

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Idarubicin HEXAL® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Idarubicinhydrochlorid.

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 5 mg Idarubicinhydrochlorid.

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.

Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 20 mg Idarubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, rote bis orangefarbene Lösung, frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute myeloische Leukämie (AML) = akute nicht-lymphatische Leukämie (ANLL)

Idarubicin HEXAL ist in Kombination mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion bei unvorbehandelten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.

Idarubicinhydrochlorid, in Kombination mit Cytarabin, ist zur First-line Remissionsinduktionsbehandlung von nicht vorbehandelten Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung.

Nicht zur intrathekalen Anwendung bestimmt.

Die Dosierung wird auf Basis der Körperoberfläche berechnet.

Dosierung

Die Behandlung sollte nur von Ärzten, die in der Tumorbehandlung erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen. Die Anwendung ist streng nach Vorschrift durchzuführen.

Akute myeloische Leukämie (AML, ANLL)

Erwachsene

in Kombinationstherapie (z. B. mit Cytarabin)

- 12 mg/m²/Tag i.v. täglich über 3 Tage
- oder
- 8 mg/m²/Tag i.v. täglich über 5 Tage

Eine maximale Gesamtdosis von 120 mg/m² Körperoberfläche sollte nicht überschritten werden. (Eine Vorbehandlung mit anderen Anthrazyklinen ist dabei mit jeweils einem Viertel der Daunorubicin- bzw. Doxorubicin-Dosierung mit einzuberechnen.)

Der individuelle Status des einzelnen Patienten und die Dosierungen gleichzeitig verabreichter zytotoxischer Substanzen sind zu berücksichtigen.

In Kombination mit Cytosinarabinosid an 3 aufeinander folgenden Tagen entspricht die empfohlene Dosierung von 12 mg/m² Körperoberfläche Idarubicinhydrochlorid einer intensiveren Therapie als die Dosierung von 45 mg/m² Körperoberfläche Daunorubicin.

Die Verabreichung des 2. Zyklus sollte bei Patienten, welche eine schwere Mukositis entwickeln, bis zur Erholung von dieser Toxizität aufgeschoben werden. Es wird eine Dosisreduktion von 25 % empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kombinationstherapie:

Der für Kinder mit AML empfohlene Idarubicinhydrochlorid-Dosisbereich, in Kombination mit Cytarabin, beträgt 10-12 mg/m² Körperoberfläche täglich als langsame intravenöse Injektion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Diese Dosierungsschemata sollten jedoch den hämatologischen Status des Patienten und, bei Anwendung in Kombination, die Dosierungen der anderen zytostatischen Arzneimittel berücksichtigen.

Hinweis: Hierbei handelt es sich um generelle Richtlinien. Die exakte Dosierung entnehmen Sie den individuellen Protokollen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre alt)

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 Idarubicinhydrochlorid bei Patienten über 65 Jahren mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten und mäßigen Nieren- oder Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen darf Idarubicin HEXAL nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Idarubicin HEXAL darf ausschließlich intravenös verabreicht werden.

Die Infusion kann durch Verdünnung von Idarubicin HEXAL mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung oder Glucose 5 % Infusionslösung zubereitet werden. Alternativ kann die erforderliche Menge des unverdünnten Arzneimittels langsam über 5-10 Minuten über den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion von Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung oder Glucose 5 % Infusionslösung verabreicht werden.

Eine direkte Bolusinjektion wird aufgrund des Risikos einer Paravasation, die auch bei Vorhandensein eines adäquaten Blutrückflusses bei Nadelaspiration auftreten kann, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere Anthracycline oder Anthracendione
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung
- unkontrollierte Infektionen
- schwere Kardiomyopathie
- akute entzündliche Herzerkrankung
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA Stadium IV)
- akuter Myokardinfarkt und kürzlich abgelaufener Myokardinfarkt, der zu Herzinsuffizienz NYHA Stadium III oder IV geführt hat
- schwere Arrhythmien
- persistierende Myelosuppression

- vorausgegangene Behandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Idarubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthracyclinen bzw. Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- hämorrhagische Diathese
- Stomatitis
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kombination mit einer Gelbfieberimpfung

Da entsprechende Daten bislang nicht vorliegen, wird die Anwendung von Idarubicin bei Patienten nach Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation nicht empfohlen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Idarubicin sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes, der in der Anwendung von zytotoxischer Chemotherapie erfahren ist, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik verabreicht werden. Die Behandlung von Patienten über 65 Jahren sollte in Zentren erfolgen, die über ausreichend Erfahrung in der hochdosierten Anthrazyklin-Therapie älterer Patienten verfügen. Dadurch wird sichergestellt, dass eine sofortige und wirksame Behandlung schwerwiegender Komplikationen der Erkrankung und/oder deren Behandlung (z. B. Blutungen oder schwere Infektionen) durchgeführt werden kann.

