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel aan (zie rubriek 4.4).

Gastro-intestinaal

Stomatitis en in ernstige gevallen ulceratie van de mucosa, dehydratie veroorzaakt door ernstig braken en diarree, risico op perforatie van de darm etc.

Toedieningsplaats

Flebitis/thromboflebitis en preventieve maatregelen besproken in rubriek 4.2; onbedoelde periveneuze infiltraten kunnen pijn, ernstige cellulitis en weefselnecrose veroorzaken.

Andere bijwerkingen: hyperuricemie

Preventie van symptomen door hydratatie, het alkalisch maken van de urine en profylaxe met allopurinol, kunnen de potentiële complicaties van het tumorlysisyndroom minimaliseren.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen kunnen dezelfde bijwerkingen optreden als bij volwassenen. Kinderen zijn wel gevoeliger voor antracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zeer hoge doses idarubicine zullen waarschijnlijk binnen 24 uur acute myocardiale toxiciteit en binnen 1 tot 2 weken ernstige myelosuppressie veroorzaken.

Laat optredende hartdecompensatie werd tot verschillende maanden na overdosering met antracyclinen gemeld.

Patiënten die oraal idarubicine krijgen moeten gecontroleerd worden op mogelijke gastrointestinale bloeding en ernstige mucosale schade.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytotoxische antibiotica; antracyclinen en verwante middelen. ATC-code: L01DB06

Idarubicine is een antracycline die intercaleert tussen de DNA-strengen, interfereert met het enzym topoisomerase II en remt de synthese van nucleïnezuren. Door de wijziging in positie 4 van de antracyclinestructuur heeft deze stof een hoge lipofiliteit waardoor de cellulaire opname sneller is in vergelijking met doxorubicine en daunorubicine. Er is aangetoond dat idarubicine een sterkere werking heeft dan daunorubicine en dat het werkzaam is tegen leukemie en lymfomen bij muizen, zowel bij intraveneuze als bij orale toediening. *In vitro*-studies met antracyclineresistente cellen van mensen en muizen wijzen op een lagere graad van kruisresistentie met idarubicine dan met doxorubicine en daunorubicine.

Cardiotoxiciteitsstudies bij dieren hebben aangetoond dat idarubicine een betere therapeutische index heeft dan doxorubicine en daunorubicine. De voornaamste metabooliet, idarubicinol, blijkt *in vitro* en *in vivo* in experimentele modellen een antitumoractiviteit te vertonen. Bij de rat is toediening van idarubicinol in dezelfde dosis als het moederproduct duidelijk minder cardiotoxisch dan idarubicine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij volwassenen werd idarubicine na een orale toediening van 10 tot en met 60 mg/m² snel opgenomen, waarbij binnen 1 tot 4 uur na de dosering een maximale plasmaconcentratie van 4-12,65 ng/ml werd bereikt. De terminale halfwaardetijd was 12,7 ± 6,0 uur (gemiddelde ± SD). Na intraveneuze toediening van idarubicine bij volwassenen was de terminale halfwaardetijd 13,9 ± 5,9 uur, wat vergelijkbaar is met de halfwaardetijd die werd waargenomen na orale toediening.

Na intraveneuze toediening wordt idarubicine uitgebreid gemetaboliseerd tot een actieve metabooliet, idarubicinol, die langzaam geëlimineerd wordt met een plasmahalfwaardetijd tussen 41 en 69 uur. Idarubicine wordt via de gal en de urine uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van idarubicinol.

Studies naar cellulaire geneesmiddelconcentraties (in kernhoudende beenmergcellen en bloedcellen) bij leukemiepatiënten hebben aangetoond dat piekconcentraties van idarubicine in de cellen binnen enkele minuten na de injectie worden bereikt.

Concentraties van idarubicine en idarubicinol in kernhoudende bloed- en beenmergcellen zijn meer dan 100 maal hoger dan de plasmaconcentraties. De eliminatiesnelheden van idarubicine uit plasma en uit cellen waren vrijwel gelijk met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. De terminale halfwaardetijd van idarubicinol in cellen is ongeveer 72 uur.

Pediatrische patiënten

Bij farmacokinetische metingen bij 7 kinderen die idarubicine intraveneus kregen toegediend in doses variërend van 15 tot 40 mg/m² gedurende een behandeling van 3 dagen, werd een mediane halfwaardetijd van idarubicine van 8,5 uur waargenomen (spreiding: 3,6-26,4 uur). De hoeveelheid actieve metabooliet, idarubicinol, nam toe gedurende de 3 dagen van de behandeling, met een mediane halfwaardetijd van 43,7 uur (spreiding: 27,8-131 uur).

In een afzonderlijk onderzoek werden farmacokinetische metingen uitgevoerd bij 15 kinderen die idarubicine oraal kregen toegediend in doses variërend van 30 tot 50 mg/m² gedurende een behandeling van 3 dagen. De maximale plasmaconcentratie van idarubicine die werd gemeten, was 10,6 ng/ml (spreiding 2,7-16,7 ng/ml bij een dosis van 40 mg/m²). De mediane terminale halfwaardetijd van idarubicine was 9,2 uur (spreiding: 6,4-25,5 uur). Er werd een significante accumulatie van idarubicinol waargenomen tijdens de behandelingsperiode van 3 dagen. De waargenomen terminale halfwaardetijd van idarubicine na intraveneuze toediening was vergelijkbaar met de halfwaardetijd na orale toediening bij kinderen.

Aangezien de C_{max} van idarubicine na orale toediening bij kinderen en volwassenen vergelijkbaar is, lijken er geen verschillen in absorptiekinetiek bij volwassenen en kinderen te zijn.

Zowel na orale als na intraveneuze toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van idarubicine bij kinderen anders dan bij volwassenen:

De gerapporteerde waarden voor de totale lichaamsklaring van idarubicine van 30-107,9 l/uur/m² voor volwassenen zijn hoger dan de waarden van 18-33 l/uur/m² die voor pediatriese patiënten worden gemeld. Hoewel het distributievolume van idarubicine zowel bij volwassenen als bij kinderen zeer groot is, wat erop wijst dat een groot deel van het geneesmiddel aan weefsels wordt gebonden, kunnen de kortere eliminatiehalfwaardetijd en de lagere waarde voor de totale lichaamsklaring niet geheel worden verklaard door een kleiner schijnbaar distributievolume bij kinderen dan bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De LD50 (gemiddelde waarden) van idarubicine intraveneus toegediend is 4,4 mg/kg bij muizen, 2,9 mg/kg bij ratten en ongeveer 1,0 mg/kg bij honden. De belangrijkste doelorganen na een eenmalige dosering waren het hemolymfopoïetische systeem en, in het bijzonder bij honden, het maagdarmkanaal.

De toxische effecten na herhaalde intraveneuze toediening van idarubicine is bij honden en ratten onderzocht. De belangrijkste doelorganen na herhaalde doses van intraveneus toegediende idarubicine zijn het hemolymfopoïetische systeem, het maagdarmkanaal, de nieren, de lever en de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen.

Met betrekking tot het hart hebben subacute en cardiotoxiciteitsstudies aangetoond dat intraveneus toegediende idarubicine slechts licht tot matig cardiotoxisch was bij letale doseringen, in tegenstelling tot doxorubicine en daunorubicine die duidelijke myocardiële veranderingen kunnen veroorzaken, zelfs bij niet-letale doseringen.

Idarubicine is genotoxisch in de meeste *in vitro*- en *in vivo* -testen die gedaan zijn. Intraveneus toegediende idarubicine is toxisch voor de geslachtsorganen en embryotoxisch en teratogeen bij ratten. Er zijn geen effecten van betekenis waargenomen bij moeder en nakomelingen van muizen die intraveneus idarubicine kregen toegediend gedurende peri- en postnatale periodes tot 0,2 mg/kg/dag. Het is niet bekend of idarubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Intraveneus toegediende idarubicine is, net als andere antracyclinen en cytotoxische geneesmiddelen, carcinogeen bij ratten. Een studie naar de lokale veiligheid bij honden toonde aan dat extravasatie van het geneesmiddel weefselnecrose veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol,
Zoutzuurconcentraat,
Natriumhydroxide (om de pH aan te passen),
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Langdurig contact met alkalische pH-oplossingen moet vermeden worden, aangezien dit tot afbraak van het geneesmiddel kan leiden. Idarubicinehydrochloride mag niet met heparine worden gemengd omdat zich een neerslag kan vormen.
Dit geneesmiddel moet niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Na openen onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van kleurloos Type I glas met chloorbutylrubberen stop, verzegeld met een aluminium dop en oranje plastic flip-off dop.

1 injectieflacon met 5 ml oplossing voor injectie
1 injectieflacon met 10 ml oplossing voor injectie
1 injectieflacon met 20 ml oplossing voor injectie

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Idarubicine Accord oplossing mag alleen intraveneus, via de lijn van een vrijlopende intraveneuze infusie van 0,9% natriumchloride worden toegediend. Het infuus moet gedurende 5 tot 10 minuten worden toegediend.

Deze techniek beperkt het risico op trombose en periveneuze extravasatie wat kan leiden tot ernstige cellulitis en necrose. Na injectie in kleine bloedvaten of herhaalde injectie in dezelfde ader kan flebosclerose ontstaan.

Vanwege de toxiciteit van de stof worden de volgende aanbevelingen voor bescherming gegeven:

- Het personeel moet getraind zijn in de juiste techniek voor het reconstitueren van en het omgaan met het middel.
- Zwangere vrouwen moeten worden uitgesloten van het werken met dit geneesmiddel.
- Het personeel dat met dit middel werkt, moet beschermende kleding dragen: veiligheidsbril, overall, wegwerphandschoenen en gezichtsmaskers.
- Het werkvlak moet bedekt zijn met een absorberende onderlaag met een vloeistofdichte folie.
- Alle voorwerpen die voor de toediening of reiniging zijn gebruikt, inclusief handschoenen, moeten in speciale afvalzakken voor gevaarlijke stoffen worden gedaan en bij hoge temperatuur worden verbrand.

Gemorst of gelekt geneesmiddel moet worden behandeld met een verdunde oplossing van natriumhypochloriet (1% chloor) en dan met water.

Alle reinigingsmaterialen moeten daarna worden verwijderd zoals hierboven aangegeven.

Onbedoeld contact met de huid of ogen moet onmiddellijk worden behandeld door overvloedig spoelen met water, zeep en water of een natriumbicarbonaatoplossing, en het kan nodig zijn om medisch advies in te winnen. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Eventueel overgebleven geneesmiddel en alle materialen die zijn gebruikt voor de reconstitutie, verdunning en toediening ervan moeten worden vernietigd volgens de ziekenhuisprocedures voor cytotoxische middelen in navolging van de geldende wetten met betrekking tot verwijdering van gevaarlijk afval.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Idarubicine Accord 5 mg, oplossing voor injectie: RVG 119265

Idarubicine Accord 10 mg, oplossing voor injectie: RVG 119276

Idarubicine Accord 20 mg, oplossing voor injectie: RVG 119277

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 mei 2017

Datum van laatste verlenging: 9 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 28 oktober 2022