

FACHINFORMATION**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Idarubicin Hikma 1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml der Lösung enthält 1 mg Idarubicinhydrochlorid entsprechend 0,9 mg Idarubicin.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 5 mg Idarubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung enthält 20 mg Idarubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete*****Erwachsene***

Idarubicin Hikma ist angezeigt zur Remissionsinduktionsbehandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) bei unvorbehandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur intravenösen (i.v.) Anwendung.

Nicht zur intrathekalen Anwendung.

Die Dosis wird auf der Basis der Körperoberfläche (mg/m^2) berechnet.

Dosierung

Akute Myeloische Leukämie (AML)

Erwachsene

Im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. mit Cytarabin) beträgt die empfohlene Dosis $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v. täglich über 3 Tage

oder
8 mg/m² i.v. täglich über 5 Tage.

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

Mit der Gabe des zweiten Zyklus sollte bei Patienten, die unter der Therapie eine schwere Mukositis entwickeln, bis zum Abklingen dieser Toxizität gewartet werden. Darüber hinaus wird eine Dosisreduktion von 25 % empfohlen.

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

Kinder

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

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

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

Patienten mit Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörungen

Bei leichten Funktionsstörungen der Leber und/oder der Niere ist eine Dosisreduktion von Idarubicin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist Idarubicin Hikma kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Idarubicin als langsame Bolusinjektion (5-10 min) über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen laufenden Infusion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung zu verabreichen.

Die direkte intravenöse Injektion wird nicht empfohlen, da es sogar bei ausreichendem Blutrückfluss nach Nadelaspiration zu einer Extravasation kommen kann, (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere Anthracycline oder Anthrachinone
- Schwere Nierenfunktionsstörung
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Floride Infektionen

- Kardiomyopathie
- Schwere myokardiale Insuffizienz
- Akut entzündliche Myokarderkrankung
- Akuter Myokardinfarkt
- Schwere Arrhythmien
- Persistierende Myelosuppression
- Vorhergehende Behandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Idarubicin und/oder anderen Anthracyclinen oder Anthrachinonen (siehe Abschnitt 4.4)
- Hämorrhagische Diathese
- Stomatitis
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kombination mit Gelbfieberimpfstoff

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Idarubicin sollte nur unter der Aufsicht von Ärzten angewandt werden, die Erfahrung mit zytotoxischer Chemotherapie haben.

Dadurch wird sichergestellt, dass eine sofortige und wirksame Behandlung schwerer 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 Idarubicin von Akuttoxizitäten einer vorangegangenen zytotoxischen Therapie (wie z.B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und Infektionen) erholt haben.

Systemische Infektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Idarubicin abgeklungen sein

Kardiotoxizität

Eine Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Behandlung mit Idarubicin, das sich mit frühen (d.h. akuten) oder späten (d.h. verzögerten) Ereignissen äußern kann.

Frühe (d.h. akute) Ereignisse: Die frühe Kardiotoxizität von Idarubicin umfasst hauptsächlich Sinustachykardien und/oder EKG-Anomalien wie etwa nicht-spezifische ST-T-Wellen-Veränderungen. Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen und ventrikulärer Tachykardie, Bradykardie sowie AV-Block und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet. Diese Effekte deuten üblicherweise nicht auf die nachfolgende Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität hin, 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 im späten 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. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und /oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz wie etwa Dyspnoe, Lungenödem, abhängige Ödeme, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Es wurden auch subakute Effekte wie Perikarditis/Myokarditis berichtet. Eine lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthracyclin-induzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität von Idarubicin dar.

Kumulative Dosislimits für intravenöses oder orales Idarubicin wurden noch nicht definiert. Allerdings wurde über eine Idarubicin-bedingte Kardiomyopathie bei 5 % der Patienten berichtet, die

kumulative i.v. Dosen von 150 bis 290 mg/m² erhielten. Die verfügbaren Daten für Patienten, die mit oralem Idarubicin in kumulativen Dosen von bis zu 400 mg/m² behandelt wurden, weisen auf eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Kardiotoxizität hin.

Die Herzfunktion des Patienten muss vor der Behandlung untersucht werden und muss während der Behandlung sorgfältig überwacht werden, um das Risiko einer schweren kardialen Schädigung zu minimieren. Das 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 die Herzszintigraphie oder die Echokardiographie. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung die **Herzfunktion** mittels EKG und zusätzlicher mittels Herz- oder Herzmuskelszintigraphie oder Echokardiographie zu kontrollieren, vor allem bei Patienten mit erhöhten Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität.

Wiederholte Kontrollen der LVEF mittels Herzszintigraphie oder Echokardiographie sollten durchgeführt werden, insbesondere bei höheren, kumulativen Dosen von Anthracyclinen. Die zur Beurteilung verwendete Methode sollte während des gesamten Beobachtungszeitraumes beibehalten werden.

Zu den Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität zählen eine aktive oder latente Herz-Kreislauf-Erkrankung, eine vorangegangene oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich, eine vorangegangene Therapie mit Anthracyclinen oder Anthrachinonen und eine Begleittherapie mit anderen Arzneistoffen, die die Kontraktilität des Herzens unterdrücken können (z.B. Trastuzumab). Anthracycline einschließlich Idarubicin sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxisch wirkenden Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Anthracycline nach Beendigung der Therapie mit anderen kardiotoxischen Arzneistoffen erhalten, insbesondere solche mit einer langen Halbwertszeit wie etwa Trastuzumab, sind möglicherweise einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität ausgesetzt. Trastuzumab hat eine Halbwertszeit von etwa 28 - 38 Tagen und kann bis zu 27 Wochen im Blutkreislauf verbleiben. Ärzte sollten daher nach Möglichkeit eine auf Anthracyclinen basierende Therapie für bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Falls Anthracycline bereits 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 sowie bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren. Dennoch kann es unter Idarubicin auch bei niedrigeren kumulativen Dosen zu einer Kardiotoxizität kommen, unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorliegen oder nicht.

Kleinkinder und Kinder scheinen empfindlicher für eine Anthracyclin-induzierte Kardiotoxizität zu sein, so dass 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 Knochenmarksfunktion. Daher führt die Anwendung dieses Arzneimittels in therapeutischen Dosen bei allen Patienten zu einer ausgeprägten Myelosuppression. Eine hämatologische Kontrolle, einschließlich Bestimmung des Differentialblutbildes 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 in der Regel schwer; Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Die Zellzahlen von Neutrophilen und Blutplättchen erreichen ihren niedrigsten

Wert (Nadir) zumeist 10 bis 14 Tage nach Verabreichung des Arzneimittels; in der Regel kehren die Zellzahlen während der dritten Woche in den Normalbereich zurück. Während der Phase einer schweren Myelosuppression wurden Todesfälle aufgrund von Infektionen und/oder Blutungen berichtet. Die klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Blutungen, Gewebhypoxie oder Tod ein.

Wenn eine febrile Neutropenie auftritt, wird die Behandlung mit einem intravenösen Antibiotikum empfohlen.

Die Möglichkeit einer schnellen und wirksamen Behandlung schwerer Blutungen und/oder einer schweren Infektion muss gegeben sein.

Sekundäre Leukämie

Über das Auftreten einer sekundären Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde 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 zuvor intensiv mit Zytostatika behandelt wurden oder nach Dosisescalationen von Anthracyclinen. Diese Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben.

Gastrointestinale Toxizität

Idarubicin kann Erbrechen verursachen. Eine Mukositis (überwiegend 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 Episoden von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen (wie Perforation oder Blutungen) bei Patienten beobachtet, die mit oralem Idarubicin behandelt wurden und die eine akute Leukämie oder andere Krankheiten in der Vorgeschichte hatten oder die Arzneimittel erhalten hatten, die bekanntermaßen zu gastrointestinalen Komplikationen führen. Bei Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Blutungen und/oder Perforationen 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 (unter Verwendung von Serumbilirubin und Serumkreatinin als Indikatoren) vor und während der Behandlung untersucht werden. Bei einer Reihe von klinischen Phase III - Studien war die Therapie kontraindiziert, wenn Serumspiegel von Bilirubin und/oder Kreatinin von 2,0 mg/dl überschritten wurden. Bei anderen Anthracyclinen erfolgt im Allgemeinen Dosisreduktion um 50%, wenn die Werte für Bilirubin zwischen 1,2 und 2,0 mg/dl liegen.

Wirkungen an der Injektionsstelle

Durch Injektionen in kleine Venen oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene kann eine Phlebosklerose entstehen. Bei Beachtung der Empfehlungen zur Verabreichung kann das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle minimiert werden.

Paravasation

Eine Paravasation von Idarubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen (brennend, stechend), schwere Gewebeläsionen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Bei Zeichen oder Symptomen einer Paravasation während der intravenösen Verabreichung von Idarubicin ist die 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 arzneimittelinduzierten Zerfall von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), kann Idarubicin eine Hyperurikämie induzieren. Blutharnsäure-, Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatinin-Spiegel sollten nach der initialen Behandlung untersucht werden. Hydratation, Alkalisierung des Harns und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen (wie Gelbfieber) bei Patienten, die durch Chemotherapeutika (einschließlich Idarubicin) immunsupprimiert sind, können zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind daher bei Patienten, die Idarubicin erhalten, zu vermeiden.

Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Immunantwort auf solche Impfstoffe kann jedoch abgeschwächt sein.

Fortpflanzungssystem

Männern, die mit Idarubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu drei Monaten danach kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden und sich, aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität in Folge der Therapie mit Idarubicin, bezüglich Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Idarubicin nicht schwanger zu werden, und entsprechende effektive kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstiges

Wie bei anderen Zytostatika wurde auch bei der Anwendung von Idarubicin über das Auftreten von Thrombophlebitiden und thromboembolischen Ereignissen einschließlich einer Lungenembolie berichtet.

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

Aufgrund der Toxizität von Idarubicin sind Schutzmaßnahmen für das Personal erforderlich. Diese sind in Abschnitt 6.6 beschrieben.

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).

Eine Anwendung von Idarubicin in einer Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sowie eine gleichzeitige Anwendung von kardioaktiven Substanzen (z.B. Calciumantagonisten) erfordern eine Überwachung der Herzfunktion für die gesamte Behandlungsdauer.

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

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

Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen (z.B. gegen Gelbfieber) werden wegen des Risikos einer potentiell letalen systemischen Erkrankung nicht empfohlen. Bei Patienten, die bereits durch ihre Grunderkrankung immunsupprimiert sind, ist dieses Risiko zusätzlich erhöht.

Wenn verfügbar, sollte ein inaktivierter Impfstoff verwendet werden (Poliomyelitis). Die Immunantwort auf solche Impfstoffe kann jedoch abgeschwächt sein (siehe Abschnitt 4.4.).

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

Ciclosporin A: Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin A als Chemosensitizer erhöhte sich 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 könnte eine Dosisanpassung erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schädigung der Fertilität

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Die Auswirkungen von Idarubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht systematisch untersucht. Idarubicin kann jedoch Übelkeit und Erbrechen verursachen, wodurch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere Myelosuppression und Kardiotoxizität stellen die beiden wichtigsten Nebenwirkungen dar. Als Folge einer Myelosuppression können wiederum Nebenwirkungen wie Blutungen, Fieber, Infektionen, Sepsis/septischer Schock und Gewebshypoxien auftreten, die bei schweren Verläufen zum Tod führen können.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit einer Therapie mit Idarubicin beschrieben. Den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

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

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

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 (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 (Granulozytopenie), 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: kongestive Herzinsuffizienz, Bradykardie, Sinustachykardie, Tachyarrhythmien, asymptotische reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Kardiomyopathie (zu Anzeichen und Symptomen siehe Abschnitt 4.4) Gelegentlich: EKG-Veränderungen (z.B. unspezifische ST-Streckenänderungen), Myokardinfarkt Sehr selten: Perikarditis, Myokarditis, AV-Block, Schenkelblock
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Rötungen entlang der Infusionsvene Häufig: lokale Phlebitis, Thrombophlebitis, Blutung Gelegentlich: Schock Sehr selten: Thromboembolie, Hitzewallung (Flush)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Mukositis/Stomatitis,

	<p>Häufig: Diarrhoe, abdominale Schmerzen oder brennendes Gefühl im Bauch gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen</p> <p>Gelegentlich: Ösophagitis, Kolitis (einschließlich schwerer Enterokolitis oder neutropenischer Kolitis mit Perforation)</p> <p>Sehr selten: Erosionen/Ulzerationen des Magens</p>
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p>Sehr häufig: Alopezie (in der Regel reversibel)</p> <p>Häufig: Hautausschlag, Juckreiz, Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut (sogenannte „Radiation-Recall-Reaktion“)</p> <p>Gelegentlich: Hyperpigmentierung von Haut und Nägel, Urtikaria, Zellulitis (möglicherweise schwerer Verlauf), Gewebsnekrose</p> <p>Sehr selten: akrales Erythem</p> <p>Nicht bekannt: lokale Reaktionen (im Bereich der Einstichstelle)</p>
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 ist die schwerste Nebenwirkung der Idarubicin-Behandlung. Diese Wirkung ist jedoch zu Eradikation leukämischer Zellen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Zellzahlen von Leukozyten und Thrombozyten erreichen meist 10 bis 14 Tage nach Anwendung von Idarubicin einen Tiefstwert (Nadir) und kehren im Allgemeinen in der 3. Woche wieder in den Normalbereich zurück. Während der Phase einer schweren Myelosuppression wurden Todesfälle infolge von Infektionen und/ oder Blutungen berichtet.

Als Folgen einer Myelosuppression können Nebenwirkungen wie Fieber, Infektionen, Sepsis, septischer Schock, Blutungen, Gewebhypoxie auftreten, die bei schweren Verläufen zum Tod führen können. Wenn eine febrile Neutropenie auftritt, wird die Behandlung mit einem intravenösen Antibiotikum empfohlen.

Kardiotoxizität

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

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kindern sind ähnlich, ausgenommen die größere Anfälligkeit für eine Anthracyclin-induzierte 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Im Fall einer schweren Myelosuppression werden unterstützende Therapiemaßnahmen - wie z. B. die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum oder die Transfusion fehlender Zellelemente - empfohlen.

Spätes Herzversagen wurde bei Anthracyclinen bis einige Monate nach der Überdosierung beobachtet. Die Patienten sollten daher sorgfältig überwacht werden und beim Auftreten von ersten Anzeichen einer Herzschiädigung nach konventionellen Methoden behandelt werden (Abbruch der Idarubicin-Behandlung und Hinzuziehen eines Kardiologen).

Aufgrund der pharmakokinetischen Parameter scheint eine Peritoneal- oder Hämodialyse nicht ausreichend zur Elimination des Wirkstoffes 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: Zytotoxische Antibiotika, Anthracycline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB06

Wirkmechanismus

Idarubicin ist ein DNA-interkalierendes Anthracyclin, das mit dem Enzym Topoisomerase II interagiert und einen hemmenden Effekt auf die Nukleinsäuresynthese hat.

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 hat sich als oral und intravenös wirksame Substanz gegen Leukämien und Lymphome bei Mäusen und Ratten erwiesen.

Studien (*in vitro*) an humanen und murinen Anthracyclin-resistenten Zellen haben eine niedrigere Kreuzresistenz für Idarubicin im Vergleich zu Doxorubicin und Daunorubicin gezeigt.

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 deutlich weniger kardiotoxisch als Idarubicin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Erwachsenen wurde Idarubicin nach oraler Gabe von 10 bis 60 mg/m² rasch resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen von 4 - 12,65 ng/ml wurden 1 bis 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 13,9 ± 5,9 h vergleichbar mit der nach oraler Gabe beobachteten.

Nach intravenöser Applikation wird Idarubicin extensiv zu seinem aktiven Metaboliten Idarubicinol metabolisiert, der mit einer Plasmahalbwertszeit von 41 - 69 h langsamer eliminiert wird. Der Arzneistoff wird mittels biliärer und renaler Exkretion eliminiert, vorwiegend in Form von Idarubicinol.

Untersuchungen zur zellulären (kernhaltige Blut- und Knochenmarkszellen) Verteilung von Idarubicin bei Leukämiepatienten zeigten, dass zelluläre Spitzenkonzentrationen von Idarubicin innerhalb weniger Minuten nach der Injektion erreicht werden.

Die Konzentrationen von Idarubicin und Idarubicinol in kernhaltigen Blut- und Knochenmarkszellen betragen über das Hundertfache der Plasmakonzentrationen. Die Eliminationsrate von Idarubicin aus den Zellen war mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 15 h mit der Eliminationsrate aus dem Plasma vergleichbar. Bei Idarubicinol beträgt der entsprechende Wert für die Zellen ungefähr 72 h.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Untersuchungen an 7 pädiatrischen Patienten, denen Idarubicin intravenös in Dosen zwischen 15 bis 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 Idarubicin oral in Dosen zwischen 30 bis 50 mg/m² 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/m²). 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 nach 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 - 107,9 l/h/m² höher als die in der pädiatrischen Population, welche zwischen 18 - 33 l/h/m² liegen. Auch wenn Idarubicin sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ein sehr hohes Verteilungsvolumen aufweist, welches darauf hindeutet, dass ein großer Anteil des Medikamentes 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 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 wird bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung eine Dosisreduktion empfohlen (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 Idarubicin wurden folgende Werte ermittelt:

Maus 4,4 mg/kg

Ratte 2,9 mg/kg

Hund 1,0 mg/kg

Die Hauptzielorgane nach intravenöser Einmalgabe waren das blutbildende System und beim Hund zusätzlich der Gastrointestinaltrakt.

Chronische Toxizität

Studien nach wiederholter Gabe von Idarubicin i.v. wurden bei Ratten und Hunden durchgeführt. Über einen Zeitraum von 13 Wochen wurden an 3 aufeinander folgenden Tagen Einzeldosen von Idarubicin von 0,4 mg/kg bzw. 0,3 mg/kg i.v. an Ratten und Hunden verabreicht. Die Zielorgane waren das hämolymphopoetische System (Abnahme von Leukozyten, Erythrozyten und verwandten Parametern und Plättchen; Atrophie und Involution der Milz und des Thymus), Gastrointestinaltrakt (intestinale Entzündungen und/ oder Erosionen), Leber (Nekrosen und Steatosen), Nieren (tubuläre Degenerationen oder Atrophien), Hoden (Hemmung der Spermatogenese).

Mutagenität

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

Teratogenität/Embryotoxizität

Idarubicin zeigte an der Ratte teratogene und embryotoxische Eigenschaften, jedoch nicht an Kaninchen.

Dies entspricht den Ergebnissen, die für Daunorubicin und Doxorubicin bei Verwendung äquitoxischer Dosen vorliegen.

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

Kanzerogenität

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol

Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 28 Tage bei 2- 8°C, vor Licht geschützt und für 28 Tage bei 20- 25°C, ohne Lichtschutz, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Injektionslösung sofort verwendet werden, es sei denn die Entnahme schließt eine mikrobielle Kontamination aus. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas (Typ I)-Durchstechflaschen (Leervolumen mit 6 ml, 10 ml und 20 ml) verschlossen mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, einem Aluminium-Flip off-Verschluss und einer Plastikkappe. Packungen mit einer Durchstechflasche zu 5 ml, 10 ml oder 20 ml Injektionslösung.

Eine 5 ml Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) verschlossen mit Chlorobutyl Gummistopfen, einem Aluminium-Flip off-Verschluss und einer Plastikkappe enthält 5 mg Idarubicinhydrochlorid.

Eine 10 ml Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) verschlossen mit Chlorobutyl Gummistopfen, einem Aluminium-Flip off-Verschluss und einer Plastikkappe enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.

Eine 20 ml Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) verschlossen mit Chlorobutyl Gummistopfen, einem Aluminium-Flip off-Verschluss und einer Plastikkappe enthält 20 mg Idarubicinhydrochlorid.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

- Ausschluss von Schwangeren vom Umgang mit diesem Arzneimittel.
- Tragen von Schutzkleidung (Schutzbrille, Mantel, Einmalhandschuhe und -maske) bei der Vorbereitung der Lösung auf einem dazu geeigneten Arbeitsplatz wie Sicherheitswerkbank mit Laminarflow oder Zytostatikawerkbank.
- Die Arbeitsfläche soll mit einer saugfähigen Unterlage auf flüssigkeitsdichter Folie zur Einmalverwendung bedeckt werden.
- Alle Gegenstände, die zur Auflösung, Anwendung oder Reinigung verwendet werden, inklusive Handschuhe, sind in Hochrisikoabfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.

- Die Reinigung von mit Idarubicinhydrochlorid kontaminierten Gegenständen ist mit einer 10 %igen Natriumhypochloritlösung möglich. Die dabei auftretende Entfärbung weist auf die oxidative Zerstörung der Wirksubstanz hin und signalisiert den Verlust der zytostatischen Potenz.
- Wenn trockenes oder aufgelöstes Idarubicinhydrochlorid mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältige Reinigung mit Wasser und Seife zu empfehlen. Am Auge ist physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

Es sollten nur klare Lösungen verwendet werden.

Vor der Anwendung sollte die Lösung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den nationalen Anforderungen für Zytostatika zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Pharma GmbH
Lochhamerstr.13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204857.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.