Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zavedos® 10 mg/10 ml
Injektionslösung
Zavedos® 20 mg/20 ml
Injektionslösung

Wirkstoff: Idarubicinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zavedos 10 mg/10 ml
1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 10 mg Idarubicinhydrochlorid.

Zavedos 20 mg/20 ml
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
Zavedos ist in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.

Kinder und Jugendliche
Zavedos (Idarubicinhydrochlorid), in Kombination mit Cytarabin, ist zur first-line Remissionsinduktionsbehandlung von nicht vorbehandelten Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene

Akute myeloische Leukämie (AML, ANLL):
In Kombination (z. B. mit Cytarabin) erhalten Erwachsene während 3 Tagen täglich 12 mg Idarubicinhydrochlorid/m^2 Körperoberfläche

oder

während 5 Tagen täglich 8 mg Idarubicinhydrochlorid/m^2 Körperoberfläche.

Eine kumulative Dosis von 120 mg/m^2 Körperoberfläche Idarubicinhydrochlorid sollte nicht überschritten werden. (Eine Vorbehandlung mit anderen Anthrazyklinen ist dabei mit jeweils einem Viertel der Daunorubicin- bzw. Doxorubicin-Dosierung mit einzuberechnen.)

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

In Kombination mit Cytosinarabinosid an 3 aufeinander folgenden Tagen entspricht die empfohlene Dosierung von 12 mg/m^2 Körperoberfläche Idarubicinhydrochlorid einer intensiveren Therapie als die Dosierung von 45 mg/m^2 Körperoberfläche Daunorubicin.

Kinder und Jugendliche
Kombinationstherapie:
Der für Kinder mit AML empfohlene Idarubicinhydrochlorid Dosisbereich, in Kombination mit Cytarabin, beträgt 10-12 mg/m^2 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.

Patienten mit Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörungen
Bei leichten Funktionsstörungen der Leber und/oder der Niere ist eine Dosisreduktion von Idarubicinhydrochlorid 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 Idarubicinhydrochlorid bei Patienten über 65 Jahren mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

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

Beim Umgang mit Zavedos muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Zavedos mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife erforderlich. Bei Kontakt mit Haut oder Augen sollte sofort sorgfältig mit Wasser oder mit Wasser und Seife oder mit Natriumbicarbonat-Lösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden.

Besonderer Hinweis
Zavedos darf nur intravenös verabreicht werden und sollte in den Schlauch einer laufenden Infusion (Natriumchloridlösung) zugegeben werden. Diese Technik verringert das Risiko einer Thrombophlebitis. Eine paravenöse Applikation kann zu schwerer Gewebenekrose führen. Ein sicherer Sitz der Infusionsnadel ist zu gewährleisten.

Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin. Die Infusion muss gestoppt und in einer anderen Vene erneut begonnen werden.

Bei wiederholter Applikation von Zavedos in dieselbe Vene oder bei Applikation in sehr dünne Venen besteht die Gefahr einer Gefäßsklerosierung.

Die Gesamtmenge an Zavedos wird innerhalb von 5 bis 10 Minuten verabreicht.

Zavedos wird in der Kombinationstherapie eingesetzt.

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
Die Anwendung von Idarubicin sollte nur von Ärzten, die in der Tumortherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen. Die Behandlung von Patienten über 65 Jahren sollte in Zentren erfolgen, die über ausreichende Erfahrungen in der hochdosierten Anthrazyklin-Therapie älterer Patienten verfügen. 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.

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 scheint die Empfindlichkeit für eine Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität größer zu sein. Daher ist eine Langzeitkontrolle der Herzfunktion in periodischen Abständen vorzunehmen.

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

<u>Leber- und Nierenfunktion</u>
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.

Wirkungen an der Injektionsstelle
Eine Injektion in eine kleine Vene oder eine wiederholte Injektion in dieselbe Vene können zu einer Phlebosklerose führen. Bei Beachtung der Empfehlungen zur Verabreichung kann das Risiko für eine Phlebitis/ Thrombophlebitis an der Injektionsstelle auf ein Mindestmaß beschränkt werden.

Paravasation
Eine Paravasation von Idarubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeläsionen (Blasenbildung, schwere Zellulitis) und Nekrose verursachen. Bei Zeichen oder Symptomen einer Paravasation während der intravenösen Verabreichung von Idarubicin sollte die Infusion sofort abgebrochen werden.
Im Falle einer Paravasation kann Dexrazoxan zur Vermeidung oder Verminderung von Gewebeschäden eingesetzt werden.

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 Männer 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
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.

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 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
Sehr häufig: Rötungen entlang der Infusionsvene
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.

Injektionsstelle
Das Risiko einer Phlebitis/ Thrombophlebitis kann durch Einhaltung der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Verfahrensweise minimiert werden. Bei paravenöser Fehlinjektion treten lokale Schmerzen, starke Zellulitis und Gewebenekrosen auf.

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.

Kinder und Jugendliche
Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kindern 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 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.

Therapie von Intoxikationen
Im Falle der Myokardtoxizität sind ein Kardiologe hinzuzuziehen und die Behandlung mit Zavedos 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.

Symptome von Paravasaten
Eine paravenöse Fehlinjektion von Idarubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeläsionen (Blasenbildung, schwere Zellulitis) und Nekrose verursachen. Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin.

Therapie von Paravasaten
Bei Zeichen oder Symptomen einer Paravasation während der intravenösen Verabreichung von Idarubicin sollte die Infusion sofort abgebrochen werden. Die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen.
Im Falle einer Paravasation kann Dexrazoxan zur Vermeidung oder Verminderung von Gewebeschäden eingesetzt werden.

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 Erwachsenen wurde Idarubicin nach einer oralen Gabe von 10 bis 60 mg/m^2 rasch absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 4 bis 12,65 ng/ml wurde 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die terminale Halbwertszeit betrug 12,7 ± 6,0 Stunden (Mittel ± SD). Nach der i.v.-Gabe von Idarubicin bei Erwachsenen war die abschließende

Halbwertszeit mit 13,9 ± 5,9 Stunden vergleichbar zu der, die nach der oralen Gabe beobachtet wurde.

Nach i.v.-Gabe findet eine ausgeprägte Metabolisierung zu einem aktiven Metaboliten, Idarubicinol, statt, der langsamer eliminiert wird (Plasmahalbwertszeit: 41 bis 69 Stunden). Die Ausscheidung erfolgt sowohl über die Galle als auch mit dem Urin, überwiegend in Form von Idarubicinol.

Untersuchungen zur Zellkonzentration von Idarubicin bei Patienten mit Leukämie wurden an kernhaltigen Blut- und Knochenmarkzellen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass nach i.v.-Gabe maximale Plasmawerte von Idarubicin innerhalb weniger Minuten erreicht werden.

Die Konzentrationen von Idarubicin und Idarubicinol in kernhaltigen Blut- und Knochenmarkzellen betragen mehr als das 100-Fache der entsprechenden Plasmakonzentrationen.

Die Eliminationsraten aus Plasma und Zellen waren vergleichbar mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 15 Stunden. Bei Idarubicinol beträgt der entsprechende Wert für die Zellen 72 Stunden.

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

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

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

Die für Erwachsene berichteten Werte der Gesamtclearance von Idarubicinhydrochlorid sind mit 30 bis 107,9 l/h/m^2 höher als die berichteten Werte in der pädiatrischen Population, welche zwischen 18 bis 33 l/h/m^2 liegen. Auch wenn Idarubicinhydrochlorid 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.

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).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Nach i.v.-Applikation wurden folgende LD_{50}-Werte ermittelt:

Maus	4 bis 5 mg/kg
Ratte	ca. 3 mg/kg
Hund	ca. 1 mg/kg

Die Hauptzielorgane waren das blutbildende System und, vor allem beim Hund, der Gastrointestinaltrakt.

Chronische Toxizität
Langzeitstudien wurden mit Doxorubicin als Vergleich an Ratte und Hund durchgeführt. Über einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen wurden jeweils wöchentlich an 3 aufeinander folgenden Tagen Einzeldosen von Idarubicinhydrochlorid bis 0,4 mg/kg (an der Ratte) bzw. 0,3 mg/kg (am Hund) i.v. verabreicht.

Die Zielorgane nach i.v.-Gabe sind: 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).

Im Vergleich zu Doxorubicin zeigte Idarubicin in beiden Tierspezies auf mg/kg-Basis eine doppelt so hohe Toxizität mit einer gegenüber Doxorubicin höheren Aktivität auf das hämatolymphopoetische System.

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.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Salzsäure 36 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Idarubicin sollte nicht mit anderen Substanzen gemischt und nicht simultan mit anderen Substanzen über denselben intravenösen Zugang appliziert werden. Es bestehen Hinweise aus *In-vitro*-Untersuchungen, dass andere intravenös zu verabreichende Arzneimittel (z. B. Aciclovir, Ceftazidim, Clindamycin, Dexamethason, Etoposid, Furosemid, Imipenem, Gentamycin, Hydrocortison, Methotrexat, Mezlocillin, Piperacillin/ Tazobactam, Vancomycin, Vincristin) bei gleichzeitiger Verabreichung mit Idarubicin inkompatibel sind.

Idarubicin bindet an Heparin; es kann zu Ausfällungen und Wirkungsverlust beider Mittel kommen.

Wenn Idarubicin in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen. Ebenso sollte Idarubicin nicht über längere Zeit mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse der Substanz).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Eine Mehrfachentnahme ist nicht vorgesehen, da Zavedos nicht konserviert ist. Reste müssen verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) und lichtgeschützt lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-1-Glas mit Halobutyl-Gummistopfen und Aluminiumverschluss mit Flip-Off-Kappe aus Kunststoff. Jede Durchstechflasche ist in einer durchsichtigen Kunststoffhülle verpackt.

Zavedos 10 mg/10 ml
Originalpackung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung

Zavedos 20 mg/20 ml
Originalpackung mit 1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektionslösung

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 Laminar-flow 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 Idarubicin 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 Idarubicin mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältige Reinigung mit Wasser und Seife zu empfehlen, am Auge ist physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

Die für Zytostatika vorgesehenen Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zavedos 10 mg/10 ml: 40806.01.00
Zavedos 20 mg/20 ml: 40806.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. April 1998
Datum der letzen Verlängerung der Zulassung: 16. September 2003

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

spcde-4v25zv-il-0