Die Patienten sollten sich vor Beginn einer Behandlung mit Idarubicinhydrochlorid von der akuten Toxizität einer vorausgegangenen zytotoxischen Behandlung (wie z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholt haben.

Systemische Infektionen sollten vor Beginn der Therapie mit Idarubicinhydrochlorid behandelt werden.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Behandlung mit Anthracyclinen und kann sich als frühes (d. h. akutes) oder spätes (d. h. verzögertes) Ereignis manifestieren.

Frühe (d. h. akute) Ereignisse

Die frühe Form der Kardiotoxizität von Idarubicin besteht hauptsächlich in Sinustachykardien und/oder Abnormalitäten im Elektrokardiogramm (EKG) wie unspezifische ST-T-Wellen-Veränderungen. Über Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und ventrikulärer Tachykardie, Bradykardie sowie über AV- und Schenkelblock wurde ebenfalls berichtet. Diese Wirkungen deuten üblicherweise nicht auf die nachfolgende Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität hin, sind selten von klinischer Bedeutung und sind im Allgemeinen kein Grund für einen Abbruch der Idarubicin-Behandlung.

Späte (d. h. verzögerte) Ereignisse

Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich üblicherweise spät im Verlauf der Therapie oder innerhalb von 2-3 Monaten nach Beendigung der Therapie; spätere Ereignisse (mehrere Monate bzw. Jahre nach Abschluss der Therapie) wurden jedoch ebenfalls berichtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, lageabhängige Ödeme, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Subakute Wirkungen wie Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls berichtet. Eine lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form der Anthracyclin-induzierten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels. Kumulative Dosisgrenzen für die intravenöse oder orale Anwendung von Idarubicinhydrochlorid sind nicht definiert worden. Bei 5 % der Patienten, die kumulative i.v. Dosen von 150-290 mg/m² erhalten hatten, wurde jedoch eine Idarubicin-bedingte Kardiomyopathie berichtet. Die verfügbaren Daten von Patienten, die mit oralen Idarubicinhydrochlorid-Gesamtdosen von bis zu 400 mg/m² behandelt wurden, weisen auf eine niedrige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Kardiotoxizität hin.

Die Herzfunktion muss beurteilt werden, bevor die Patienten sich einer Behandlung mit Idarubicin unterziehen, und während der gesamten Behandlung überwacht werden, um das Risiko für das Auftreten von schweren kardialen Schädigungen zu reduzieren. Das Risiko kann durch eine regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Ejektionsfraktion während des Therapiezyklus mit sofortigem Abbruch der Idarubicin-Behandlung beim ersten Anzeichen einer beeinträchtigten Funktion reduziert werden. Geeignete quantitative Methoden zur wiederholten Beurteilung der Herzfunktion (Bewertung der LVEF) schließen Multiple Gated Acquisition (MUGA) Scan oder Echokardiographie (ECHO) ein. Eine kardiale Bewertung vor Behandlungsbeginn mittels EKG und entweder MUGA

Scan oder ECHO wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität. Besonders bei höheren kumulativen Anthracyclin-Dosen sind wiederholte Bestimmungen der LVEF mittels MUGA oder ECHO durchzuführen. Die zur Beurteilung verwendete Methode sollte während der Verlaufskontrollen beibehalten werden.

Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität schließen aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankungen, vorausgehende oder gleichzeitige Bestrahlung der mediastinalen/perikardialen Region, vorausgegangene Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen sowie gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit der Fähigkeit die Herzkontraktilität zu unterdrücken oder kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab) ein.

Anthracycline, einschließlich Idarubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die Anthracycline nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen erhalten, insbesondere solche mit langer Halbwertszeit wie Trastuzumab, können ebenfalls einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität ausgesetzt sein. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Kreislauf verbleiben. Daher sollten Ärzte eine auf Anthracyclinen basierte Therapie wenn möglich für bis zu 7 Monate nach Beendigung einer Trastuzumab-Therapie vermeiden. Falls Anthracycline vor diesem Zeitpunkt angewendet werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Die Überwachung der Herzfunktion muss besonders strikt bei Patienten durchgeführt werden, die hohe kumulative Dosen erhalten oder bei denen Risikofaktoren vorhanden sind.

Eine Kardiotoxizität unter Idarubicin kann jedoch auch bei niedrigen kumulativen Dosierungen und unabhängig davon, ob Risikofaktoren vorhanden sind, auftreten.

Kinder und Jugendliche:

Kleinkinder und Kinder scheinen empfindlicher für eine Anthracyclin-induzierte Kardiotoxizität zu sein, sodass hier langfristig in regelmäßigen Abständen eine Überwachung der Herzfunktion erfolgen muss.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Idarubicin und anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen additiv ist.

Hämatologische Toxizität

Idarubicin ist ein starker Hemmer der Knochenmarkfunktion. Bei allen Patienten, denen eine therapeutische Dosis dieses Wirkstoffs gegeben wird, tritt eine schwerwiegende Myelosuppression auf. Hämatologische Profile, einschließlich weißes Differentialblutbild, sollten vor und während jedem Behandlungszyklus mit Idarubicin beurteilt werden.

Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) sind die vorherrschenden Manifestationen der hämatologischen Toxizität von Idarubicin und die häufigste dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind üblicherweise schwerwiegend; Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Der Nadir für Neutrophile und Thrombozyten wird in der Regel 10-14 Tage nach Verabreichung des Arzneimittels erreicht; die Zellzahlen kehren in der Regel jedoch während der 3. Woche auf normale Werte zurück. Während der Phase der schwerwiegenden Myelosuppression wurden Todesfälle als Folge von Infektionen und/oder Hämorrhagien berichtet. Die klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagien, Gewebhypoxie oder Tod ein. Beim Auftreten einer febrilen Neutropenie wird eine i.v. Behandlung mit einem Antibiotikum empfohlen.

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

Während der aplastischen Phase sollten Patienten im Alter von über 55 Jahren besondere supportive Maßnahmen erhalten.

Sekundäre Leukämien

Sekundäre Leukämien mit oder ohne präleukämischer Phase wurden bei Patienten berichtet, die mit Anthracyclinen (einschließlich Idarubicin) behandelt wurden. Sekundäre Leukämien treten häufiger auf, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen gegeben werden, wenn die Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt wurden oder nach steigenden Anthracyclin-Dosen. Diese Leukämien können eine Latenzperiode von 1-3 Jahren haben.

Gastrointestinale Toxizität

Idarubicin ist emetogen. Eine Mukositis (überwiegend Stomatitis, weniger häufig Ösophagitis) tritt im Allgemeinen frühzeitig nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und kann sich in wenigen Tagen, wenn schwer verlaufend, bis hin zu Schleimhautulzerationen entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur 3. Therapiewoche.

Gelegentlich wurden Episoden einer schweren gastrointestinalen Toxizität (wie z. B. Perforation oder Blutungen) bei Patienten berichtet, die mit oralem Idarubicin behandelt wurden und akute Leukämie oder in ihrer Krankheitsgeschichte andere Pathologien hatten oder die Arzneimittel erhielten, von den bekannt ist, dass sie zu gastrointestinalen Komplikationen führen. Bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Blutungen und/oder Perforation, muss der Arzt den Nutzen einer Behandlung mit oralem Idarubicin gegen das Risiko abwägen.

Leber- und Nierenfunktion

Da eine Beeinträchtigung der Leber- und/oder der Nierenfunktion die Verfügbarkeit von Idarubicin beeinflussen kann, sollten Leber- und Nierenfunktion mit den üblichen klinischen Laboruntersuchungen (mit Serumbilirubin und Serumkreatinin als Indikatoren) vor und während der Behandlung untersucht werden. Bei einer Reihe von Phase-III-Studien war die Therapie kontraindiziert, wenn Serumbilirubinspiegel und/oder Serumkreatininspiegel von 2,0 mg/dl überschritten wurden. Bei anderen Anthracyclinen erfolgt im Allgemeinen eine Dosisreduktion um 50 %, wenn die Bilirubin-Spiegel zwischen 1,2-2,0 mg/dl liegen.

Wirkungen an der Injektionsstelle

Durch Injektion in eine kleine Vene oder vorhergehende Injektionen in dieselbe Vene kann eine Phlebosklerose entstehen. Das Befolgen der empfohlenen Verabreichungsverfahren kann das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle vermindern.

Paravasation

Die Paravasation von Idarubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeschädigungen (Blasenbildung, schwere Zellulitis) bis hin zu Nekrosen verursachen. Sollten während der intravenösen Verabreichung von Idarubicin Anzeichen oder Symptome einer Paravasation auftreten, ist die Arzneimittel-Infusion sofort zu unterbrechen.

Über den noch liegenden i.v. Zugang kann mit einer 5 ml Spritze versucht werden das Paravasat zu aspirieren. Danach sollte die Nadel entfernt werden, und DMSO (Dimethylsulfoxid) 99 % alle 3 - 4 h für mindestens 3 Tage (bis zu 14 Tage) mit einem 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).

Im Fall einer Paravasation kann Dexrazoxan eingesetzt werden, um Gewebeschädigungen vorzubeugen oder zu reduzieren.

Tumorlyse-Syndrom

Als Folge des extensiven Purin-Katabolismus, der den raschen arzneimittelinduzierten Zerfall von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), kann Idarubicin eine Hyperurikämie induzieren. Blutharnsäure-, Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatinin-Spiegel sollten nach initialer Behandlung untersucht werden. Hydratation, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können die möglichen Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Bei Verabreichung von Lebendimpfstoffen (wie Gelbfieberimpfstoff) oder attenuierten Lebendimpfstoffen an durch chemotherapeutische Wirkstoffe, einschließlich Idarubicin, immunsupprimierte Patienten können schwerwiegende oder tödliche Infektionen resultieren. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind bei Patienten, die Idarubicin erhalten, zu vermeiden. Totimpfstoffe bzw. inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Immunantwort auf solche Impfstoffe kann jedoch abgeschwächt sein.

Auswirkungen auf die Fortpflanzung

Idarubicin kann Genotoxizität verursachen. Männern und Frauen, die mit Idarubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung sowie 3,5 Monate (Männer) bzw. 6,5 Monate (Frauen) nach der Behandlung kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden und sich wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Idarubicin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Wenn nach Abschluss der Therapie ein Kinderwunsch besteht, sollte den Patienten geraten werden, zuerst genetische Beratung in Anspruch zu nehmen.

Frauen sollten während der Behandlung mit Idarubicin nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 4.6).

Ältere Patienten

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 angewendet werden.

Sonstige

Wie bei anderen zytotoxischen Wirkstoffen wurde auch bei der Anwendung von Idarubicin über Thrombophlebitis und thromboembolische Phänomene, einschließlich Lungenembolie, berichtet.

Dieses Produkt kann 1-2 Tage nach Verabreichung eine Rotfärbung des Harns verursachen, und Patienten sind auf diesen Umstand hinzuweisen.

Aufgrund der toxischen Eigenschaft dieser Substanz sind Schutzmaßnahmen für das medizinische Fachpersonal in Abschnitt 6.6 aufgeführt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Idarubicin ist ein starkes Myelosuppressivum, und bei Kombinationschemotherapien, die andere Wirkstoffe mit ähnlicher Wirkung enthalten, ist zu erwarten, dass sie eine additive myelosuppressive Wirkung induzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Idarubicin in Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln sowie die gleichzeitige Anwendung mit anderen kardioaktiven Substanzen (z. B. Kalziumkanalblockern) erfordern die Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

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 das Auftreten einer Kardiotoxizität bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Durch begleitende Therapien (einschließlich Alkohol) induzierte Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion, , können den Metabolismus, die Pharmakokinetik und therapeutische Wirksamkeit und/oder Toxizität von Idarubicin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine additive myelosuppressive Wirkung und Kardiotoxizität können auftreten, wenn gleichzeitig oder innerhalb von 2-3 Wochen vor der Idarubicin-Behandlung eine Radiotherapie durchgeführt wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen (z. B. Gelbfieberimpfstoff) wird aufgrund des Risikos einer möglicherweise tödlichen systemischen Erkrankung nicht empfohlen. Dieses Risiko ist bei bereits durch die zugrunde liegende Erkrankung immunsupprimierten Personen erhöht. Falls verfügbar, sollte ein inaktivierter Impfstoff angewendet werden, auch wenn das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein.

Bei Kombination von oralen Antikoagulanzen und Anti-Krebs-Chemotherapien wird empfohlen, die Häufigkeit des INR (International Normalised Ratio)-Monitoring zu erhöhen, da das Risiko einer Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Ciclosporin A: Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin A als Chemosensitizer erhöhte bei Patienten mit akuter Leukämie signifikant die AUC von Idarubicin (1,78-fach) und Idarubicinol (2,46-fach). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Bei manchen Patienten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

Idarubicin kann die Chromosomen in menschlichen Spermatozoen schädigen. Aus diesem Grund sollten Männer, die mit Idarubicin behandelt werden, mindestens 3,5 Monate nach der Behandlung effektive kontrazeptive Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Behandlungsbeginn sollte Männern eine Beratung zur Spermakonservierung angeraten werden. Es liegen keine klinischen Daten zum Einfluss von Idarubicin auf die weibliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung zur Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 6,5 Monate nach der letzten Dosis der Behandlung mit Idarubicin, nicht schwanger zu werden und geeignete kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis der Behandlung mit Idarubicin, geeignete kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die nach Abschluss der Therapie einen Kinderwunsch haben, sollten zunächst eine genetische Beratung in Anspruch nehmen.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Idarubicin bei Schwangeren vor. Idarubicin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der potenzielle Nutzen der Behandlung rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung nicht schwanger zu werden und geeignete kontrazeptive Maßnahmen, wie vom Arzt empfohlen, zu ergreifen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idarubicin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da andere Anthracycline in die Muttermilch übergehen, und bei gestillten Kindern schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund von Idarubicin auftreten können, sollte Frauen geraten werden, während der Behandlung mit Idarubicin und mindestens 14 Tage nach der letzten Dosis nicht zu stillen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Idarubicin hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und kann Müdigkeit verursachen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Müdigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellt.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere Myelosuppression und Kardiotoxizität stellen die beiden wichtigsten Nebenwirkungen dar. Als Folge einer Myelosuppression können Hämorrhagien, Fieber, Infektionen, Sepsis/septischer Schock und Gewebshypoxien auftreten, die zum Tod führen können. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kindern sind ähnlich, ausgenommen die größere Anfälligkeit für eine Anthracyclin-bedingte Kardiotoxizität bei Kindern (siehe Abschnitt 4.4).

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Häufigkeitsgruppen aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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)

Systemorganklassen	
<i>Häufigkeit</i>	- Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	- Infektionen
<i>Gelegentlich</i>	- Sepsis, Septikämie
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
<i>Gelegentlich</i>	- sekundäre Leukämien (akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr häufig</i>	- Anämie - schwere Leukopenie - Neutropenie - Thrombozytopenie
<i>Nicht bekannt</i>	- Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Sehr selten</i>	- Anaphylaxie
Endokrine Erkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	- Anorexie
<i>Gelegentlich</i>	- Dehydratation
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Gelegentlich</i>	- Tumorlyse-Syndrom - Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Selten</i>	- Hirnblutung
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	- kongestive Herzinsuffizienz - Kardiomyopathien** - Bradykardie - Sinustachykardie - Tachyarrhythmien - asymptomatische Reduktionen der linksventrikulären Auswurfraction
<i>Gelegentlich</i>	- Abnormalitäten im EKG* - Myokardinfarkt
<i>Sehr selten</i>	- Myokarditis - AV- und Schenkelblock - Perikarditis
<i>Nicht bekannt</i>	- verzögerte Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	- Rötungen entlang der Infusionsvene
<i>Häufig</i>	- lokale Phlebitis - Thrombophlebitis - Hämorrhagie
<i>Gelegentlich</i>	- Schock
<i>Sehr selten</i>	- Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie) - Hitzewallung (Flush)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	- Übelkeit, Erbrechen - Mukositis/Stomatitis - Diarrhö - abdominale Schmerzen oder brennende Missempfindungen
<i>Häufig</i>	- gastrointestinale Blutungen - Bauchschmerzen
<i>Gelegentlich</i>	- Ösophagitis - Kolitis[†]
<i>Sehr selten</i>	- gastrale Erosionen oder Ulzerationen

Systemorganklassen	
Häufigkeit	- Nebenwirkungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	- Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubins
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	- Alopezie (üblicherweise reversibel), wobei das Haar normalerweise innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Beendigung der Therapie nachwächst
Häufig	- Hautausschlag - Pruritus - Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut [†]
Gelegentlich	- Hyperpigmentation von Haut und Nägeln - Urtikaria - Zellulitis [§] - Gewebenekrose
Sehr selten	- akrales Erythem
Nicht bekannt	- lokale Reaktion (im Bereich der Einstichstelle)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	- Rotfärbung des Urins für 1-2 Tage nach Behandlung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	- Fieber - Kopfschmerzen - Schüttelfrost

* unspezifische ST-Streckenänderungen

** siehe Abschnitt 4.4 für zugehörige Anzeichen und Symptome

[†] einschließlich schwerer Enterokolitis/neutropenischer Enterokolitis mit Perforation

[‡] sogenannte Radiation-Recall-Reaktion

[§] kann schwerwiegend sein

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatopoetisches System

Eine ausgeprägte Myelosuppression ist die schwerste Nebenwirkung der Idarubicin-Behandlung. Diese ist jedoch zur Eradikation leukämischer Zellen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Leukozyten und Thrombozyten erreichen meist 10 bis 14 Tage nach Anwendung von Idarubicin einen Tiefstwert und kehren im Allgemeinen in der 3. Woche wieder auf Normalwerte zurück. Während der Phase schwerwiegender Myelosuppression wurde auch über Todesfälle infolge von Infektionen und/ oder Blutungen berichtet.

Als Folgen einer Myelosuppression können Fieber, Infektionen, Sepsis, septischer Schock, Hämorrhagien, Gewebshypoxien auftreten, die zum Tod führen können. Beim Auftreten einer febrilen Neutropenie wird eine i.v.-Antibiose empfohlen.

Kardiotoxizität

Eine lebensbedrohende kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form der Anthracyclin-induzierten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels (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.

Gastrointestinaltrakt

Stomatitis tritt meist zu Beginn der Behandlung auf und kann sich in schweren Fällen zu Ulzerationen der Mukosa entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich jedoch von diesen Nebenwirkungen bis zur 3. Therapiewoche. Schweres Erbrechen und Durchfall können zu Dehydratation führen. Übelkeit und Erbrechen können durch prophylaktische Gabe von Antiemetika behandelt werden. Das Risiko einer Dickdarmperforation steigt bei einem instrumentellen Eingriff. Die Möglichkeit einer Perforation sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die heftige Bauchschmerzen entwickeln.

Injektionsstelle

Phlebitis/Thrombophlebitis, Maßnahmen zur Vermeidung sind in Abschnitt 4.2 beschrieben; unbeabsichtigte paravenöse Infiltrate können Schmerzen, schwere Zellulitis und Gewebenekrosen verursachen.

Andere Nebenwirkungen

Hyperurikämie kann infolge schneller Lyse von neoplastischen Zellen auftreten.

Durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol können die möglichen Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimiert werden.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot gegen Idarubicin ist nicht bekannt.

Es ist zu erwarten, dass sehr hohe Dosen von Idarubicin innerhalb von 24 Stunden eine akute myokardiale Toxizität und innerhalb von 1-2 Wochen eine schwere Myelosuppression verursachen.

Spätes Herzversagen wurde bei Anthracyclinen bis zu mehreren Monaten nach der Überdosierung gesehen.

Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und, falls Anzeichen von Herzversagen auftreten, sollte dies herkömmlich behandelt werden.

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften, ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse die Wirkstoffausscheidung verbessern.

Es sollten geeignete Hilfen vorhanden sein, um die Toxizität der Substanz beim Patienten zu beobachten und zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Antibiotika; Anthracycline und verwandte Substanzen

ATC-Code: L01DB06

Wirkmechanismus

Idarubicin ist ein DNA-interkalierendes Anthracyclin, das mit dem Enzym Topoisomerase II interagiert und eine hemmende Wirkung auf die Nukleinsäuresynthese hat.

Idarubicin zeigt eine antitumorale Aktivität gegen murine Leukämien und Lymphome sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Gabe. Bei *In-vitro*-Untersuchungen an humanen und murinen Anthracyclin-resistenten Zellen zeigte Idarubicin einen geringen Grad von Kreuzresistenz.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Modifikation der Anthracyclinstruktur in Position 4 verleiht der Verbindung eine hohe Lipophilie, die verglichen mit Doxorubicin und Daunorubicin in einer erhöhten zellulären Aufnahme resultiert.

Idarubicin hat gezeigt, dass es gegenüber Daunorubicin eine höhere Wirksamkeit hat und ein wirksames Mittel gegen murine Leukämien und Lymphome sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Gabe ist. Studien (*in vitro*) an humanen und murinen Anthracyclin-resistenten Zellen haben für Idarubicin verglichen mit Doxorubicin und Daunorubicin einen geringeren Grad von Kreuzresistenz gezeigt.

Kardiotoxizitätsstudien an Tieren haben gezeigt, dass Idarubicin einen höheren therapeutischen Index hat als Doxorubicin und Daunorubicin. Der Hauptmetabolit, Idarubicinol, zeigte in experimentellen Modellen (*in vitro* und *in vivo*) eine antitumorale Aktivität. Bei der Ratte ist Idarubicinol, in gleicher Dosierung wie die Muttersubstanz verabreicht, deutlich weniger kardiotoxisch als Idarubicin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen wurde Idarubicin nach einer oralen Gabe von 10 bis 60 mg/m² rasch absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 4 bis 12,65 ng/ml wurde 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die terminale Halbwertszeit betrug 12,7 ± 6,0 Stunden (Mittel ± SD). Nach der i.v.-Gabe von Idarubicin bei Erwachsenen war die abschließende Halbwertszeit mit 13,9 ± 5,9 Stunden vergleichbar zu der, die nach der oralen Gabe beobachtet wurde.

Verteilung

Untersuchungen zur zellulären (kernhaltige Blutzellen und Knochenmarkzellen) Verteilung von Idarubicin bei Leukämie-Patienten haben gezeigt, dass zelluläre Spitzenkonzentrationen von Idarubicin innerhalb von wenigen Minuten nach der Injektion erreicht werden.

Aufgrund der hohen Lipophilie ist das Ausmaß der Plasmaproteinbindung (Idarubicin 97 %, Idarubicinol 94 %) und der Verteilung in Geweben einschließlich Tumoren groß.

Die Konzentrationen von Idarubicin und Idarubicinol in kernhaltigen Blutzellen und Knochenmarkzellen betragen über das 100-Fache der Plasmakonzentrationen.

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1.500 l/m² oder, wenn eine mittlere Körperoberfläche von 1,7 m² und ein Gewicht von 70 kg unterstellt wird, etwa 13 l/kg.

Biotransformation

Idarubicin wird über CYP2C9 und CYP2D6, die in der Leber aber auch in anderen Geweben vorkommen, extensiv zu seinem aktiven Metaboliten Idarubicinol verstoffwechselt.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung an Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird Idarubicin aus dem systemischen Kreislauf eliminiert; die terminale Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 11 und 25 Stunden. Die terminale Plasmahalbwertszeit des aktiven Metaboliten liegt zwischen 41 und 69 Stunden.

Die Eliminationsrate von Idarubicin aus den Zellen war mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden mit der Eliminationsrate aus dem Plasma vergleichbar. Die Halbwertszeit von Idarubicinol in Zellen betrug etwa 72 Stunden.

Das Arzneimittel wird durch biliäre und renale (weniger als 10 % des Arzneimittels und der Metaboliten über die Nieren) Exkretion eliminiert, vorwiegend in Form von Idarubicinol.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Untersuchungen an 7 pädiatrischen Patienten, denen Idarubicinhydrochlorid intravenös in Dosen zwischen 15-40 mg/m² über 3 Tage verabreicht wurde, ergaben eine mittlere Halbwertszeit (Median) von 8,5 h (Bereich: 3,6-26,4 h). Der aktive Metabolit, Idarubicinol, akkumulierte während der 3-tägigen Behandlung und wies eine mittlere Halbwertszeit von 43,7 h (Bereich: 27,8-131 h) auf. In einer separaten Studie, wurden pharmakokinetische Untersuchungen an 15 pädiatrischen Patienten durchgeführt, die Idarubicinhydrochlorid oral in Dosen zwischen 30 und 50 mg/m² über 3 Tage erhielten. Die maximale Plasmakonzentration von Idarubicinhydrochlorid betrug 10,6 ng/ml (Bereich: 2,7-16,7 ng/ml bei einer Dosis von 40 mg/m²). Die mittlere Halbwertszeit (Median) von Idarubicinhydrochlorid betrug 9,2 h (Bereich: 6,4-25,5 h). Während der 3-tägigen Behandlung wurde eine signifikante Kumulation von Idarubicinol beobachtet. Die ermittelte terminale Halbwertszeit von Idarubicinhydrochlorid nach i.v. Applikation war vergleichbar zu der, die in pädiatrischen Patienten nach oraler Gabe bestimmt wurde.

Bei Erwachsenen wurde Idarubicin nach oraler Gabe von 10-60 mg/m² Idarubicin rasch resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen von 4-12,65 ng/ml wurden 1-4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die terminale Halbwertszeit betrug 12,7 ± 6,0 h (Median ± Standardabweichung). Nach i.v. Applikation war die terminale Halbwertszeit mit 13,9 ± 5,9 h vergleichbar mit der nach oraler Gabe beobachteten.

Da die C_{max} von Idarubicinhydrochlorid bei Kindern und Erwachsenen nach oraler Gabe gleich ist, scheint sich die Absorptionskinetik bei Erwachsenen und Kindern nicht zu unterscheiden.

Sowohl nach oraler als auch i.v. Applikation ergeben sich unterschiedliche Eliminationshalbwertszeiten von Idarubicinhydrochlorid bei Kindern und Erwachsenen.

Die für Erwachsene berichteten Werte der Gesamtclearance von Idarubicinhydrochlorid sind mit 30-107,9 l/h/m² höher als die berichteten Werte in der pädiatrischen Population, welche zwischen 18-33 l/h/m² liegen. Auch wenn Idarubicinhydrochlorid sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ein sehr großes Verteilungsvolumen aufweist, welches darauf hindeutet, dass ein großer Anteil des Arzneimittels im Gewebe gebunden wird, können die kürzere Eliminationshalbwertszeit und die geringere Gesamtclearance nicht vollständig durch das offensichtlich kleinere Verteilungsvolumen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen erklärt werden.

Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion

Nieren- und Leberfunktionsstörungen können zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Idarubicin führen. 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 beeinträchtigter Leberfunktion reduziert ist und daher zu höheren systemischen Wirkstoffkonzentrationen führen könnte. Die Verfügbarkeit von Idarubicin könnte auch durch eine Nierenfunktionsstörung beeinträchtigt sein. Daher ist bei Patienten mit Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörung eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). 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 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.

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 (siehe Abschnitt 5.1). Über einen Zeitraum von 13 Wochen erhielten Ratten und Hunde an drei aufeinanderfolgenden Tagen intravenöse Einzeldosen von 0,4 mg/kg bzw. 0,3 mg/kg. Als Zielorgane der Toxizität wurden das hämatolymphopoetische System (Abnahme von Leukozyten, Erythrozyten und zugehörigen Parametern sowie Thrombozyten; Atrophie und Involution von Milz und Thymus), der Gastrointestinaltrakt (entzündliche Veränderungen des Darms und/oder erosive Läsionen), die Leber (Nekrose, Steatose), die Niere (tubuläre Degeneration oder Atrophie), die Hoden (Hemmung der Spermatogenese) und die weiblichen Geschlechtsorgane identifiziert.

Mutagenität

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

Teratogenität/Embryotoxizität

Idarubicin zeigte bei Ratten teratogene und embryotoxische Wirkungen, jedoch nicht bei 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 wirkte bei Ratten kanzerogen, sogar nach Verabreichung einer einzelnen i.v. Dosis. Dies entspricht den Eigenschaften von Daunorubicin, Doxorubicin und weiteren Zytostatika.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Glycerol
- Salzsäure 10 % (zur Einstellung des pH-Wertes)
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde über 14 Tage bei 2-8 °C und bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Typ I Glasflasche mit fluorpolymerbeschichtetem Halobutylstopfen mit oder ohne Schutzvorrichtung aus Kunststoff (OncoSafe oder transparente Schutzfolie). Die Durchstechflaschen sind mit Aluminium-Bördelkappen versiegelt. Der „OncoSafe“ bzw. die transparente Schutzfolie kommen nicht in Kontakt mit dem Arzneimittel und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Packungsgrößen

1 x 5 mg/5 ml

1 x 10 mg/10 ml

1 x 20 mg/20 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aufgrund der Toxizität der Substanz werden folgende Schutzvorkehrungen empfohlen:

- Dieses Produkt darf ausschließlich von Personal gehandhabt werden, das im sicheren Umgang mit zytotoxischen Substanzen geschult ist.
- Schwangere sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal muss beim Umgang mit Idarubicin HEXAL Schutzkleidung (Labormantel, Einmalhandschuhe, Schutzbrille und -maske) tragen.
- Alle Arbeiten sind unter einer Sicherheitswerkbank oder einem Isolator durchzuführen.
- Die Arbeitsfläche ist mit einer saugfähigen Unterlage mit flüssigkeitsdichter Folie zur Einmalverwendung zu bedecken.
- Alle Gegenstände, die für die Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich Handschuhe, sind in Hochrisiko-Abfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.
- Durch Verschütten oder Auslaufen kontaminiertes Material ist mit einer verdünnten Natriumhypochlorit-Lösung (mit 1 % aktivem Chlor), möglichst durch Einweichen und mit nachfolgender Spülung mit Wasser, zu behandeln. Die dabei auftretende Entfärbung weist auf den Verlust der zytostatischen Wirksamkeit hin.
- Alle für die Reinigung verwendeten Materialien sind wie vorstehend beschrieben zu entsorgen.
- Wenn versehentlich Idarubicinhydrochlorid mit Haut oder Augen in Berührung kommt, sind die betroffenen Stellen unverzüglich ausgiebig mit Wasser oder Natriumbikarbonat-Lösung zu spülen, und ein Arzt ist aufzusuchen.
- Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
- Idarubicin HEXAL ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt!
- Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.
- Vor Verabreichung ist die Lösung auf Zimmertemperatur zu bringen.
- Idarubicin sollte innerhalb von 24 Stunden vor Verabreichung zubereitet werden.
- Die Möglichkeit der bakteriellen Kontaminationen während der Handhabung ist zu beachten.

Intravenöse Anwendung

Idarubicin HEXAL darf ausschließlich intravenös verabreicht werden.

Die Zubereitung von Idarubicin HEXAL kann durch die Verdünnung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung oder Glucose 5 % Infusionslösung erfolgen. Alternativ kann das erforderliche Volumen des unverdünnten Arzneimittels langsam über 5-10 Minuten über den Schlauch einer kontinuierlich laufenden intravenösen Infusion von Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung oder Glucose 5 % Infusionslösung verabreicht werden.

Eine direkte Bolusinjektion wird aufgrund des Risikos einer Paravasation nicht empfohlen, welche auftreten kann, auch wenn das Aspirieren von Blut in die Kanüle erfolgreich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Entsorgung

Reste des Arzneimittels sowie alle Materialien, die zur Verdünnung und Verabreichung benutzt wurden, müssen entsprechend den Standardanweisungen des Krankenhauses für zytotoxische Substanzen unter Beachtung der aktuellen nationalen Entsorgungsvorschriften für gefährliche Abfälle vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

82615.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. September 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION
{Monat JJJ}

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig