

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zavedos® 5 mg Kapseln

Zavedos® 10 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zavedos 5 mg Kapsel

1 Kapsel enthält 5 mg Idarubicinhydrochlorid.

Zavedos 10 mg Kapsel

1 Kapsel enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Zavedos 5 mg Kapsel

Oberteil und Unterteil der Kapseln sind rot mit schwarzem Aufdruck „Idarubicin 5“.

Zavedos 10 mg Kapsel

Der Oberteil der Kapseln ist rot mit schwarzem Aufdruck „Idarubicin 10“, der Unterteil ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zur Remissionsinduktion als Bestandteil in oralen gemilderten Kombinationstherapien bei älteren, nicht vorbehandelten Patienten mit AML, bei denen eine intravenöse Behandlung ausgeschlossen ist.

Die intravenöse Chemotherapie stellt in der Behandlung der AML jedoch die Therapie der Wahl zur Remissionsinduktion dar.

Zavedos Kapseln sind nicht zur palliativen Behandlung der AML bestimmt.

Mammakarzinom

Zur Behandlung von fortgeschrittenem Mammakarzinom bei Nichtansprechen auf eine Therapie der ersten Wahl, die keine Anthracycline enthielt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zavedos Kapseln dürfen nur von Ärzten verordnet werden, die in der onkologischen Chemotherapie erfahren sind.

Die Dosierung wird normalerweise auf Basis der Körperoberfläche berechnet.

Dosierung

Akute Myeloische Leukämie

Folgende Dosierung wird für Idarubicinhydrochlorid Kapseln in der Kombinationstherapie empfohlen: 15 bis 30 mg/m² Körperoberfläche täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen .

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom werden in der Monotherapie 45 mg/m² Körperoberfläche als Einzeldosis gegeben oder 15 mg/m² täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen. Eine Wiederholung der Behandlung erfolgt alle 3 oder 4 Wochen entsprechend den hämatologischen Befunden.

Eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg/m² oralem Idarubicinhydrochlorid sollte nicht überschritten werden.

Bei allen Dosierungsschemata sind jedoch der hämatologische Status des Patienten sowie bei Kombinationsbehandlung die Dosierungen der anderen zytotoxischen Substanzen zu berücksichtigen.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zavedos Kapseln bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird deshalb nicht empfohlen.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapseln sind im Ganzen mit etwas Flüssigkeit zu schlucken. Sie sollen weder gelutscht noch zerbissen oder zerkaut werden. Die Einnahme kann mit einer leichten Mahlzeit erfolgen.

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 Knochenmarksuppression
- 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

Eine Therapie mit Zavedos sollte nur unter Überwachung eines Arztes mit entsprechender Erfahrung in der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. 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.

Solange ausreichende Daten fehlen, wird die orale Anwendung von Idarubicin bei Patienten mit Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarkstransplantation nicht empfohlen.

Herzfunktion

Eine Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Behandlung mit Idarubicin, 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 dekompensierten 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 Idarubicin 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. Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Idarubicin und anderen Anthracyclinen oder Anthrachinonen additiv ist. Jedoch ist die orale Anwendung bei dieser Indikation für Kinder und Jugendliche nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Gelegentlich wurden schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse (etwa Perforationen oder Blutungen) bei mit oralem Idarubicin behandelten Patienten beschrieben, die eine akute Leukämie bzw. in der Anamnese andere Krankheiten hatten oder mit Arzneimittel behandelt wurden, die bekanntermaßen zu gastrointestinalen Komplikationen führen können. Bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für eine Blutung und/oder Perforation muss der behandelnde Arzt den Nutzen von oralem Idarubicin gegen die möglichen Risiken abwägen.

Leber- und Nierenfunktion

Da eine Störung der Leber- und/oder 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.

Tumorlyse-Syndrom

Idarubicin kann in Folge des umfassenden Purin-Katabolismus, der eine rasche Lyse von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), eine Hyperurikämie auslösen. Blutharnsäurewerte, Kalium, Phosphat und Kreatinin ($\uparrow$) aber auch Calcium ($\downarrow$) 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

Idarubicin kann Genotoxizität verursachen. Mit Idarubicin behandelte Männer und Frauen sollten während der Therapie und für einen Zeitraum nach der Behandlung zuverlässige kontrazeptive Maßnahmen ergreifen. Aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität in Folge der Therapie, wird Männern, die mit Idarubicinhydrochlorid behandelt werden, angeraten, bei Wunsch und Möglichkeit, eine Beratung zur Spermakonservierung einzuholen (siehe Abschnitt 4.6).

Wenn nach Abschluss der Therapie ein Kinderwunsch besteht, sollte den Patienten geraten werden, zuerst mit einem geeigneten Spezialisten zu sprechen.

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

Sonstiges

Wie bei anderen Zytostatika wurde auch unter der 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.

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 myelo-suppressiven 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 1,78-fache bzw. das 2,46-fache). Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Es könnte bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Nahrungsmittel scheinen die Idarubicinresorption nicht zu beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Idarubicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Zavedos darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Idarubicin das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Patientinnen sind über die mögliche Gefährdung des Fötus zu informieren.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, nicht schwanger zu werden und während der Behandlung mit Idarubicin und für mindestens 6,5 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Idarubicin und für mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idarubicin oder seine Metaboliten in die 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).

Fertilität

Idarubicin kann die Chromosomen in menschlichen Spermatozoen schädigen. Deshalb sollten Männer, die sich einer Behandlung mit Idarubicin unterziehen, für mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden ergreifen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idarubicin auf die weibliche Fruchtbarkeit vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Sowohl Männer als auch Frauen sollten vor einer Therapie eine Beratung zur Erhaltung der Fertilität/Z Zeugungsfähigkeit einholen.

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 wesentlichsten 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, asymptotische 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

Häufig: Blutung
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

<i>Sehr häufig:</i>	Alopezie (in der Regel reversibel)
<i>Häufig:</i>	Hautausschlag, Pruritus, Überempfindlichkeit nach Bestrahlung (sogenannte „Radiation-Recall-Reaktion“)
<i>Gelegentlich:</i>	Urtikaria, Hyperpigmentierung von Haut und Nägel, Zellulitis (kann schwer sein), Gewebnekrose
<i>Sehr selten:</i>	akrales Erythem

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).

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

Obwohl die Abpackung als Einzeldosis erfolgt, um das Risiko einer Überdosierung zu minimieren, und obwohl keine Daten über eine Überdosierung vorliegen, ist im Bedarfsfall so rasch wie möglich eine Magenspülung durchzuführen.

Patienten, die mit oralem Idarubicin behandelt werden, sind im Hinblick auf mögliche gastro-intestinale Blutungen oder schwere Schleimhautschädigungen zu beobachten.

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 Herzschränkung 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.

In klinischen Studien der Phase II an Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zeigte Idarubicin per os eine Responderrate von über 20 %.

Vergleichende klinische Studien zwischen oralem und intravenösem Idarubicin liegen derzeit nicht vor.

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. Es findet eine ausgeprägte Metabolisierung zum aktiven Metaboliten Idarubicinol statt, der langsamer eliminiert wird (Plasmahalbwertszeit 33 - 60 h).

Die Substanz wird hauptsächlich über die Galle ausgeschieden, vorwiegend in Form von Idarubicinol. Im Urin erscheinen 1 - 2 % der verabreichten Dosis als unveränderte Substanz und bis zu 4,6 % in Form von Idarubicinol.

Im Durchschnitt liegt die absolute Bioverfügbarkeit von Idarubicin nach oraler Aufnahme zwischen 18 und 39 % (individuelle Werte zwischen 3 und 77 %), während jene des aktiven Metaboliten Idarubicinol etwas höher sind (29 - 58 %). Die effektive Bioverfügbarkeit, die auf Grundlage der pharmakologischen Reaktion berechnet wurde, beträgt ca. 35 %.

Untersuchungen zur intrazellulären Konzentration der Substanz (in kernhaltigen Blut- und Knochenmarkszellen) bei Leukämiepatienten zeigten, dass die Aufnahme rasch und fast gleichzeitig mit dem Auftreten der Substanz im Plasma erfolgt. Die Konzentrationen von Idarubicin und

Idarubicinol in kernhaltigen Blut- und Knochenmarkszellen sind mehr als 200-mal höher als die Plasmakonzentrationen.

Die Eliminationsgeschwindigkeiten von Idarubicin und Idarubicinol aus Plasma und Zellen waren vergleichbar.

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 Idarubin 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

Die LD₅₀-Werte nach oraler Verabreichung von Idarubicinhydrochlorid an Mäusen lagen bei 14,3 mg/kg, und betrugen bei Ratten 5,5 mg/kg.

Als Zeichen einer Toxizität traten raues Fell, Alopezie, Diarrhoe, kyphotische Erscheinungen, Abnahme der motorischen Aktivität und verminderte Gewichtszunahme bzw. Gewichtsverlust auf. Der LD₅₀-Wert nach oraler Gabe an Hunde wird auf ca. 1,5 mg/kg geschätzt. Als Zeichen einer Toxizität traten Erbrechen, Diarrhoe, Schwächung und Gewichtsverlust auf.

Chronische Toxizität

Bei den Untersuchungen zur chronischen Toxizität war oral verabreichtes Idarubicin nur etwa 1/3 so toxisch wie nach intravenöser Gabe. Insbesondere trat keine erhöhte gastrointestinale Toxizität nach oraler Gabe von Idarubicin auf.

Die Zielorgane nach oraler Verabreichung entsprechen denen nach intravenöser Gabe und betrafen hämolymphopoetisches System, Gastrointestinaltrakt, Leber, Nieren und Hoden.

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 muss nach oraler Verabreichung als möglicherweise kanzerogen betrachtet werden, da Idarubicin nach i. v. Gabe an Ratten kanzerogen war. Dieses kanzerogene Potential entspricht den Eigenschaften von Daunorubicin, Doxorubicin und weiteren Zytostatika.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
langkettige Partialglyceride

Kapselhülle

5 mg Kapseln

Gelatine
Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)

10 mg Kapseln

Oberteil

Gelatine
Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)

Unterteil

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid
Eisenoxid schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

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 Stück
3 x 1 Stück

Hartgelatinekapseln in Braunglasfläschchen (Typ III) mit Aluminiumschraubverschluss, Polyethylen-
einlage sowie Polyethylenschutzkappe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sollte das Pulver aus der Kapsel mit Augen, Haut oder Schleimhaut in Berührung kommen, sollte der
Bereich sorgfältig mit Wasser gereinigt werden. Eine medizinische Überwachung ist angezeigt.

Die Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind einzuhalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zavedos 5 mg Kapseln: 1-21099
Zavedos 10 mg Kapseln: 1-21096

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Jänner 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten