1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zavedos® Oral 5 mg
Hartkapseln
Zavedos® Oral 10 mg
Hartkapseln

Wirkstoff: Idarubicinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel Zavedos Oral 5 mg enthält 5 mg Idarubicinhydrochlorid.
1 Hartkapsel Zavedos Oral 10 mg enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zavedos Oral ist zur Remissionsinduktion als Bestandteil in oralen, abgeschwächten Kombinationstherapien (z. B. mit Etoposid, Thioguanin) bei älteren, nicht vorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) angezeigt. Die intravenöse Chemotherapie stellt in der Behandlung der AML jedoch die Therapie der ersten Wahl zur Remissionsinduktion dar.

Zavedos Oral soll nicht zur palliativen Behandlung der AML eingesetzt werden.

Zavedos Oral ist ausschließlich zur Anwendung unter der Anweisung von Ärzten bestimmt, die über Erfahrung in der Behandlung von Leukämien verfügen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben
Die Anwendung von Idarubicinhydrochlorid sollte nur von Ärzten, die über Erfahrung in der Behandlung von Leukämien verfügen, oder in einer entsprechenden Kooperation erfolgen.

Erwachsene
Folgende Dosierung wird für Zavedos Oral in der Kombinationstherapie empfohlen:

15 bis 30 mg Idarubicinhydrochlorid/m^2 Körperoberfläche während 3 Tagen täglich

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

Kinder und Jugendliche
Über die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird deshalb nicht empfohlen.

Patienten mit Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörungen
Bei leichten Funktionsstörungen der Leber und/ oder der Niere ist eine Dosisreduktion von Zavedos in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Art und Dauer der Anwendung
Vor Verabreichung muss darauf geachtet werden, dass die Kapseln unbeschädigt sind. Sie sollten unzerkaut mit Wasser eingenommen und dürfen weder gelutscht, gekaut oder zerbissen werden.

Die Einnahme von Nahrung scheint auf die Resorption von Idarubicinhydrochlorid keinen Einfluss zu haben. Zavedos Oral kann daher gleichzeitig mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Eine zeitliche Begrenzung der Anwendung ist nicht vorgesehen.

Sollte der Kapselinhalt mit den Augen, der Haut oder der Schleimhaut in Berührung kommen, sind diese Bereiche sofort und sorgfältig mit Wasser zu reinigen. Es sollte ärztliche Hilfe hinzugezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Anthrazykline oder Anthrachinone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz (Serumkreatinin > 2,5 mg/dl bzw. Bilirubin > 2 mg/dl), sofern die Funktionsstörungen nicht durch die akute Leukämie bedingt sind
- Floride Infektionen
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz (Kardiomyopathie, NYHA-Klasse IV)
- Akuter Herzinfarkt und abgelaufener Herzinfarkt, der zu Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) geführt hat
- Akute entzündliche Herzerkrankungen
- Schwere Arrhythmien
- Vorhergehende Behandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Idarubicinhydrochlorid und/ oder anderen Anthrazyklinen und Anthrachinonen (siehe Abschnitt 4.4)
- Persistierende Myelosuppression
- Stomatitis
- Hämorrhagische Diathese
- Stillzeit

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Eine Therapie mit Idarubicin sollte nur unter Überwachung eines Arztes mit entsprechender Erfahrung mit zytotoxischer 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 Akuttoxizitäten einer vorhergehenden zytotoxischen Therapie (z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholt haben, bevor eine Behandlung mit Idarubicinhydrochlorid begonnen wird.

Hämatologische Toxizität

Idarubicin wirkt stark myelosuppressiv. Nach Gabe einer therapeutischen Dosis wird es bei allen Patienten zu einer schweren Knochenmarkdepression kommen. Eine sorgfältige Überwachung des Blutbilds (Differenzialblutbild), einschließlich Granulozyten, Erythrozyten und Thrombozyten, ist daher vor und während jedes Therapiezyklus 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 zumeist 10 bis 14 Tage nach der Verabreichung ihren niedrigsten Wert (Nadir); die Zellzahlen gehen allerdings im Allgemeinen während der 3. Woche wieder auf Normalwerte zurück. In der Phase einer schweren Myelosuppression wurden Todesfälle aufgrund von Infektionen und/ oder Blutungen berichtet.

Zu den klinischen Folgen einer schweren Myelosuppression zählen auch Fieber, Infektionen, Sepsis/ Septikämie, septischer Schock, Blutungen, Gewebehypoxie und Tod. Für den Fall 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.

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

Sekundäre Leukämie

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Idarubicin, behandelt wurden, kam es zu sekundären Leukämien mit oder ohne präleukämische Phase. Die sekundären Leukämien treten häufiger auf, wenn diese Arzneimittel zusammen mit DNA-schädigenden, antineoplastischen Substanzen gegeben werden, bei Patienten, die bereits intensiv mit Zytostatika vorbehandelt wurden, oder bei einer Dosiserhöhung der Anthrazykline. Diese Leukämien können nach einer Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren auftreten.

Gastrointestinaltrakt

Idarubicin kann Erbrechen verursachen. Eine Mukositis (vor allem Stomatitis, weniger häufig eine Ösophagitis) tritt im Allgemeinen bereits früh nach der Verabreichung von Idarubicin auf und kann in schwerer Verlaufsform innerhalb weniger Tage zu einer Schleimhautulzeration fortschreiten. Bei den meisten Patienten kommt es bis zur 3. Woche der Behandlung zu einer Rückbildung und Erholung.
Bei oral mit Idarubicin behandelten Patienten, die eine akute Leukämie bzw. eine Anamnese mit anderen Krankheiten hatten oder mit Arzneimitteln behandelt wurden, die bekanntermaßen zu gastrointestinalen Komplikationen führen können, wurden gelegentlich schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse (etwa Perforationen oder Blutungen) beschrieben. 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.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Behandlung mit Anthrazyklinen, 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 umfasst hauptsächlich Sinustachykardie und/ oder EKG-Anomalien wie etwa nichtspezifische ST-T-Veränderungen. Tachyarrhythmien, einschließlich Kammerextrasystolen und ventrikulärer Tachykardie, Bradykardie sowie AV-Block und Schenkelblock wurden ebenfalls beschrieben. Diese Effekte lassen unter normalen Umständen nicht auf die spätere Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität schließen, sind nur selten von klinischer Relevanz und sind im Allgemeinen 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. Zu den Manifestationen einer verzögerten Kardiomyopathie zählen reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) und/ oder Zeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie etwa Dyspnoe, Lungenödem, abhängiges Ödem, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprhythmus. Subakute Wirkungen wie Perikarditis/Myokarditis wurden ebenfalls beschrieben. Eine lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-bedingten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität von Idarubicin dar.

Limits der Kumulativdosis 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/m² erhielten. Die verfügbaren Daten für mit oralem Idarubicinhydrochlorid in kumulativen Dosen von bis zu 400 mg/m² behandelte Patienten lassen eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Kardiotoxizität vermuten.

Die Herzfunktion sollte vor und während der Behandlung besonders sorgfältig 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. Geeignete quantitative Methoden für regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion sind Herzbinnenraum-Szintigraphie (Multiple Gated Acquisition [MUGA] Scan) oder Echokardiographie. Eine Kontrolle der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit einem EKG sowie einem MUGA-Scan oder Echokardiographie wird empfohlen, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität. Wiederholte Kontrollen der LVEF mittels MUGA-Scan oder Echokardiographie sollten während der gesamten Behandlung durchgeführt werden, vor allem bei höheren, kumulativen Dosen von Anthrazyklinen. 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 perikardialen/mediastinalen Bereich, eine vorangegangene Therapie mit Anthrazyklinen oder Anthrachinonen und eine Begleittherapie mit anderen Substanzen, die die Kontraktilität des Herzens unterdrücken können oder mit kardiotoxischen Substanzen (z. B. Trastuzumab).
Anthrazykline einschließlich Idarubicin sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxisch wirkenden Substanzen angewendet werden, sofern die Herzfunktion des Patienten nicht engmaschig überwacht wird (siehe Abschnitt 4.5).
Bei Patienten, die nach dem Absetzen anderer kardiotoxischer Substanzen, vor allem solchen mit einer langen Halbwertszeit wie etwa Trastuzumab, eine Behandlung mit Anthrazyklinen 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 Anthrazyklinen basierende Therapie für bis zu 7 Monate nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Ist dies nicht möglich, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

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

Bei Kleinkindern und Kindern dürfte eine stärkere Empfindlichkeit für eine Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität bestehen, daher ist langfristig eine periodische Überwachung der Herzfunktion durchzuführen. Jedoch ist die orale Anwendung von Zavedos Oral bei Kindern und Jugendlichen nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Idarubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthrachinonen additiv ist.

Leber- und Nierenfunktion

Da eine Störung der Leber- und/ oder 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 überwacht werden. Bei einer Anzahl von klinischen Phase-III-Studien wurde keine Therapie durchgeführt, wenn die Serumspiegel von Bilirubin und/ oder Kreatinin 2 mg/100 ml überschritten. Bei anderen Anthrazyklinen erfolgt im Allgemeinen eine 50%-ige Dosisreduktion, wenn die Werte für Bilirubin zwischen 1,2 und 2,0 mg/100 ml liegen.

Tumorlysesyndrom

Idarubicin kann in Folge des umfassenden Purinkatabolismus, der die rasche Lyse von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlysesyndrom), eine Hyperurikämie auslösen. Blutharnsäurewerte, Kalium, Calciumphosphat und Kreatinin sollten nach der initialen Behandlung bestimmt werden. Entsprechende Hydration, Harnalkalisierung und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko für mögliche Komplikationen eines Tumorlysesyndroms auf ein Minimum beschränken.

Immunsuppressive Wirkungen/ verstärkte Anfälligkeit für Infektionen
Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder lebend-attenuierten Impfstoffen (wie etwa gegen Gelbfieber) bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie, einschließlich Idarubicin, kann zu schwerwiegenden oder potenziell tödlichen 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 (siehe auch Abschnitt 4.5).

Fortpflanzungssystem
Idarubicin kann der Grund für Genotoxizität sein. Daher wird mit Idarubicin behandelten Männern und Frauen empfohlen, eine wirksame Verhütungsmethode während und für eine Zeit nach der Therapie anzuwenden. Mit Idarubicinhydrochlorid behandelten Männern wird geraten, sich gegebenenfalls ärztlich zur Spermienkonservierung beraten zu lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität in Folge der Therapie besteht (siehe Abschnitt 4.6). Wenn nach Abschluss der Therapie ein Kinderwunsch besteht, sollte zunächst unbedingt eine genetische Beratung erfolgen.

Ältere Patienten
Die Besonderheiten der zytostatischen Therapie bei älteren Patienten (z. B. höhere Rate an Komorbidität, eingeschränkte hämatopoetische Reserve und erhöhte Vulnerabilität der Organe) müssen auch bei der Anwendung von Zavedos Oral berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Informationen
Wie mit anderen zytotoxischen Therapien wurden auch mit Idarubicin Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse einschließlich einer Lungenembolie beschrieben, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht gesichert ist.

Die Substanz kann für 1 bis 2 Tage nach der Anwendung zu einer rötlichen Verfärbung des Urins führen; die Patienten sollten auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Idarubicin ist ein potenter Hemmer des Knochenmarks. Eine kombinierte Chemotherapie mit Substanzen ähnlicher Wirkung lässt eine additive Toxizität erwarten, vor allem hinsichtlich der myelosuppressiven, hämatologischen und der gastrointestinalen Wirkungen (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.

Substanzen, die das Gewebe der Leber oder Nieren schädigen, einschließlich Alkohol, können den Metabolismus, die Pharmakokinetik sowie die Wirksamkeit von Idarubicin beeinflussen und dessen Nebenwirkungen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

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

Impfstoffe
Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder lebend-attenuierten Impfstoffen (z. B. gegen Gelbfieber) bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie, einschließlich Idarubicin, kann zu schwerwiegenden oder potenziell tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit einem solchen Impfstoff sind daher bei Patienten unter Behandlung mit Idarubicin zu vermeiden. Bei Patienten, die bereits durch die Grundkrankheit immunsupprimiert sind, ist dieses Risiko zusätzlich erhöht. Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein. Wo vorhanden sollte ein inaktiver Impfstoff (Poliomyelitis) verwendet werden.

Orale Antikoagulanzien
Bei Kombination von oralen Antikoagulanzien mit einer onkologischen Chemotherapie 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Idarubicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Idarubicin darf nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden, außer der potenzielle Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus. Die Patientin sollte über die potenzielle Gefahr für den Fötus aufgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 6,5 Monate nach der letzten Dosis der Behandlung mit Idarubicin, nicht schwanger zu werden und geeignete kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis der Behandlung mit Idarubicin, geeignete kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn nach Abschluss der Therapie ein Kinderwunsch besteht, sollte zunächst unbedingt eine genetische Beratung erfolgen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Idarubicin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Da andere Anthrazykline über die Muttermilch abgegeben werden und aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen von Idarubicin bei gestillten Säuglingen, sollten Frauen angewiesen werden, während der Behandlung mit Idarubicin und für mindestens 14 Tage nach der letzten Dosis, nicht zu stillen.

Fertilität
Idarubicin kann Chromosomenschäden in menschlichen Spermatozoen verursachen. Deshalb sollten Männer, die mit Idarubicin behandelt werden, während der Behandlung und mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis eine effektive Methode der Kontrazeption anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung zur Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten lassen.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere Myelosuppression und Kardiotoxizität stellen die beiden wesentlichsten Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.4).
Als Folge einer Myelosuppression können Hämorrhagie, Fieber, Infektion, Sepsis/ septischer Schock und Gewebehypoxie 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 (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 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 (einschl. Zysten und Polypen)
Gelegentlich: Sekundäre Leukämien (akute myeloide Leukämie und ein myelodysplastisches Syndrom)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Anämie, schwere Leukopenie, Neutropenie (Granulozytopenie), Thrombozytopenie
Nicht bekannt: Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Anaphylaxie

Endokrine Erkrankungen
Sehr häufig: Anorexie
Gelegentlich: Dehydratation

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hyperurikämie
Nicht bekannt: Tumorlysesyndrom

Erkrankungen des Nervensystems
Selten: Zerebrale Hämorrhagien

Herzerkrankungen
Häufig: Dekompensierte Herzinsuffizienz, Bradykardie, Sinustachykardie, Tachyarrhythmien, Kardiomyopathie (Zeichen und Symptome siehe Abschnitt 4.4), asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion
Gelegentlich: EKG-Veränderungen (z. B. unspezifische ST-Strecken-Änderungen), Myokardinfarkt
Sehr selten: Perikarditis, Myokarditis, AV- und Schenkelblock

Gefäßerkrankungen
Häufig: Hämorrhagien, lokale Phlebitis, Thrombophlebitis
Gelegentlich: Schockreaktion
Sehr selten: Thromboembolie, Gesichtsrötung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Mukositis/ Stomatitis, Diarrhoe, abdominale Schmerzen oder brennendes Gefühl
Häufig: Gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Ösophagitis, Kolitis (einschl. schwere Enterokolitis/ neutropenische Enterokolitis mit Perforation)
Sehr selten: Gastrale Erosionen oder Ulzerationen

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubins

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Alopezie (in der Regel reversibel), wobei das Haar normalerweise innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Beendigung der Therapie nachwächst
Häufig: Hautausschlag, Jucken, Überempfindlichkeit nach Bestrahlung („Recall"-Phänomen)
Gelegentlich: Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Urtikaria, Zellulitis (kann schwer sein), Gewebenekrose
Sehr selten: Akrale Erytheme
Nicht bekannt: Lokale Reaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr häufig: Rotfärbung des Harns für 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost

Beschreibung spezifischer Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Andere Nebenwirkungen
Hyperurikämie kann infolge schneller Lyse von neoplastischen Zellen auftreten. Die Symptome der Hyperurikämie sollten durch Hydratation, Alkalisierung des Urins und Gabe von Allopurinol behandelt werden. Andere Nebenwirkungen sind bullöse Erytheme.

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

Ein spezifisches Antidot gegen Idarubicin ist nicht bekannt.

Symptome der Intoxikation
Sehr hohe Einzeldosen von Idarubicin können eine akute Myokardtoxizität innerhalb von 24 Stunden und eine schwere Myelosuppression innerhalb von 1 bis 2 Wochen verursachen. Eine spät auftretende Herzinsuffizienz wurde mit Anthrazyklinen bis einige Monate nach der Überdosierung beobachtet.

Darüber hinaus sind keine speziellen Daten zur Überdosierung nach oraler Gabe bekannt. In derartigen Fällen werden jedoch eine umgehende Magenspülung und eine besondere Kontrolle hinsichtlich gastrointestinaler Blutungen und schwerer Schleimhautschäden empfohlen.

Therapie von Intoxikationen
Im Falle der Myokardtoxizität sind ein Kardiologe hinzuzuziehen und die Behandlung mit Zavedos Oral abzusetzen. Beim Vorliegen einer ausgeprägten Myelosuppression sind, in Abhängigkeit davon, welches myelopoetische Teilsystem überwiegend betroffen ist, geeignete supportive Therapiemaßnahmen - wie z. B. die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum oder Transfusion der fehlenden Zellelemente - zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklin-Gruppe, ATC-Code: L01DB06.

Idarubicin ist ein Anthrazyklin, das durch Interkalation an die DNA bindet. Die Substanz wirkt auf Topoisomerase II und verursacht eine Inhibition der Nukleinsäuresynthese. Die in Position 4 modifizierte Anthrazyklin-Struktur gibt der Verbindung eine hohe Lipophilie. Diese führt zu einer gegenüber Doxorubicin und Daunorubicin erhöhten zellulären Aufnahme.

Idarubicin zeigt eine im Vergleich zu Daunorubicin höhere Wirksamkeit und wirkt bei Mäusen i.v. und oral gegen Leukämie und Lymphome. *In-vitro*-Studien an menschlichen Doxorubicin-resistenten Zellen und solchen von Mäusen erbrachten für Idarubicin im Vergleich zu Daunorubicin einen geringeren Grad an Kreuzresistenz.

Der Hauptmetabolit, Idarubicinol, hat in experimentellen Modellen *in vitro* und *in vivo* antitumorale Wirkung gezeigt. Bei gleicher Dosis zeigt Idarubicinol an der Ratte eine gegenüber Idarubicin deutlich geringere Kardiotoxizität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird Idarubicin nach oraler Applikation rasch resorbiert (C_{max}: 2 bis 4 Stunden) und aus dem Plasma mit einer terminalen Plasmahalbwertszeit von 10 bis 35 Stunden eliminiert. Es findet eine ausgeprägte Metabolisierung zu einem aktiven Metaboliten, Idarubicinol, statt, der langsamer eliminiert wird (Plasmahalbwertszeit: 33 bis 60 Stunden). Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Galle und vorwiegend in Form von Idarubicinol. Über den Urin werden nur 1 bis 2 % der Dosis in unveränderter Form und bis zu 4,6 % in Form von Idarubicinol ausgeschieden.

Im Durchschnitt liegt die absolute Bioverfügbarkeit von Idarubicin nach oraler Aufnahme zwischen 18 und 39 %; individuelle Werte lagen zwischen 3 und 77 %; auf Basis des aktiven Metaboliten Idarubicinol berechnet liegt diese etwas höher (29 bis 58 % mit Grenzwerten von 12 bis 153 %).

Untersuchungen zur Zellkonzentration von Idarubicin bei Patienten mit Leukämie wurden an kernhaltigen Blut- und Knochenmarkzellen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Arzneistoffaufnahme rasch erfolgt und dem Plasmaverlauf nahezu entspricht.

Die Konzentrationen von Idarubicin und Idarubicinol in kernhaltigen Blut- und Knochenmarkzellen betragen mehr als das 200-Fache der entsprechenden Plasmakonzentrationen.

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

Spezielle Patientengruppen

Beeinträchtigte Leber- und Nierenfunktion: 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 mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung reduziert sein und daher zu höheren systemischen Wirkstoffkonzentrationen führen könnte. Die Verfügbarkeit von Idarubicin könnte auch durch eine Nierenfunktionsstörung beeinträchtigt sein. Daher ist bei Patienten mit Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörung eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Patienten mit schwerer Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörung ist Idarubicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD_{50}-Werte nach oraler Verabreichung von Idarubicinhydrochlorid an Mäuse lagen bei 14,3 mg/kg und betrugen bei Ratten 5,5 mg/kg.

Als Zeichen einer Toxizität traten auf: raues Fell, Alopezie, Diarrhoe, kyphotische Erscheinungen, Abnahme der motorischen Aktivität und verminderte Gewichtszunahme bzw. Gewichtsverlust.

Der LD_{50}-Wert nach oraler Gabe an Hunde wird auf ca. 1,5 mg/kg geschätzt. Als Zeichen einer Toxizität traten auf: Erbrechen, Diarrhoe, Schwächung und Gewichtsverlust.

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: das hämatolymphopoetische System (Abnahme von Leukozyten, Erythrozyten und verwandten Parametern und Plättchen; Atrophie und Involution der Milz und des Thymus), Gastrointestinaltrakt (intestinale Entzündungen und Hämorrhagien und/ oder Erosionen), Leber (Vakuolisierung und/ oder Nekrosen und Steatosen), Nieren (tubuläre Degenerationen oder Atrophien), Hoden (Hemmung der Spermatogenese).

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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Höherkettige Partialglyceride (DAB)

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

Drucktinte
Schellack
Propylenglykol
Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid
Eisenoxid schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zavedos Oral 5 mg
Originalpackungen mit 1 Hartkapsel und 3 Hartkapseln

Zavedos Oral 10 mg
Originalpackungen mit 1 Hartkapsel und 3 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind einzuhalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zavedos Oral 5 mg: 19345.00.01
Zavedos Oral 10 mg: 19345.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. März 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. April 2003

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

spcde-3v22zv-hk-0