

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zavedos 10 mg Trockenstechampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rot-oranges Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
pH-Wert: 5,0 - 6,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Akute myeloische Leukämie (AML) = akute nicht lymphozytäre Leukämie (ANLL)

Idarubicinhydrochlorid ist als antimykotisches und zytotoxisches Agens zur Remissionsinduktion und bei über 60-Jährigen auch zur Konsolidierung bei akuten myeloischen Leukämien (AML/ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.

Idarubicinhydrochlorid wird zumeist in einer Kombinationschemotherapie, zusammen mit anderen zytotoxischen Substanzen, z. B. mit Cytarabin, angewendet.

Kinder und Jugendliche

Idarubicinhydrochlorid ist indiziert in Kombination mit Cytarabin als First-Line-Therapie zur Remissionsinduktion bei nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie (AML).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zavedos Trockenstechampullen sind ausschließlich für den intravenösen Gebrauch und nicht für die intrathekale Anwendung bestimmt.

Die Dosierung wird normalerweise auf Basis der Körperoberfläche berechnet.

Dosierung

Erwachsene

Für Erwachsene lautet das empfohlene Dosierungsschema 12 mg/m² Körperoberfläche i.v. täglich über 3 Tage in Kombination mit Cytarabin.

Bei einem anderen Dosierungsschema werden zur Behandlung der AML 8 mg/m² Körperoberfläche i.v. täglich, sowohl unter Verwendung der Einzelsubstanz als auch in Kombination, über 5 Tage verabreicht.

Alle Dosierungsschemata sollten jedoch den hämatologischen Status des Patienten und, bei Anwendung in Kombination, die Dosierungen der anderen zytotoxischen Substanzen berücksichtigen.

Eine kumulative Dosis von 120 mg/m² Körperoberfläche Idarubicinhydrochlorid sollte nicht überschritten werden.

Mit der Verabreichung des zweiten Zyklus sollte bei Patienten, welche eine schwere Mukositis entwickeln, bis zum Abklingen dieser Toxizität gewartet werden. Außerdem wird eine Dosisreduktion von 25 % empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kombinationstherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

Bei Kindern und Jugendlichen mit AML beträgt der empfohlene Dosisbereich für Idarubicinhydrochlorid in Kombination mit Cytarabin 10 - 12 mg/m² Körperoberfläche täglich für 3 Tage mittels langsamer i.v. Injektion.

ANMERKUNG: Es handelt sich dabei um generelle Richtlinien. Für die Wahl der genauen Dosierung sind die spezifischen Protokolle zu beachten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Da mit dem Patientenalter, bedingt durch eine höhere Rate an Komorbidität, eingeschränkte hämatopoetische Reserve und erhöhte Vulnerabilität der Organe und andere Faktoren, die Behandlungsrisiken deutlich zunehmen, sollte Zavedos bei Patienten über 65 Jahren mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei leichten und mäßigen Funktionsstörungen der Leber und/oder der Nieren ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen (siehe dazu Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen darf Zavedos nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zavedos darf nur auf intravenösem Wege appliziert werden.

Die Durchstechflasche ist nur für eine einmalige Entnahme konzipiert. Restmengen verwerfen.

Zur Rekonstitution wird der Inhalt der 10 mg Trockenstechampulle durch sterile Zugabe von 10 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Der gelöste Inhalt muss mit steriler Spritze und Nadel entnommen werden. Die Verabreichung der Arzneimittellösung erfolgt als langsame Bolusinjektion im Rahmen einer Kurzzeitinfusion (physiologische Kochsalzlösung).

Zunächst wird die korrekte Lage der Infusionsnadel durch die Gabe von ca. 5 ml physiologischer Kochsalzlösung überprüft. Anschließend wird die Idarubicinhydrochloridlösung langsam (innerhalb von 5 - 10 Minuten) in den Schlauch der angelegten Infusion gespritzt, nachdem dieser oberhalb der Zulaufstelle abgeklemmt worden ist. Durch diese Maßnahme wird ein mögliches Zurückfließen der Idarubicinhydrochloridlösung vermieden. Nach erfolgter Applikation wird die Schlauchklemme entfernt, und es wird mit dem Rest der Infusionslösung gespült.

Diese Technik verringert das Risiko von Thrombophlebitiden oder perivenösen Paravasationen, welche zu Nekrosen führen können.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Anthracycline oder Anthrachinone sowie gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenfunktionsstörung
- schwere Leberfunktionsstörung
- floride Infektionen
- schwere Kardiomyopathie
- akut entzündliche Myokarderkrankung
- schwere myokardiale Insuffizienz (NYHA Stadium IV)
- akuter Myokardinfarkt und abgelaufener Myokardinfarkt, der zu Herzinsuffizienz NYHA Stadium III oder IV geführt hat
- schwere Arrhythmien
- bestehende Knochenmarkssuppression
- vorhergehende Behandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Idarubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthracyclinen oder Anthrachinonen (siehe Abschnitt 4.4)
- hämorrhagische Diathese
- Stomatitis
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Zavedos sollte nur von Ärzten angewandt werden, die Erfahrung mit zytotoxischer Chemotherapie haben. Damit wird sichergestellt, dass im Falle von schwerwiegenden Komplikationen der Krankheit oder der Behandlung (z. B. Blutung, Infektionen) eine sofortige und wirksame Behandlung eingeleitet werden kann.

Die Patienten sollten sich von den akuten Toxizitäten einer vorhergehenden zytotoxischen Therapie (z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholt haben, bevor eine Behandlung mit Idarubicinhydrochlorid begonnen wird.

Entsprechende Maßnahmen müssen getroffen werden, um etwaige systemische Infektionen vor Therapiebeginn zu kontrollieren.

Herzfunktion

Eine Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Behandlung mit Idarubicinhydrochlorid, das sich mit frühzeitigen (d. h. akuten) oder verspäteten (d. h. verzögerten) Ereignissen äußern kann.

Frühzeitige (d. h. akute) Ereignisse: Die akute Kardiotoxizität von Idarubicin besteht hauptsächlich aus Sinustachykardie und/oder EKG-Anomalien wie etwa nicht-spezifische ST-T-Veränderungen. Über Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und ventrikulärer Tachykardie, Bradykardie sowie AV-Block und Schenkelblock wurde ebenfalls berichtet. Diese Effekte lassen unter normalen Umständen nicht auf die spätere Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität schließen, sind nur selten von klinischer Relevanz und sind generell kein Grund für einen Abbruch der Therapie mit Idarubicin.

Späte (d. h. verzögerte) Ereignisse: Eine verzögerte Kardiotoxizität tritt üblicherweise spät im Verlauf der Therapie oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Therapieende auf, es wurden aber auch spätere Ereignisse – einige Monate oder Jahre nach Abschluss der Therapie – beschrieben. Zu den Manifestationen einer verzögerten Kardiomyopathie zählen reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) und/oder Zeichen und Symptome einer dekompenzierten Herzinsuffizienz wie etwa Dyspnoe, Lungenödem, abhängige Ödeme, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Gallopprhythmus. Subakute Wirkungen wie Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls beschrieben. Eine

lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthracyclin-bedingten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität von Idarubicinhydrochlorid dar.

Kumulative Dosislimits für intravenöses oder orales Idarubicinhydrochlorid wurden noch nicht definiert. Allerdings wurde über eine Idarubicin-bedingte Kardiomyopathie bei 5 % der Patienten berichtet, die kumulative intravenöse Dosen von 150 bis 290 mg/m² erhielten. Die verfügbaren Daten für mit oralem Idarubicinhydrochlorid in kumulativen Dosen von bis zu 400 mg/m² behandelten Patienten lassen eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Kardiotoxizität vermuten.

Die Herzfunktion des Patienten muss vor der Behandlung überprüft und für die gesamte Dauer der Behandlung überwacht werden, um das Risiko für das Auftreten einer schweren kardialen Beeinträchtigung auf ein Minimum zu beschränken. Dieses Risiko kann durch regelmäßige Überwachung der LVEF während der Behandlung reduziert werden, wobei Idarubicin bei den ersten Zeichen einer beeinträchtigten Herzfunktion sofort abzusetzen ist. Entsprechende quantitative Methoden für regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion (LVEF-Bestimmung) sind Multiple Gated Acquisition (MUGA) Scan oder Echokardiographie (ECHO). Eine Kontrolle der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit einem EKG und einem MUGA Scan oder einem ECHO wird empfohlen, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität. Wiederholte Kontrollen der LVEF mittels MUGA oder ECHO sollten während der gesamten Behandlung durchgeführt werden, vor allem bei höheren, kumulativen Dosen von Anthracyclinen. Es sollte immer die gleiche Methode zur Kontrolle eingesetzt werden.

Zu den Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität zählen eine aktive oder latente Herz-Kreislauf-Erkrankung, eine vorhergehende oder begleitende Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich, eine vorangegangene Therapie mit Anthracyclinen oder Anthrachinonen und eine Begleittherapie mit anderen Substanzen, die die Kontraktilität des Herzens unterdrücken können oder mit kardiotoxischen Substanzen (z. B. Trastuzumab). Anthracycline einschließlich Idarubicin sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxisch wirkenden Substanzen angewendet werden, sofern die Herzfunktion des Patienten nicht engmaschig überwacht wird. Bei Patienten, die nach dem Absetzen anderer kardiotoxischer Substanzen, vor allem solchen mit einer langen Halbwertszeit wie etwa Trastuzumab, eine Behandlung mit Anthracyclinen erhalten, könnte auch ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität bestehen. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Kreislauf verbleiben. Ärzte sollten daher nach Möglichkeit eine auf Anthracyclinen basierende Therapie für bis zu 7 Monate nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Herzfunktion der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Die Herzfunktion muss bei Patienten mit hohen kumulativen Dosen sowie bei Patienten mit Risikofaktoren besonders streng überwacht werden. Eine Kardiotoxizität mit Idarubicin kann allerdings auch bei niedrigeren kumulativen Dosen mit oder ohne Vorliegen von kardialen Risikofaktoren auftreten.

Bei Kleinkindern und Kindern dürfte eine stärkere Empfindlichkeit für eine Anthracyclin-bedingte kardiale Toxizität bestehen, und es ist daher eine periodische Langzeitüberwachung der Herzfunktion durchzuführen.

Hämatologische Toxizität

Idarubicin ist ein potenter Hemmer des Knochenmarks. Daher führt das Verabreichen dieses Arzneimittels in therapeutischen Dosen bei allen Patienten zu einer ausgeprägten Myelosuppression. Eine hämatologische Kontrolle inklusive Differentialblutbild ist daher vor und während jedem Therapiezyklus mit Idarubicin erforderlich.

Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorwiegende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Idarubicin und die häufigste akute, dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels.

Leukopenie und Neutropenie sind normalerweise schwer; Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Neutrophile und Blutplättchen erreichen ihren niedrigsten Wert (Nadir) zumeist 10 bis 14 Tage nach der Verabreichung; die Zellzahlen gehen allerdings während der dritten Woche wieder auf Normalwerte zurück. In der Phase schwerer Myelosuppression wurden Todesfälle aufgrund von

Infektionen und/oder Blutungen berichtet. Zu den klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression zählen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Blutungen, Gewebehypoxie oder Tod. Beim Auftreten einer febrilen Neutropenie wird die Anwendung eines intravenösen Antibiotikums empfohlen.

Die Möglichkeit einer raschen und wirkungsvollen Behandlung schwerer hämorrhagischer Zustände und/oder einer schweren Infektion muss gegeben sein.

Sekundäre Leukämie

Eine sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde bei mit Anthracyclinen, einschließlich Idarubicin, behandelten Patienten beschrieben. Eine sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn solche Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Therapien verabreicht werden, wenn Patienten eine massive Vorbehandlung mit Zytotoxika erhalten haben oder wenn die Dosierungen von Anthracyclinen erhöht wurden. Solche Leukämien haben eine Latenzphase von 1 bis 3 Jahren.

Verdauungstrakt

Idarubicin kann Erbrechen verursachen. Eine Mukositis (vor allem Stomatitis, weniger häufig Ösophagitis) tritt im Allgemeinen frühzeitig nach der Verabreichung von Idarubicin auf und kann in schwerer Verlaufsform innerhalb weniger Tage zu Schleimhautulzerationen fortschreiten. In den meisten Fällen erholen sich die Patienten von dieser Nebenwirkung bis zur 3. Therapiewoche.

Leber- und Nierenfunktion

Da eine Störung der Leber- und/oder der Nierenfunktion die Disposition von Idarubicin beeinflussen kann, sollten Leber- und Nierenfunktion mit den üblichen klinischen Laboruntersuchungen (unter Verwendung von Serumbilirubin und Serumkreatinin als Indikatoren) vor und während der Behandlung überprüft werden. Bei einer Anzahl von klinischen Phase III - Studien war eine Behandlung kontraindiziert, wenn die Serumspiegel von Bilirubin und/oder Kreatinin 2 mg/dl überschritten. Bei anderen Anthracyclinen erfolgt im Allgemeinen eine 50 %ige Dosisreduktion, wenn die Werte für Bilirubin zwischen 1,2 und 2,0 mg/dl liegen.

Wirkungen an der Injektionsstelle

Eine Injektion in eine kleine Vene oder eine wiederholte Injektion in die gleiche Vene können zu einer Phlebosklerose führen. Bei Beachtung der Empfehlungen zur Verabreichung kann das Risiko für eine Phlebitis/Thrombophlebitis auf ein Mindestmaß beschränkt werden.

Paravasation

Eine Paravasation von Idarubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen (brennend, stechend), schwere Gewebeläsionen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Bei Zeichen oder Symptomen einer Paravasation während der intravenösen Verabreichung von Idarubicin soll die Infusion sofort abgebrochen werden.

Über den noch liegenden i.v. Zugang kann mit einer 5 ml Spritze versucht werden Paravasat zu aspirieren. Danach soll die Nadel entfernt werden, und DMSO (Dimethylsulfoxid) 99 % alle 3 - 4 h für mindestens 3 Tage (bis zu 14 Tage) mit Watteträger auf das gesamte Paravasatgebiet aufgetragen werden (nach dem Auftragen eintrocknen lassen). Zusätzlich soll die Extremität in den ersten 24 - 48 h hochgelagert und bei Bedarf mit zeitlichem Abstand von der DMSO-Anwendung lokal gekühlt werden (DMSO Nebenwirkungen: Erythem, Brennen, Juckreiz, knoblauchartiger Mundgeruch).

Alternativ (nicht gemeinsam!) kann im Falle einer Paravasation Dexrazosan (i.v.) zur Vermeidung oder Verminderung von Gewebeschäden eingesetzt werden.

Tumorlyse-Syndrom

Idarubicin kann in Folge des umfassenden Purin-Katabolismus⁴, der eine rasche Lyse von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), eine Hyperurikämie auslösen. Blutharnsäurewerte, Kalium, Phosphat und Kreatinin (↑) aber auch Calcium (↓) sollten nach der initialen Behandlung untersucht werden. Entsprechende Hydratation, Harnalkalisierung und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko für mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Wirkungen/verstärkte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von lebend-attenuierten Impfstoffen (wie etwa gegen Gelbfieber) bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie, einschließlich Idarubicin, kann zu schwerwiegenden oder potenziell letalen Infektionen führen. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sind daher bei Patienten unter Behandlung mit Idarubicin zu vermeiden.

Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein.

Fortpflanzungssystem

Mit Idarubicin behandelte Männer sollten während der Therapie entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergreifen und aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität in Folge der Therapie bei Wunsch und Möglichkeit eine Beratung zur Spermakonservierung einholen.

Frauen sollten während der Behandlung mit Idarubicin nicht schwanger werden. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstiges

Wie bei anderen Zytostatika wurde auch unter Anwendung von Idarubicin das Auftreten von Thrombophlebitis und thromboembolischen Ereignissen einschließlich einer Lungenembolie beschrieben.

Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Substanz 1 bis 2 Tage nach der Anwendung zu einer rötlichen Verfärbung des Urins führen kann.

Wegen der Toxizität der Substanz sind Schutzmaßnahmen für das Personal erforderlich. Diese sind im Abschnitt 6.6 beschrieben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Idarubicin ist ein potenter Hemmer des Knochenmarks. Von einer kombinierten Chemotherapie mit Substanzen ähnlicher Wirkung ist eine additive Toxizität, vor allem hinsichtlich der myelosuppressiven Wirkung, zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4). Eine Anwendung von Idarubicin in einer kombinierten Chemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sowie eine gleichzeitige Anwendung von kardioaktiven Substanzen (z. B. Calciumantagonisten) machen eine Überwachung der Herzfunktion für die gesamte Behandlungsdauer erforderlich.

Anthrazykline, einschließlich Idarubicin, sollten nur dann in Kombination mit kardiotoxischen Substanzen angewendet werden, wenn die Herzfunktion des Patienten engmaschig überwacht wird. Bei Patienten, die Anthrazykline nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Mitteln, insbesondere solchen mit einer langen Halbwertszeit, wie etwa Trastuzumab, erhalten, kann ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion durch gleichzeitig verabreichte Therapien könnten den Metabolismus, die Pharmakokinetik und die therapeutische Wirksamkeit und/oder die Toxizität von Idarubicin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Anwendung einer Strahlentherapie gleichzeitig oder innerhalb von 2 - 3 Wochen vor der Behandlung mit Idarubicin kann sich eine additive myelosuppressive Wirkung und Kardiotoxizität einstellen.

Die Verabreichung von lebend-attenuierten Impfstoffen (z. B. gegen Gelbfieber) wird wegen des Risikos einer potentiell letalen systemischen Erkrankung nicht empfohlen. Bei Patienten, die bereits durch ihre Grundkrankheit immunsupprimiert sind, ist dieses Risiko zusätzlich erhöht.

Ein inaktivierter Impfstoff sollte verwendet werden, so verfügbar, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein.

Bei Kombination von oralen Antikoagulantien mit einer Chemotherapie gegen Krebs werden häufigere Kontrollen der INR (International Normalised Ratio) empfohlen, da das Risiko für eine Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Ciclosporin A: Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin A als Einzelwirkstoff zur Chemosensibilisierung bei Patienten mit akuter Leukämie erhöhten sich die AUCs von Idarubicin und Idarubicinol (um das 1,78fache bzw. das 2,46fache). Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Es könnte bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schädigung der Fertilität

Idarubicin kann die Chromosomen in menschlichen Spermatozoen schädigen. Deshalb sollten Männer während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach kontrazeptive Maßnahmen ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kinderwunsch wird vor Therapiebeginn eine Beratung bezüglich Spermakonservierung empfohlen. Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idarubicin auf die weibliche Fruchtbarkeit vor. Bei Tieren wurden schädigende Wirkungen von Idarubicin beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Das embryotoxische Potential von Idarubicin konnte in In-vitro- und In-vivo-Studien gezeigt werden. Es gibt jedoch keine adäquaten und kontrollierten Studien an schwangeren Frauen. Frauen, die schwanger werden könnten, müssen darauf hingewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung nicht schwanger zu werden und, nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt, entsprechende kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen.

Idarubicin sollte während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. Patienten sind darauf hinzuweisen, dass eine potenzielle Gefährdung für den Fötus besteht.

Wenn nach Abschluss der Therapie ein Kinderwunsch besteht, sollte zunächst unbedingt eine genetische Beratung erfolgen, so geeignet und verfügbar.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idarubicin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Mütter dürfen während einer Chemotherapie mit Idarubicin nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen von Idarubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht systematisch untersucht, es besteht jedoch die Möglichkeit einer diesbezüglichen Beeinträchtigung, besonders bei geschwächten Patienten.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere Myelosuppression und Kardiotoxizität stellen die beiden wichtigsten Nebenwirkungen dar. Als Folge einer Myelosuppression können Hämorrhagie, Fieber, Infektion, Sepsis/septischer Schock und Gewebshypoxie auftreten, die zum Tod führen können.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit einer Therapie mit Idarubicin beschrieben, wobei den Häufigkeitsangaben folgende Kategorien zugrunde gelegt werden:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektion

Gelegentlich: Sepsis/Septikämie

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich: sekundäre Leukämie (akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom)

Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems

Sehr häufig: Thrombozytopenie, schwere Leukopenie und Neutropenie, Anämie

Nicht bekannt: Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig: Anorexie

Gelegentlich: Dehydratation

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperurikämie

Nicht bekannt: Tumorlyse-Syndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Hirnblutungen

Herzerkrankungen

Häufig: dekompensierte Herzinsuffizienz, Bradykardie, Sinustachykardie, Tachyarrhythmien, asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion, Kardiomyopathie (Zeichen und Symptome siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Myokardinfarkt, EKG-Anomalien (z. B. unspezifische ST-Streckenänderungen)

Sehr selten: Perikarditis, Myokarditis, AV-Block, Schenkelblock

Nicht bekannt: verzögerte Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

- Sehr häufig:* Rötungen entlang der Infusionsvene
Häufig: Blutung, lokale Phlebitis, Thrombophlebitis
Gelegentlich: Schock
Sehr selten: Thromboembolie, Hitzewallung (Flush)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Mukositis/Stomatitis, Diarrhoe, abdominale Schmerzen oder Gefühl des Brennens
Häufig: gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen
Gelegentlich: Ösophagitis, Colitis (einschließlich schwerer Enterocolitis oder neutropenischer Colitis mit Perforation)
Sehr selten: Erosionen/Ulzerationen des Magens

Leber- und Gallenerkrankungen

- Häufig:* Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubins

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Sehr häufig:* Alopezie (in der Regel reversibel)
Häufig: Hautausschlag, Pruritus, Überempfindlichkeit nach Bestrahlung (sogenannte „Radiation Recall-Reaktion“)
Gelegentlich: Urtikaria, Hyperpigmentierung von Haut und Nägel, Zellulitis (kann schwer sein), Gewebsnekrose
Sehr selten: akrales Erythem
Nicht bekannt: lokale Reaktionen (im Bereich der Einstichstelle)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Sehr häufig:* Rotfärbung des Harns für 1 - 2 Tage nach der Verabreichung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig:* Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatopoetisches System

Eine ausgeprägte Myelosuppression stellt die schwerwiegendste Nebenwirkung der Behandlung mit Idarubicin dar. Diese ist allerdings für die Eradikation leukämischer Zellen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiotoxizität

Eine lebensbedrohliche dekompensierte Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthracyclin-bedingten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels dar (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sind ähnlich, allerdings dürfte bei Kindern eine stärkere Anfälligkeit für eine durch Anthracycline bedingte kardiale Toxizität bestehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es ist zu erwarten, dass sehr hohe Idarubicin-Dosen innerhalb von 24 Stunden eine akute myokardiale Toxizität und innerhalb von ein bis zwei Wochen eine schwere Myelosuppression verursachen.

Ein spät auftretendes Herzversagen wurde mit Anthracyclinen bis einige Monate nach der Überdosierung beobachtet. Die Patienten sollten daher sorgfältig überwacht werden und beim Auftreten von ersten Anzeichen einer Herzschiädigung nach konventionellen Methoden behandelt werden.

Studien zur Dialysierbarkeit wurden nicht durchgeführt; aufgrund der pharmakokinetischen Parameter scheint eine Peritoneal- oder Hämodialyse nicht zielführend zu sein.

Geeignete Einrichtungen zur Überwachung und Behandlung des durch die Toxizität der Substanz gefährdeten Patienten sollten vorhanden sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anthracycline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB06

Idarubicin ist ein DNA-interkalierendes Anthracyclin, das die Topoisomerase II beeinflusst und die Nukleinsäuresynthese hemmt.

Die Modifikation in Position 4 der Anthracyclinstruktur verleiht der Verbindung hohe Lipophilie, wodurch es im Vergleich zu Doxorubicin und Daunorubicin zu erhöhter zellulärer Aufnahme kommt.

Idarubicin ist stärker wirksam als Daunorubicin und hat sich als oral und intravenös wirksame Substanz gegen Leukämien und Lymphome bei Mäusen und Ratten erwiesen.

In vitro Studien an anthracyclinresistenten Zellen bei Mensch und Maus haben eine niedrigere Kreuzresistenz für Idarubicin im Vergleich zu Doxorubicin und Daunorubicin gezeigt

Der Hauptmetabolit Idarubicinol zeigte in experimentellen Studien sowohl in vitro als auch in vivo antitumorale Aktivität. Bei der Ratte ist Idarubicinol in gleicher Dosierung wie die Muttersubstanz deutlich weniger kardiotoxisch als Idarubicin. Bei akuter lymphozytärer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen und Kindern hat sich eine gewisse Wirksamkeit herausgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Erwachsenen wurde Idarubicin nach oraler Anwendung von 10 bis 60 mg/m² rasch resorbiert und maximale Plasmaspiegel von 4 - 12,65 ng/ml wurden innerhalb von 1 bis 4 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die terminale Halbwertszeit betrug $12,7 \pm 6,0$ h (Mittelwert \pm Standardabweichung). Nach intravenöser Applikation von Idarubicin bei Erwachsenen betrug die terminale Halbwertszeit $13,9 \pm 5,9$ h und war damit ähnlich jener nach oraler Anwendung.

Nach intravenöser Applikation wird Idarubicin weitgehend zum aktiven Metaboliten Idarubicinol metabolisiert, der mit einer Plasmahalbwertszeit von 41 - 69 h langsamer eliminiert wird. Die Substanz wird mittels biliärer und renaler Exkretion ausgeschieden, vorwiegend in Form von Idarubicinol. Untersuchungen über zelluläre (kernhaltige Blut- und Knochenmarkszellen) Konzentrationen der Substanz bei Leukämiepatienten zeigten, dass zelluläre Spitzenkonzentrationen von Idarubicin wenige Minuten nach der Injektion erreicht werden. Die Konzentrationen von Idarubicin und Idarubicinol in kernhaltigen Blut- und Knochenmarkszellen sind mehr als 100-mal höher als die Plasmakonzentrationen. Die Eliminationsraten aus Plasma und Zellen waren vergleichbar mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 15 h. Bei Idarubicinol beträgt der entsprechende Wert für die Zellen ungefähr 72 h.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Messungen bei 7 pädiatrischen Patienten, die 3 Tage lang intravenöses Idarubicinhydrochlorid in Dosierungen von 15 bis 40 mg/m² erhielten, zeigten eine mediane Halbwertszeit von Idarubicin von 8,5 h (Bereich 3,6 - 26,4 h). Der aktive Metabolit Idarubicinol kumulierte während der dreitägigen Behandlung und zeigte eine mediane Halbwertszeit von 43,7 h (Bereich 27,8 - 131 h). In einer getrennten Studie bei 15 pädiatrischen Patienten mit oralem Idarubicinhydrochlorid bei Dosierungen von 30 bis 50 mg/m² während der dreitägigen Behandlung zeigten pharmakokinetische Messungen eine maximale Plasmakonzentration von Idarubicin von 10,6 ng/ml (Bereich 2,7 - 16,7 ng/ml mit der Dosis von 40 mg/m²). Die mittlere terminale Halbwertszeit von Idarubicin lag bei 9,2 Stunden (6,4 - 25,5 Stunden). Über den 3-tägigen Behandlungszeitraum wurde eine signifikante Kumulation von Idarubicinol beobachtet. Die beobachteten terminalen Halbwertszeiten von Idarubicin nach intravenöser Applikation waren vergleichbar mit jenen nach einer oralen Anwendung bei pädiatrischen Patienten.

Da die C_{\max} von Idarubicin bei Kindern und Erwachsenen nach oraler Anwendung ähnlich ist, dürfte sich auch die Resorptionskinetik bei Erwachsenen und Kindern nicht unterscheiden.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Idarubicin bei Kindern und Erwachsenen unterschieden sich sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung.

Die für Idarubicin bei Erwachsenen berichteten Werte von 30 - 107,9 l/h/m² für die Gesamtkörper-Clearance sind höher als die für pädiatrische Populationen beschriebenen Werte von 18 - 33 l/h/m². Obwohl Idarubicin ein sehr hohes Verteilungsvolumen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zeigt, was darauf schließen lässt, dass ein Großteil der Substanz an Gewebe gebunden wird, können die kürzere Eliminationshalbwertszeit und die geringere Gesamtkörper-Clearance durch ein geringer erscheinendes Verteilungsvolumen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen nicht vollständig erklärt werden.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Idarubicin bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion wurde nicht vollständig untersucht. Es ist zu erwarten, dass der Metabolismus von Idarubicin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen reduziert ist und daher zu höheren systemischen Wirkstoffkonzentrationen führt. Auch durch eine Nierenfunktionsstörung kann die Ausscheidung von Idarubicin beeinträchtigt sein. Daher ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), und bei Patienten mit schwerer Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung ist Idarubicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Für die LD₅₀ (Mittelwert) von i.v. verabreichtem Idarubicinhydrochlorid wurden folgende Werte ermittelt:

Maus 4,4 mg/kg

Ratte 2,9 mg/kg

Hund 1,0 mg/kg

Die Hauptzielorgane nach Einzelgabe waren das blutbildende System und, vor allem beim Hund, der Gastrointestinaltrakt.

Chronische Toxizität

Studien nach wiederholter Gabe von Idarubicin i.v. wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Die Zielorgane waren das hämolymphopoetische System, Gastrointestinaltrakt, Nieren, Leber und die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane.

Hinsichtlich einer Kardiotoxizität zeigen subakute und spezielle kardiotoxische Studien, dass Idarubicin nach i.v. - Verabreichung nur bei letalen Dosen eine schwache bis mäßig ausgeprägte Kardiotoxizität aufweist, während Doxorubicin und Daunorubicin auch bei nicht-letalen Dosen zu einer eindeutigen Myokardschädigung führen.

Mutagenität

Idarubicin wirkt mutagen. Die Substanz induzierte in einer Reihe von Testsystemen deutlich Gen- und Chromosomenmutationen.

Teratogenität/Embryotoxizität

Idarubicin zeigte an der Ratte teratogene und embryotoxische Eigenschaften, jedoch nicht an Kaninchen. Dies entspricht den Ergebnissen, die für Daunorubicin und Doxorubicin bei Verwendung äquitoxischer Dosen vorliegen.

Über die Verabreichung während der Laktation liegen keine Daten vor, auch ist nicht bekannt, ob Idarubicin in die Muttermilch übergeht.

Kanzerogenität

Idarubicin zeigte an Ratten bereits nach einmaliger i.v. - Gabe kanzerogene Eigenschaften. Dies entspricht den Eigenschaften von Daunorubicin, Doxorubicin und weiteren Zytostatika.

In einer Studie zur lokalen Verträglichkeit an Hunden wurden bei paravasaler Applikation Gewebsnekrosen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose

6.2 Inkompatibilitäten

Mischen mit alkalischen Lösungen soll vermieden werden, da es zur Hydrolyse von Idarubicinhydrochlorid kommen kann.

Zavedos sollte wegen der Gefahr von Ausfällungen und einem Wirkungsverlust beider Mittel nicht mit Heparin gemischt werden.

Auch eine Mischung von Idarubicin mit anderen Arzneimitteln oder eine simultane Verabreichung mit anderen Substanzen über denselben intravenösen Zugang wird nicht empfohlen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Zur einmaligen Entnahme
Restmengen verwerfen.

Nur klare Lösungen verwenden. Die Lösung soll möglichst frisch, jedoch nicht mehr als 24 Stunden vor der Verabreichung, zubereitet und zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Chlorobutylgummistopfen und Flip-Off Verschluss

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt der Durchstechflasche steht unter verringertem Druck, um eine Aerosolbildung während der Rekonstitution zu verringern.

Spezielle Vorsicht ist nach Einführung der Nadel geboten. Die Inhalation von Aerosol, das eventuell während des AuflöSENS entsteht, muss vermieden werden.

Wegen der Toxizität der Substanz werden folgende Schutzmaßnahmen für das Personal empfohlen:

- Ausschluss von Schwangeren vom Umgang mit diesem Arzneimittel
- Tragen von Schutzkleidung (Schutzbrille, Mantel, Einmalhandschuhe und -maske) bei der Vorbereitung der Lösung auf einem dazu geeigneten Arbeitsplatz wie Sicherheitswerkbank mit Laminarflow oder Zytostatikawerkbank
- Die Arbeitsfläche soll mit einer saugfähigen Unterlage auf flüssigkeitsdichter Folie zur Einmalverwendung bedeckt werden.
- Alle Gegenstände, die zur Auflösung, Anwendung oder Reinigung verwendet werden, inklusive Handschuhe, sind in Hochrisikoabfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.
- Die Reinigung von mit Idarubicinhydrochlorid kontaminierten Gegenständen ist mit einer 10 %igen Natriumhypochloritlösung möglich. Die dabei auftretende Entfärbung weist auf die oxidative Zerstörung der Wirksubstanz hin und signalisiert den Verlust der zytostatischen Potenz.
- Wenn trockenes oder aufgelöstes Idarubicinhydrochlorid mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältige Reinigung mit Wasser und Seife zu empfehlen. Am Auge ist physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

Bei allen Manipulationen ist auf die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination zu achten.

Die für Zytostatika vorgesehenen Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19481

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Oktober 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Jänner 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten