

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Idarubicin Accord 5 mg/5 ml Injektionslösung  
Idarubicin Accord 10 mg/10 ml Injektionslösung  
Idarubicin Accord 20 mg/20 ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Idarubicinhydrochlorid.  
Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.  
Jede Durchstechflasche mit 20 ml enthält 20 mg Idarubicinhydrochlorid.

Jeder ml Lösung enthält 1 mg Idarubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, orangefarbene bis rote Lösung ohne sichtbare Schwebstoffe.

pH: 3 – 4,5

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zytotoxin und Antimitotikum.

##### Erwachsene

- Zur Remissionsinduktion bei unbehandelten Patienten oder zur Remissionsinduktion bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myelogener Leukämie (AML).
- Als Second-Line-Therapie bei Patienten mit rezidivierter akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

##### Kinder

- Als First-Line-Therapie der akuten myelogenen Leukämie (AML) in Kombination mit Cytarabin zur Remissionsinduktion.
- Als Second-Line-Therapie bei Patienten mit rezidivierter akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Idarubicin Accord kann in Kombinationschemotherapien zusammen mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung wird normalerweise auf Basis der Körperoberfläche berechnet (mg/m<sup>2</sup>). Zur intravenösen Anwendung.

##### **Akute myelogene Leukämie (AML)**

Erwachsene: Bei akuter myelogener Leukämie beträgt die empfohlene Dosis 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich über 3 Tage in Kombination mit Cytarabin. Ein weiteres Dosierungsschema, das bei der akuten

myelogenen Leukämie, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie verwendet werden kann, ist die Gabe von 8 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich über 5 aufeinander folgende Tage.  
Kinder: Der empfohlene Dosisbereich beträgt 10 – 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich über 3 Tage in Kombination mit Cytarabin.

### **Akute lymphatische Leukämie (ALL)**

Erwachsene: Die empfohlene Dosis als Monotherapie beträgt 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich über 3 Tage.

Kinder: Die empfohlene Dosis als Monotherapie beträgt 10 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich über 3 Tage.

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

Diese Dosierungsschemata müssen immer den hämatologischen Status des Patienten und, bei Anwendung in Kombination, die Dosierungen der anderen zytotoxischen Arzneimittel berücksichtigen.

### **Art der Anwendung**

Bei der intravenösen Anwendung von Idarubicin ist Vorsicht angezeigt. Es wird empfohlen, Idarubicin über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen Infusion von Natriumchlorid-Lösung 0,9 % zu verabreichen. Diese Technik minimiert das Risiko einer Thrombose oder perivenösen Paravasation, die zu schwerer Cellulitis, Vesikation und Gewebnekrose führen kann. Die direkte intravenöse Injektion wird nicht empfohlen, da es sogar bei ausreichendem Blutrückfluss nach Nadelaspiration zu einer Paravasation kommen kann.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeit gegen Anthrazykline oder Anthracendione
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung
- floride Infektionen
- schwere Kardiomyopathie
- kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
- schwere Arrhythmien
- persistierende Myelosuppression
- vorausgegangene Behandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Idarubicin und/oder anderen Anthrazyklinen bzw. Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Allgemein**

Idarubicin darf nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung mit zytotoxischer Chemotherapie hat.

Dadurch wird sichergestellt, dass schwerwiegende Komplikationen der Erkrankung und/oder deren Behandlung, wie Blutungen oder schwere Infektionen, rasch und wirksam behandelt werden.

Eine Behandlung mit Idarubicin darf erst begonnen werden, wenn sich der Patient von den akuten toxischen Wirkungen einer vorausgegangenen zytotoxischen Behandlung (z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholt hat.

#### **Herzfunktion**

Kardiotoxizität ist ein bekanntes Risiko bei der Behandlung mit Anthrazyklinen und kann sich in frühzeitigen (d. h. akuten) oder verspäteten (d. h. verzögerten) Ereignissen äußern.

*Frühzeitige (akute) Ereignisse:* Die akute Kardiotoxizität von Idarubicin umfasst hauptsächlich Sinustachykardie und/oder Anomalien im Elektrokardiogramm (EKG), wie etwa nicht-spezifische ST-T-Veränderungen. Über Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und ventrikulärer Tachykardien, Bradykardie sowie AV-Block und Schenkelblock wurde ebenfalls berichtet. Diese Effekte lassen gewöhnlich 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.

*Verspätete (d. h. verzögerte) Ereignisse:* Eine verzögerte Kardiotoxizität tritt üblicherweise spät im Verlauf der Therapie oder innerhalb von 2 – 3 Monaten nach Therapieende auf, es wurden aber auch spätere Ereignisse – einige Monate oder Jahre nach Abschluss der Therapie – berichtet. Zu den Manifestationen einer verzögerten Kardiomyopathie zählen eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) und/oder Zeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz (CHF) wie etwa Dyspnoe, Lungenödem, abhängiges Ödem, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Es wurden auch subakute Effekte wie Perikarditis/Myokarditis berichtet. Eine lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-bedingten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität von Idarubicin dar.

Kumulative Dosislimits für intravenöses oder orales Idarubicinhydrochlorid wurden noch nicht definiert. Allerdings wurde eine Idarubicin-bedingte Kardiomyopathie bei 5 % der Patienten berichtet, die kumulative intravenöse Dosen von 150 bis 290 mg/m<sup>2</sup> erhielten. Die verfügbaren Daten für mit oralem Idarubicinhydrochlorid in kumulativen Dosen von bis zu 400 mg/m<sup>2</sup> behandelten Patienten lassen eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Kardiotoxizität vermuten.

Die Herzfunktion des Patienten muss vor der Behandlung mit Idarubicin überprüft und für die gesamte Dauer der Behandlung überwacht werden, um das Risiko des Auftretens einer schweren kardialen Beeinträchtigung zu minimieren. 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 durchgeführt werden, vor allem bei höheren, kumulativen Dosen von Anthrazyklinen. Die Methode der Beurteilung der Herzfunktion sollte während des gesamten Beobachtungszeitraums beibehalten werden.

Zu den Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität zählen eine aktive oder latente Herz-Kreislauf-Erkrankung, eine vorhergehende oder begleitende Strahlentherapie im perikardialen/mediastinalen Bereich, eine vorangegangene Therapie mit Anthrazyklinen oder Anthracenedionen und eine Begleittherapie mit Substanzen, die die Kontraktilität des Herzens unterdrücken können (z. B. Trastuzumab). Anthrazykline, einschließlich Idarubicin, dürfen nicht gemeinsam mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Anthrazykline nach Beendigung der Therapie mit anderen kardiotoxischen Substanzen erhalten, insbesondere solche mit einer langen Halbwertszeit wie z. B. Trastuzumab, sind möglicherweise einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität ausgesetzt. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Kreislauf verbleiben. Ärzte sollten daher nach Möglichkeit eine auf Anthrazyklinen basierte 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 bestehenden 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 Anthrazyklin-bedingte kardiale Toxizität bestehen, und es ist daher eine langfristige Überwachung der Herzfunktion durchzuführen.

Die Toxizität von Idarubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracenedionen ist möglicherweise additiv.

#### Hämatologische Toxizität

Idarubicin ist ein starker Hemmer der Knochenmarksfunktion. Daher führt die Anwendung dieses Arzneimittels in therapeutischen Dosen bei allen Patienten zu einer ausgeprägten Myelosuppression.

Eine hämatologische Kontrolle mit Bestimmung des Differentialblutbilds vor und während eines jeden Behandlungszyklus mit Idarubicin ist erforderlich.

Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Neutropenie (Granulozytopenie) sind die vorherrschenden Manifestationen der hämatologischen Toxizität von Idarubicin und stellen die häufigste dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels dar.

Leukopenie und Neutropenie sind in der Regel schwerwiegend; Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Neutrophile und Thrombozyten erreichen den Nadir in der Regel zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung des Präparats; in den meisten Fällen kehren die Werte jedoch in der 3. Woche in den normalen Bereich zurück.

Während der Phase einer schweren Myelosuppression wurden Todesfälle aufgrund von Infektionen und/oder Hämorrhagien berichtet.

Die klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression sind u. a. Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagien, Gewebhypoxie oder Tod. Wenn eine febrile Neutropenie auftritt, wird die Behandlung mit einem intravenösen Antibiotikum empfohlen.

#### Sekundäre Leukämien

Über das Auftreten einer sekundären Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde bei Patienten berichtet, die mit Anthrazyklinen (einschließlich Idarubicin) behandelt wurden. Sekundäre Leukämien treten häufiger auf, wenn die genannten Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen verabreicht werden, wenn die Patienten zuvor intensiv mit Zytostatika behandelt wurden oder nach Dosisescalationen von Anthrazyklinen. 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. In den meisten Fällen erholen sich die Patienten von dieser Nebenwirkung bis zur 3. Therapiewoche.

Gelegentlich wurden Episoden von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen (wie Perforation oder Blutungen) bei Patienten beobachtet, die mit oralem Idarubicin behandelt wurden, eine akute Leukämie oder andere Krankheiten in der Vorgeschichte hatten oder mit Arzneimitteln behandelt wurden, die 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 gegenüber dem Risiko abwägen.

#### Leber- und Nierenfunktion

Da eine Beeinträchtigung der Leber- und/oder der Nierenfunktion die Verfügbarkeit von Idarubicin beeinflussen kann, müssen Leber- und/oder 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 Anthrazyklinen 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 kleine Venen oder wiederholte Injektionen in die gleiche Vene kann 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) und Nekrose verursachen. Wenn während der intravenösen Verabreichung von Idarubicin Anzeichen oder Symptome einer Paravasation auftreten, ist die Arzneimittel-Infusion sofort zu unterbrechen.

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 medikamenteninduzierten Zerfall von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), kann Idarubicin eine Hyperurikämie induzieren. Blutharnsäure-, Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatinin-Spiegel müssen 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

Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen (wie Gelbfieber) bei Patienten, die infolge einer Behandlung mit Chemotherapeutika (einschließlich Idarubicin) immunsupprimiert sind, können zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. 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

Männern, die mit Idarubicin behandelt werden, wird empfohlen, während 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).

### 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.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **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 eine additive myelosuppressive Wirkung zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine additive myelosuppressive Wirkung kann auftreten, wenn gleichzeitig oder innerhalb von 2 bis 3 Wochen vor der Behandlung mit Idarubicin eine Radiotherapie durchgeführt wird.

Eine gleichzeitige Anwendung lebend-attenuierter Impfstoffe (wie etwa gegen Gelbfieber) wird aufgrund des Risikos potenziell letaler systemischer Infektionen nicht empfohlen. Dieses Risiko ist bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits immungeschwächt sind, erhöht.

Wenn verfügbar, muss ein inaktivierter Impfstoff verwendet werden.

Bei Kombination von oralen Antikoagulanzen und einer Chemotherapie zur Krebsbehandlung werden häufigere Kontrollen der INR (International Normalised Ratio) empfohlen, da das Risiko einer Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Cyclosporin A: Die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin A als Chemosensitizer erhöhte bei Patienten mit akuter Leukämie signifikant die AUC von Idarubicin (1,78-fach) und Idarubicinol (2,46-fach). Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Bei einigen Patienten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Das embryotoxische Potenzial von Idarubicin wurde sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Studien gezeigt. Es liegen allerdings keine adäquaten und kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen vor. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung nicht schwanger zu werden und, nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt, geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung zu ergreifen.

Idarubicin darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt. Die Patientin muss auf mögliche Schädigungen des Fetus hingewiesen werden. Patientinnen, die nach Beendigung der Therapie einen Kinderwunsch haben, müssen angewiesen werden, zunächst eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, sofern angemessen und verfügbar.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idarubicin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Mütter dürfen während der Behandlung mit Idarubicin nicht stillen.

##### Fertilität

Idarubicin kann die Chromosomen in menschlichen Spermatozoen schädigen. Aus diesem Grund müssen Männer, die mit Idarubicin behandelt werden, bis zu 3 Monate nach der Behandlung effektive Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **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.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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: Infektionen

Gelegentlich: Sepsis, Septikämie

### **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)**

Gelegentlich: Sekundäre Leukämien (akute myelogene Leukämie und myelodysplastisches Syndrom)

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Sehr häufig: Anämie, schwere Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie

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: Hirnblutung

### **Herzerkrankungen**

Häufig: Bradykardie, Sinustachykardie, Tachyarrhythmien, asymptomatisch reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien (Anzeichen und Symptome siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Abnormalitäten im EKG (z. B. unspezifische Veränderungen im ST-Segment), Myokardinfarkt

Sehr selten: Perikarditis, Myokarditis, AV- und Schenkelblock

### **Gefäßerkrankungen**

Häufig: Hämorrhagien, lokale Phlebitis, Thrombophlebitis

Gelegentlich: Schock

Sehr selten: Thromboembolie, Hitzewallung (Flush)

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Mukositis/Stomatitis, Diarrhö, abdominale Schmerzen oder Gefühl des Brennens

Häufig: Gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Ösophagitis, Kolitis (einschließlich schwerer Enterokolitis/neutropenischer Enterokolitis mit Perforation)

Sehr selten: Gastrische Erosionen oder Ulzerationen

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Häufig: Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr häufig: Alopezie

Häufig: Hautausschlag, Juckreiz, Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut („Radiation Recall Reaktion“)

Gelegentlich: Hyperpigmentation von Haut und Nägeln, Urtikaria, Cellulitis (möglicherweise schwerer Verlauf), Gewebsnekrose

Sehr selten: Akrales Erythem

Nicht bekannt: Lokale Reaktionen

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Sehr häufig: Rotfärbung des Urins für 1 bis 2 Tage nach der Behandlung

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Sehr häufig: Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Hämatopoetisches System

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

#### Kardiotoxizität

Eine lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-bedingten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität von Idarubicin dar (siehe Abschnitt 4.4).

#### Gastrointestinale Toxizität

Stomatitis und in schweren Fällen Ulzerationen der Mukosa, ferner Dehydration verursacht durch schweres Erbrechen und Diarrhoe, Risiko einer Darmperforation etc.

#### Verabreichungsort

Phlebitis/Thrombophlebitis und vorbeugende Maßnahmen siehe Abschnitt 4.2; unbeabsichtigte paravenöse Infiltration kann Schmerzen, schwere Cellulitis und Gewebenekrosen verursachen.

#### Andere Nebenwirkungen: Hyperurikämie.

Hydratation zur Prävention von Symptomen, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol können die möglichen Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

#### Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kinder sind ähnlich, ausgenommen die größere Anfälligkeit für eine Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität bei Kindern (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**

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. Fälle von spätem Herzversagen wurden bei Anthrazyklinen bis zu mehrere Monate nach der Überdosierung beobachtet.

Mit oralem Idarubicin behandelte Patienten müssen engmaschig überwacht werden, damit mögliche gastrointestinale Blutungen und schwere Schleimhautläsionen erkannt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* zytotoxische Antibiotika; Anthracycline und verwandte Substanzen  
*ATC-Code:* L01DB06

Idarubicin ist ein DNA-interkalierendes Anthrazyklin, das die Topoisomerase II beeinflusst und die Nukleinsäuresynthese hemmt. Die Modifikation der Anthrazyklinstruktur 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 Anthrazyklin-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 Daunorubicin und Doxorubicin. Der Hauptmetabolit, Idarubicinol, zeigte in experimentellen Modellen (in vitro und in vivo) eine antitumorale Aktivität. Bei der Ratte zeigte Idarubicinol, in gleicher Dosierung wie die Muttersubstanz verabreicht, eine eindeutig geringere Kardiotoxizität als Idarubicin.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Erwachsenen wurde Idarubicin nach oraler Gabe von 10 – 60 mg/m<sup>2</sup> 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 intravenöser Applikation von Idarubicin bei Erwachsenen war die terminale Halbwertszeit mit 13,9 ± 5,9 h vergleichbar mit der nach oraler Gabe beobachteten.

Nach intravenöser Verabreichung wird Idarubicin extensiv zu seinem aktiven Metaboliten Idarubicinol verstoffwechselt, der langsam mit einer Plasmahalbwertszeit zwischen 41 – 69 Stunden ausgeschieden wird. Das Arzneimittel wird durch biliäre und renale Exkretion eliminiert, vorwiegend in Form von Idarubicinol.

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Untersuchungen an 7 pädiatrischen Patienten, denen Idarubicin intravenös in Dosen zwischen 15 – 40 mg/m<sup>2</sup> 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 Idarubicin oral in Dosen zwischen 30 und 50 mg/m<sup>2</sup> über 3 Tage erhielten. Die maximale Plasmakonzentration von Idarubicin betrug 10,6 ng/ml (Bereich: 2,7 – 16,7 ng/ml bei einer Dosis von 40 mg/m<sup>2</sup>). Die mittlere Halbwertszeit (Median) von Idarubicin 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 Idarubicin nach i.v. Applikation war vergleichbar mit der, die in pädiatrischen Patienten nach oraler Gabe bestimmt wurde.

Da die  $C_{\max}$  von Idarubicin 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 Idarubicin bei Kindern und Erwachsenen.

Die bei Erwachsenen berichteten Werte der Gesamtclearance von Idarubicin sind mit 30 bis 107,9 l/h/m<sup>2</sup> höher als die berichteten Werte in der pädiatrischen Population, welche zwischen 18 bis 33 l/h/m<sup>2</sup> liegen. Auch wenn Idarubicin sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ein sehr großes Verteilungsvolumen aufweist, welches darauf hindeutet, dass ein großer Anteil des Medikaments 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.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Für die LD<sub>50</sub> (mediane Werte) von i.v. verabreichtem Idarubicin wurde bei Mäusen 4,4 mg/kg, bei Ratten 2,9 mg/kg und bei Hunden ca. 1,0 mg/kg ermittelt. Die Hauptzielorgane nach Einzelgabe waren das blutbildende System und, vor allem beim Hund, der Gastrointestinaltrakt. Die toxische Wirkung bei Ratten und Hunden wurde nach wiederholter intravenöser Gabe von Idarubicin untersucht. Die Zielorgane von intravenös verabreichtem Idarubicin bei Ratten und Hunden waren das hämolympopoetische System, Gastrointestinaltrakt, Nieren, Leber und die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane.

Studien zur Kardiotoxizität und zu subakuten Wirkungen zeigen, dass Idarubicin nach intravenöser 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.

Idarubicin erwies sich als genotoxisch bei den meisten durchgeführten In-vitro und In-vivo-Tests. Bei Ratten erwies sich intravenös verabreichtes Idarubicin toxisch für die Reproduktionsorgane, embryotoxisch und teratogen. Bei Ratten, die während der peri- und postnatalen Phase Dosen von bis zu 0,2 mg/kg/Tag verabreicht bekamen, wurden weder bei den Müttern noch bei den Nachkommen nennenswerte Auswirkungen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten erwies sich intravenös verabreichtes Idarubicin ebenso wie andere Anthrazykline und Zytotoxika als karzinogen. 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 (Konzentrat),  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes),  
Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Ein längerer Kontakt mit alkalischen Lösungen muss vermieden werden, da sonst ein rascher Zerfall erfolgt. Idarubicinhydrochlorid darf nicht mit Heparin gemischt werden, weil sich ein Präzipitat bilden könnte.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate.

Nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verbrauchen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit Chlorobutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einer Aluminiumkappe mit Flip-off-Verschluss aus Kunststoff.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Idarubicin Accord Infusionslösung muss intravenös über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen Infusion von Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten verabreicht werden.

Diese Technik minimiert das Risiko einer Thrombose oder perivenösen Paravasation, die zu schwerer Cellulitis und Nekrosen führen kann. Durch Injektion in kleine Venen oder wiederholte Injektionen in die gleiche Vene kann Phlebosklerose entstehen.

Aufgrund der Toxizität der Substanz werden folgende Schutzvorkehrungen empfohlen:

- Dieses Produkt darf nur von Personal gehandhabt werden, das im sicheren Umgang mit zytotoxischen Substanzen geschult ist.
- Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.
- Das Personal muss beim Umgang mit Idarubicin Schutzkleidung (Schutzbrille, Labormantel, Einmalhandschuhe, Gesichtsmaske) tragen.
- 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 % Chlor) zu behandeln und anschließend mit Wasser zu spülen. Alle für die Reinigung verwendeten Materialien sind wie vorstehend beschrieben zu entsorgen.

Bei versehentlichem Kontakt mit Haut oder Augen sind die betroffenen Stellen unverzüglich ausgiebig mit Wasser, Seife und Wasser oder Natriumbikarbonat-Lösung zu spülen und ein Arzt aufzusuchen. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Reste des Arzneimittels sowie alle Materialien, die zur Rekonstitution, 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**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr. - 5 mg: 137554

Z.Nr. - 10 mg: 137555

Z.Nr. - 20 mg: 137556

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.03.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.11.2017

#### **10. STAND DER INFORMATION**

10/2022

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten