

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epirubicin Ebewe 2 mg/ml – Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium 3,54 mg/ml (als Natriumchlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, rote Lösung, frei von Partikeln.

pH-Wert: 2,5 – 4,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicin wird angewendet bei Erwachsenen.

Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, darunter:

- Mammakarzinom,
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom,
- Magenkarzinom,
- kleinzelliges Lungenkarzinom.

Bei intravesikaler Anwendung hat sich Epirubicin bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen:

- papilläres Übergangs-Zellkarzinom der Harnblase,
- Carcinoma in situ der Harnblase und
- Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Blasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epirubicinhydrochlorid ist nur zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicinhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht.

Intravenöse Anwendung

Es wird empfohlen, Epirubicinhydrochlorid über den Schlauch einer frei laufenden Kochsalzinfusion zu verabreichen, nachdem geprüft wurde, dass die Nadel ordnungsgemäß in der Vene platziert ist. Auf diese Weise kann das Risiko einer Extravasation des Arzneimittels minimiert und sichergestellt werden, dass die Vene nach Verabreichung des Arzneimittels mit Kochsalz gespült wird. Eine Extravasation von Epirubicinhydrochlorid während der Injektion kann schwere Gewebeschäden bis hin zur Nekrose verursachen. Es muss sorgfältig darauf

geachtet werden, eine Extravasation zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abubrechen. Die Injektion in kleine Gefäße oder wiederholte Injektion in dieselbe Vene kann zu Venensklerose führen.

Konventionelle Dosierung

Die empfohlene Dosis für Epirubicinhydrochlorid als Monotherapie, beträgt für Erwachsene 60-90 mg/m² Körperoberfläche. Epirubicinhydrochlorid sollte intravenös über 3-5 Minuten gegeben werden. Die Therapie sollte im 21-tägigen Intervall wiederholt werden, in Abhängigkeit vom hämatologischen Befund und der Knochenmarksfunktion.

Wenn Anzeichen von Toxizität einschließlich schwerer Neutropenie/neutropenischem Fieber und Thrombozytopenie auftreten (die noch an Tag 21 persistieren können), ist eine Dosisanpassung oder ein Verschieben der folgenden Dosis auf einen späteren Zeitpunkt notwendig.

Hochdosierung

Epirubicinhydrochlorid sollte als Monotherapie in der Hochdosistherapie des Bronchialkarzinoms nach folgendem Schema verabreicht werden:

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (bislang unbehandelt): 120 mg/m² an Tag 1, alle 3 Wochen.

In der Hochdosistherapie kann Epirubicinhydrochlorid als intravenöser Bolus über 3-5 Minuten oder als Infusion mit bis zu 30 Minuten Dauer verabreicht werden.

Mammakarzinom

In der adjuvanten Therapie des Frühstadiums des Mammakarzinoms mit positiven Lymphknoten werden intravenöse Dosen von Epirubicinhydrochlorid von 100 mg/m² (als Einzeldosis an Tag 1) bis 120 mg/m² (verteilt auf zwei Dosen an Tag 1 und 8) alle 3-4 Wochen in Kombination mit intravenösem Cyclophosphamid und 5-Fluoruracil sowie oralem Tamoxifen empfohlen.

Niedrigere Dosen (60-75 mg/m² für die konventionelle Therapie und 105-120 mg/m² für die Hochdosistherapie) werden bei Patienten empfohlen, deren Knochenmarksfunktion durch eine vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie, altersbedingt oder durch neoplastische Knochenmarksinfiltration eingeschränkt ist. Die Gesamtdosis pro Zyklus kann auf 2-3 aufeinander folgende Tage verteilt werden.

Nachfolgend sind die üblicherweise eingesetzten Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid in der Mono- und Kombinationstherapie verschiedener Tumore wie folgt aufgeführt:

Tumorindikation	Epirubicinhydrochlorid-Dosis (mg/m²)^a	
	Monotherapie	Kombinationstherapie
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	60–90	50–100
Magenkarzinom	60–90	50
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	120	120
Blasenkarzinom	50 mg/50 ml oder 80 mg/50 ml (Carcinoma in situ) Prophylaxe: 50 mg/50 ml wöchentlich für 4 Wochen, danach monatlich über 11 Monate	

^a Die Dosis wird üblicherweise an Tag 1 oder an Tag 1, 2 und 3 im 21-tägigen Intervall gegeben.

Kombinationstherapie

Wenn Epirubicinhydrochlorid in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet wird, sollte die Dosis entsprechend reduziert werden. Üblicherweise verwendete Dosierungen sind in der obigen Tabelle dargestellt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Elimination von Epirubicinhydrochlorid erfolgt hauptsächlich über das hepatobiliäre System. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosierung anhand der Serumbilirubinspiegel wie folgt reduziert werden:

Serumbilirubin	Dosisreduktion
24 - 51 µmol/l	50%
> 51 µmol/l	75%

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einer moderaten Einschränkung der Nierenfunktion scheint keine Dosisreduktion erforderlich zu sein, da lediglich eine begrenzte Eliminierung von Epirubicinhydrochlorid auf diesem Weg erfolgt. Jedoch kann bei Patienten mit einem Serumkreatinin >5mg/dl eine Dosisanpassung notwendig sein.

Intravesikale Anwendung

Epirubicinhydrochlorid kann zur Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms und des Carcinoma-in-situ als intravesikale Gabe verabreicht werden. Zur Behandlung invasiver Tumore mit Penetration der Blasenwand ist die intravesikale Gabe nicht angezeigt, sondern eher die systemische oder operative (siehe Abschnitt 4.3). Epirubicinhydrochlorid wurde auch erfolgreich intravesikal als Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion oberflächlicher Tumore eingesetzt.

Zur Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms wird das folgende Schema unter Verwendung der unten stehenden Verdünnungstabelle empfohlen:

8 wöchentliche Instillationen von 50 mg/50 ml (verdünnt mit steriler Kochsalzlösung oder destilliertem, sterilem Wasser).

Wenn lokale Toxizität beobachtet wird: Eine Dosisreduktion auf 30 mg/50 ml ist angeraten.

Carcinoma in situ: bis zu 80 mg/50 ml (abhängig von der individuellen Verträglichkeit des Patienten).

Als Prophylaxe: 4-wöchentliche Gaben von 50 mg/50 ml gefolgt von 11 monatlichen Instillationen in dergleichen Dosierung.

Verdünnungstabelle für Lösungen zur Blaseninstillation

Erforderliche Epirubicinhydrochlorid-Dosis	Volumen an Epirubicinhydrochlorid 2 mg/ml	Volumen des Verdünnungsmittels steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige sterile Kochsalzlösung	Gesamtvolumen zur Blaseninstillation
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Die Lösung sollte 1 bis 2 Stunden intravesikal verbleiben. Zur Vermeidung einer ungewollten Verdünnung durch Urin ist der Patient anzuhalten, innerhalb von 12 Stunden vor der Instillation keinerlei Flüssigkeit zu trinken. Während der Instillation ist der Patient gelegentlich umzulagern und anzuweisen, am Ende der Instillationszeit seinen Urin zu entleeren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Epirubicinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere Anthrazykline oder Anthracendione
- Stillzeit

Bei parenteraler Applikation:

- ausgeprägte Knochenmarkdepression infolge einer vorangegangenen Chemotherapie und/oder Strahlentherapie
- Applikation bei Patienten, die bereits mit Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen (z.B. Doxorubicin oder Daunorubicin) und Anthracendionen bis zur jeweiligen maximalen kumulativen Dosis behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4.4)
- akute systemische Infektion
- ausgeprägte Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich
- schwere Leberfunktionseinschränkung
- bestehende oder anamnestisch bekannte Einschränkung der kardialen Funktion: einschließlich progrediente Herzinsuffizienz, muskuläre Herzinsuffizienz Grad IV (Ruheinsuffizienz), schwere Herzrhythmusstörungen und Leitungsstörungen mit gravierenden hämodynamischen Auswirkungen, akute entzündliche Herzmuskelerkrankungen, instabile Angina pectoris, akuter Herzinfarkt oder zurückliegender Herzinfarkt, der zur muskulären Herzinsuffizienz Grad III und IV geführt hat, Myokardiopathie
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoff

Bei intravesikaler Applikation:

- Epirubicin darf zur Therapie invasiver Tumore, die in die Blasenwand penetrieren, nicht intravesikal appliziert werden.
- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- großes Restharnvolumen
- Schrumpfblass
- Probleme bei der Katheterisierung
- Hämaturie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

Die Behandlung sollte nur von Ärzten, die in der Tumorbehandlung erfahren sind, erfolgen. Die Anwendung ist streng nach Vorschrift durchzuführen.

Die Patienten sollten sich von akuten toxischen Wirkungen vorangegangener zytotoxischer Therapien (wie z.B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholen, bevor die Behandlung mit Epirubicin begonnen wird.

Während die Behandlung mit hohen Dosen von Epirubicinhydrochlorid (z.B. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3-4 Wochen) ähnliche Nebenwirkungen hervorruft, wie die Behandlung mit Standarddosierungen ($< 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3-4 Wochen), kann die Schwere von Neutropenie und Stomatitis/Mukositis erhöht sein.

Die Behandlung mit hohen Dosen der Substanz erfordert eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher klinischer Komplikationen verursacht durch schwere Knochenmarkdepression.

Die Reinigung von mit Epirubicin kontaminierten Gegenständen ist mit einer 10 %-igen Natriumhypochlorit-Lösung möglich. Die dabei auftretende Entfärbung weist auf die oxydative Inaktivierung von Epirubicin hin. Bei Haut- und Schleimhautkontakt ist gründlich mit Wasser und Seife zu waschen.

Herzfunktion

Die Kardiotoxizität stellt ein Risiko der Anthrazyklin-Therapie dar und kann sich sowohl sofort (d.h. akut) als auch zu einem späteren Zeitpunkt (d.h. verzögert) in der Therapie manifestieren.

Frühe (d.h. akute) Nebenwirkungen (Soforttyp):

Dosisunabhängig und charakterisiert durch unspezifische EKG-Veränderungen.

Frühe Epirubicin-bedingte Kardiotoxizität äußert sich hauptsächlich in Sinustachykardie und/oder Elektrokardiogramm-(EKG-)Veränderungen, wie z.B. nicht spezifische ST-Streckensenkungen. Tachyarrhythmien, einschließlich frühzeitiger ventrikulärer Kontraktionen, ventrikulärer Tachykardien und Bradykardien; AV- und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet. Diese Nebenwirkungen lassen in der Regel nicht auf eine nachfolgende Entwicklung verspäteter Kardiotoxizität schließen, sind selten von klinischer Bedeutung und stellen im Allgemeinen keinen Grund für einen Abbruch der Epirubicin-Therapie dar.

Späte (d.h. verzögerte) Nebenwirkungen (Spättyp):

Dosisabhängige kumulative Organtoxizität in Form einer Kardiomyopathie.

Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich gewöhnlich spät im Verlauf der Therapie mit Epirubicin oder innerhalb von 2-3 Monaten nach Behandlungsende, wobei auch spätere Nebenwirkungen (mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende) berichtet wurden sind.

Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF), wie Dyspnoe, Lungenödem, lageabhängige Ödeme, Kardio- und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Die schwerste Form Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie ist die lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz, die auch die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt.

Das Risiko für die Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz erhöht sich schnell mit ansteigenden kumulativen Gesamtdosen von mehr als 900 mg/m² Epirubicinhydrochlorid. Diese kumulativen Dosen dürfen nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bevor Patienten mit Epirubicin behandelt werden, sollte die Herzfunktion beurteilt und während der gesamten Therapie überwacht werden, um das Risiko für das Auftreten einer schweren Beeinträchtigung der Herzfunktion zu reduzieren. Das Risiko kann durch regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Auswurfraction während des Behandlungsverlaufs und sofortiges Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionsstörung verringert werden.

Geeignete quantitative Verfahren zur wiederholten Beurteilung der Herzfunktion (Bewertung der LVEF) sind eine Multigated Radionuklid-Angiographie (MUGA) oder eine Echokardiographie (ECHO). Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für erhöhte Kardiotoxizität wird vor Behandlungsbeginn eine kardiale Untersuchung mittels EKG und entweder einem MUGA-Scan oder einem ECHO empfohlen. Besonders unter höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen sollten wiederholt Bestimmungen der LVEF durch MUGA oder ECHO durchgeführt werden. Die zur Beurteilung angewendete Methode sollte während der Verlaufskontrolle gleich bleiben.

Eine durch Anthrazyklin-Behandlung ausgelöste Kardiomyopathie lässt sich am besten durch Biopsie des Endomyokards diagnostizieren. Für Routine-Untersuchungen ist diese invasive Methode jedoch nicht geeignet. EKG-Veränderungen sind üblicherweise ein Anzeichen für eine vorübergehende (reversible) Schädigung. Eine andauernde Reduktion des QRS-Voltage, eine

Verlängerung (über die normalen Werte) des systolischen Intervalls und eine Reduktion der LVEF sind oftmals Zeichen einer durch Anthrazykline induzierten Kardiomyopathie.

Unter Berücksichtigung des Risikos einer Kardiomyopathie, sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m² Epirubicinhydrochlorid nur mit extremer Vorsicht überschritten werden.

Dies gilt besonders bei Anwendung von kumulativen Dosen von mehr als 600-700 mg Epirubicinhydrochlorid/m² KOF bzw. bei Patienten, die vorher eine Radiotherapie des mediastinalen Bereiches und/oder eine Behandlung mit potentiell kardiotoxischen Arzneimitteln erfahren haben.

Risikofaktoren für Kardiotoxizität schließen eine aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankung, vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich, vorhergehende Behandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln mit der Fähigkeit, die Herzkontraktilität zu supprimieren, oder kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Trastuzumab) (siehe Abschnitt 4.5) ein, mit einem erhöhten Risiko bei älteren Menschen.

Herzinsuffizienz (nach New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV) wurde bei Patienten beobachtet, die mit Trastuzumab alleine oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin behandelt wurden. Diese Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer ausgeprägt sein und wurde mit Todesfällen in Verbindung gebracht.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten gegenwärtig nicht in Kombination verabreicht werden, außer bei gut kontrollierten klinischen Tests mit Überwachung der Herzfunktion. Patienten, die in der Vergangenheit Anthrazykline erhalten haben, haben auch ein Risiko für Kardiotoxizität bei einer Behandlung mit Trastuzumab, jedoch ist das Risiko geringer, als bei der gleichzeitigen Einnahme von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab ca. 28-38 Tage beträgt, kann Trastuzumab für bis zu 27 Wochen nach Beendigung der Therapie im Blut zirkulieren. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Beendigung einer Therapie mit Trastuzumab erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität. Wenn möglich, sollten Ärzte von einer Anthrazyklin-basierten Therapie nach dem Absetzen von Trastuzumab für bis zu 27 Wochen absehen. Wenn Anthrazykline wie Epirubicin verabreicht werden, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Wenn sich eine symptomatische Herzinsuffizienz während der Therapie mit Trastuzumab nach einer Therapie mit Epirubicin entwickelt, sollte sie mit den geeigneten Standard-Arzneimitteln behandelt werden.

Die Überwachung der Herzfunktion muss bei Patienten, die mit hohen kumulativen Dosen behandelt werden und bei denen Risikofaktoren vorliegen, besonders sorgfältig durchgeführt werden. Eine Epirubicin-bedingte Kardiotoxizität kann jedoch auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorliegen. Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen additiv ist.

Hämatotoxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen, kann Epirubicin eine Myelosuppression hervorrufen. Hämatologische Profile, einschließlich weißes Differenzialblutbild (Leukozyten), sollten vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin beurteilt werden. Die vorherrschende Manifestation hämatologischer Epirubicin-Toxizität ist eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie), die auch die häufigste akute dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt. Bei Hochdosis-Schemata sind Leukopenie und Neutropenie in der Regel schwerer ausgeprägt, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach der Verabreichung des Arzneimittels erreicht wird. Dieser Abfall ist normalerweise vorübergehend und die Leukozyten-/

Neutrophilen-Werte steigen bis zum 21. Tag wieder auf Normalwerte an. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie, mit oder ohne präleukämischer Phase, wurde bei Patienten, die mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelt wurden, berichtet.

Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen verabreicht werden, in Kombination mit einer Strahlentherapie, wenn die Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt wurden, oder wenn die Anthrazyklin-Dosen gesteigert wurden. Derartige Leukämien können eine Latenzperiode von 1-3 Jahren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin ist emetisch. Mukositis/Stomatitis treten in der Regel frühzeitig nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und können sich, wenn sie schwer verlaufen, innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulzera entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur dritten Behandlungswoche.

Leberfunktion

Epirubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System eliminiert. Vor und während der Behandlung mit Epirubicin sollten Gesamtbilirubin im Serum und AST-Spiegel kontrolliert werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST – Werten kann die Clearance verzögert sein, mit der Konsequenz einer erhöhten Gesamtoxizität. Bei diesen Patienten werden geringere Dosen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten Epirubicin nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

Vor und während der Therapie sollte der Kreatininwert im Serum bestimmt werden. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einem Serumkreatininwert > 5mg/dl erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Zu einer Phlebosklerose kann es durch Injizieren in kleine Gefäße oder durch wiederholten Einstich in die gleiche Vene kommen. Das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle kann durch Befolgen der empfohlenen Verabreichungsmethode minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Epirubicin ist streng intravasal zu applizieren, da eine paravenöse Injektion zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis führt.

Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebsschädigung (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen.

Wenn Anzeichen oder Symptome einer Extravasation während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin auftreten, sollte die Infusion sofort abgebrochen werden.

Die Nebenwirkungen einer Extravasation von Anthrazyklinen können durch die sofortige Anwendung einer spezifischen Behandlung, z.B. durch Dexrazosan (siehe die entsprechende Fachinformation für die Anwendung), verhindert oder reduziert werden.

Die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen.

Die Schmerzen des Patienten können durch Abkühlung der betroffenen Stelle mit kalten Kompressen und Kühlung durch die Anwendung von Hyaluronsäure und DMSO gelindert werden. Der Arm ist hochzulagern. Der Patient ist während des anschließenden Zeitraums engmaschig zu überwachen, da eine Nekrose noch nach mehreren Wochen auftreten kann. Wenn eine solche Nekrose aufgrund einer Extravasation auftritt, ist im Hinblick auf eine mögliche Exzision ein plastischer Chirurg hinzuzuziehen.

Sonstiges

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen wurde auch bei der Anwendung von Epirubicin über koinzidentelle Fälle von Thrombophlebitis und thromboembolische Erscheinungen, einschließlich Lungenembolien (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

Epirubicin kann aufgrund des extensiven Purin-Abbaustoffwechsels, der mit der schnellen Arzneimittel-induzierten Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht, eine Hyperurikämie hervorrufen. Nach Behandlungsbeginn sollten die Harnsäurespiegel im Blut, und die Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatininwerte kontrolliert werden. Flüssigkeitszufuhr, Alkalisierung des Harns und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie kann mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Wirkung/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Patienten, mit durch Chemotherapeutika, einschließlich Epirubicin, geschwächtem Immunsystem, zu schwerwiegenden oder tödlichen verlaufenden Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Impfung von Lebendimpfstoffen ist bei Patienten, die Epirubicin erhalten, zu vermeiden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; jedoch kann die Immunantwort auf einen derartigen Impfstoff verringert werden.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen die mit Epirubicin behandelt werden, müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Nach Beendigung der Therapie sollten Patienten mit Kinderwunsch dazu angehalten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).

Männern, die mit Epirubicin behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen, und sollten sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten lassen.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Verabreichung

Intravesikale Anwendung

Die Verabreichung von Epirubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Harnblasenwand) und Blasenkontraktionen verursachen. Besonderes Augenmerk ist auf Katheterprobleme zu richten (z.B. Uretherobstruktion aufgrund von vesikalen Tumoren).

Intraarterielle Anwendung

Die intraarterielle Verabreichung von Epirubicin (Transkatheterembolisierung für lokale oder regionale Therapien eines primären hepatozellulären Karzinoms oder von Lebermetastasen) kann (zusätzlich zu einer systemischen Toxizität mit ähnlichen qualitativen Auswirkungen wie nach intravenöser Verabreichung von Epirubicin) auch lokale oder regionale Ereignisse verursachen, die auch gastroduodenale Ulzera (wahrscheinlich aufgrund eines Reflux der Arzneimittel in die Magenarterie) und eine Verengung der Gallengänge aufgrund einer arzneimittelinduzierten sklerosierenden Cholangitis umfassen können.

Diese Applikationsroute kann zu ausgedehnter Nekrose des perfundierten Gewebes führen.

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält 0,154 mmol (3,54 mg) Natrium/ml. Bei Patienten, die eine kontrollierte Natrium-Diät einhalten müssen, ist dies zu berücksichtigen.

Epirubicin kann für ein bis zwei Tage nach Verabreichung eine Rotfärbung des Urins verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. Additive Toxizität kann auftreten, insbesondere in Bezug auf Knochenmark-, hämatologische sowie gastrointestinalen Effekte (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Epirubicin in Kombination mit anderen potentiell kardiotoxischen und mit anderen kardioaktiven Substanzen (z.B. Kalziumkanalblockern) erfordert eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion.

Epirubicin wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Durch Begleittherapien hervorgerufene Veränderungen der Leberfunktion können den Metabolismus, die Pharmakokinetik, die therapeutische Wirksamkeit und/oder die Toxizität von Epirubicin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline einschließlich Epirubicin sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird sorgfältig überwacht. Bei Patienten, die Anthrazykline nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln, insbesondere solchen mit einer langen Halbwertszeit (z.B. Trastuzumab), erhalten, könnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität bestehen.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab ungefähr 28-38 Tage beträgt, kann Trastuzumab für bis zu 27 Wochen nach Beendigung der Therapie im Blut zirkulieren. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Beendigung einer Therapie mit Trastuzumab erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität. Wenn möglich, sollten Ärzte von einer Anthrazyklin-basierten Therapie nach dem Absetzen von Trastuzumab für bis zu 27 Wochen absehen. Wenn Anthrazykline wie Epirubicin verabreicht werden, ist die Herzfunktion des Patienten sorgfältig zu überwachen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoff ist bei Patienten unter Behandlung mit Epirubicin zu vermeiden. Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein.

Die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese muss bei einer (Vor-) Behandlung mit Arzneimitteln, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z.B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), berücksichtigt werden.

Arzneimittelwechselwirkungen mit Epirubicin wurden bei Cimetidin, Dexverapamil, Dexrazoxan, Interferon α_2b , Paclitaxel, Docetaxel und Chinin festgestellt:

- Cimetidin peroral erhöht die AUC-Werte von Epirubicin (50%) und Epirubicinol (41%) und sollte daher während der Behandlung mit Epirubicin abgesetzt werden.
- Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin beeinflussen und so möglicherweise dessen knochenmarksupprimierende Wirkung verstärken.
- Die vorausgehende Verabreichung von höheren Dosen (900 mg/m² und 1200 mg/m²) Dexrazoxan kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und zu einer Verringerung der AUC führen. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Anthrazyklinen und Dexrazoxan erhalten, kann es vermehrt zu einer Myelosuppression kommen.

- Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon α_2b kann eine Verminderung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Gesamt-Clearance von Epirubicin verursachen.
- Wenn Paclitaxel vor Epirubicin verabreicht wird, kann es die Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten erhöhen, wobei diese weder toxisch noch aktiv sind. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde.
Diese Kombination kann bei Verwendung einer zeitlich versetzten Verabreichung beider Substanzen angewendet werden. Die Infusion von Epirubicin und Paclitaxel ist mit einem mindestens 24-stündigen Intervall zwischen den beiden Substanzen durchzuführen.
Eine Studie zeigte, dass Docetaxel die Plasmakonzentrationen von Epirubicin-Metaboliten erhöhen kann, wenn es unmittelbar nach der Gabe von Epirubicin verabreicht wird.
- Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut in das Gewebe beschleunigen und Auswirkungen auf die Verteilung von Epirubicin in den Erythrozyten haben.

Epirubicin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Jedes Begleitmedikament, das die Leberfunktion beeinträchtigt, kann auch die Metabolisierung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin und infolgedessen seine Wirksamkeit und/oder Toxizität beeinflussen.

Arzneimittel, die zu einer Verzögerung der Harnsäureausscheidung führen (z.B. Sulfonamide, bestimmte Diuretika), können bei gleichzeitiger Anwendung von Epirubicin zu einer verstärkten Hyperurikämie führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fötus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Wie die meisten anderen antineoplastischen Wirkstoffe zeigte auch Epirubicin bei Tieren mutagene und karzinogene Eigenschaften. Wird Epirubicin während der Schwangerschaft angewendet, oder tritt während der Anwendung dieses Arzneimittels eine Schwangerschaft ein, ist die Patientin über potenzielle Risiken für den Fötus aufzuklären.

Studien an Schwangeren wurden nicht durchgeführt. Epirubicin darf in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die menschliche Muttermilch übergehen und das Risiko für schwere Epirubicin-induzierte Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, muss das Stillen daher während der Therapie mit Epirubicin unterbrochen werden.

Fertilität

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, müssen wirksame Verhütungsmethoden anwenden und sollen sich einer Beratung zur Spermakonservierung unterziehen, da die Möglichkeit einer therapiebedingten irreversiblen Infertilität besteht.

Epirubicin kann bei prämenopausalen Frauen zu Amenorrhö oder frühzeitiger Menopause führen.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollen angewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Behandlung zu vermeiden und während der Behandlung und für mindestens 6,5 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollen darauf hingewiesen werden, eine wirksame Verhütungsmethode während der Behandlung und für mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis, anzuwenden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Epirubicin kann akute Übelkeit und Erbrechen verursachen, wodurch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zeitweise eingeschränkt sein könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Epirubicin mit folgenden Häufigkeiten berichtet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen sind bei mehr als 10 % der behandelten Patienten zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie und Infektionen.

Systemorganklassen	Häufigkeiten	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Infektionen
	nicht bekannt	Septischer Schock (kann das Ergebnis einer Myelosuppression sein), Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	selten	Akute lymphatische Leukämie, sekundäre akute myeloische Leukämie, mit oder ohne prä-Leukämie-Phase, bei Patienten, die mit Epirubicin zusammen mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen behandelt wurden. Diese Leukämien haben eine kurze Latenzzeit (1-3 Jahre)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie, Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie); Bei hoher Dosierung Auftreten von schwerer reversibler Neutropenie (< 500 Neutrophile/mm ³ während < 7 Tagen)
	gelegentlich	Thrombozytopenie
	nicht bekannt	Hämorrhagie und Gewebehypoxie als Folge der Myelosuppression
Erkrankungen des Immunsystems	selten	Anaphylaxie (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion mit oder ohne

		Schock, einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber und Schüttelfrost)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	häufig	Anorexie, Dehydratation
	selten	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	selten	Schwindel
Augenerkrankungen	nicht bekannt	Konjunktivitis, Keratitis
Herzerkrankungen	selten	kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	häufig	Hitzewallungen
	gelegentlich	Phlebitis, Thrombophlebitis
	nicht bekannt	Schock, Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen mit letalem Ausgang)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Mukositis (kann 5–10 Tage nach Behandlungsbeginn auftreten), Ösophagitis, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö (kann zu Dehydratation führen), Bauchschmerzen
	nicht bekannt	Erosionen, Ulzerationen, Schmerzen oder Brennen, Blutungen, Hyperpigmentation der oralen Mucosa
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig	Alopezie (in 60-90% der behandelten Fälle; Diese ist bei Männern mit schwachem Bartwuchs verbunden). Alopezie ist dosisabhängig und in den meisten Fällen reversibel.
	selten	Urtikaria
	nicht bekannt	Lokale Toxizität, Ausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Erythem, Flush, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Photosensitivität, Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut („Recall-Reaktion“)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr häufig	Rotfärbung des Harns für 1 - 2 Tage nach der Verabreichung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	selten	Amenorrhö, Azoospermie
	nicht bekannt	vorzeitiger Eintritt der Menopause bei prämenopausalen Frauen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Erythem an der Infusionsstelle
	selten	allgemeine Befindlichkeitsstörungen, Asthenie, Fieber (bis hin zu Hyperpyrexie), Schüttelfrost
	nicht bekannt	Phlebosklerose, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis, Gewebnekrosen nach versehentlicher paravenöser Injektion
Untersuchungen	selten	Veränderungen der Transaminasespiegel

	nicht bekannt	Asymptomatischer Abfall der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVAf)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	häufig	Chemische Zystitis, manchmal hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler Applikation beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)

Nach intravesikaler Applikation:

Da nach einer intravesikalen Instillation nur sehr geringe Mengen des Wirkstoffs absorbiert werden, sind schwere, systemisch bedingte, Nebenwirkungen und allergische Reaktionen selten. Lokale Reaktionen wie Brennen oder häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) werden häufig beobachtet. Häufig kommen bakterielle oder chemische Cystitis vor (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkungen sind meistens reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosierung von Epirubicin führt zu schwerer Knochenmarkdepression (innerhalb von 10-14 Tagen - hauptsächlich Leukopenie und Thrombozytopenie), toxischen gastrointestinalen Wirkungen (hauptsächlich Mukositis) und akuten kardialen Komplikationen (innerhalb von 24 Stunden). Eine latente Herzinsuffizienz wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung festgestellt. (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen einer Herzinsuffizienz auftreten, müssen die Patienten entsprechend der konventionellen Richtlinien behandelt werden.

Behandlung

Symptomatisch; Bei starker Knochenmarkdepression können Allgemeinmaßnahmen wie z.B. Bluttransfusionen, Antibiotika und die Verlegung des Patienten in keimfreie Räume notwendig werden.
Epirubicinhydrochlorid ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklengruppe
ATC-Code: L01DB03

Epirubicin ist ein zytotoxisch wirksames Antibiotikum aus der Gruppe der Anthrazykline. Der Wirkmechanismus von Epirubicin hängt mit dessen Fähigkeit zusammen, sich an DNA zu binden. Studien mit Zellkulturen zeigten ein rasches Eindringen in die Zellen, Lokalisierung im

Zellkern sowie Hemmung der Nukleinsäuresynthese und der Mitose. Epirubicin erwies sich bei einem weiten Spektrum experimenteller Tumoren als wirksam, darunter die Leukämien L1210 und P388, Sarkom SA180 (solide und aszitische Formen), Melanom B16, Mammakarzinom, Lewis-Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren, die in athymische Nacktmäuse implantiert wurden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom), konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Epirubicin verläuft im Dosierungsbereich zwischen 60 und 150 mg/m² linear. Die Plasmaclearance wird weder durch die Infusionsdauer noch durch das Behandlungsschema beeinflusst.

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion folgt der Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravenöser Gabe von 60 - 150 mg/m² einem triexponentiellen Verlaufsmuster mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen Terminalphase bei einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Diese Dosen liegen innerhalb der Grenzen der pharmakokinetischen Linearität sowohl in Bezug auf die Plasmaclearancewerte als auch auf den metabolischen Stoffwechselweg. Verteilungsstudien bei Ratten zeigten, dass Epirubicin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert.

Die wichtigsten Metaboliten, die identifiziert wurden, sind Epirubicinol (13-OH Epirubicin) und Glucuronide von Epirubicin und von Epirubicinol. Die 4-O-Glucuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und kann die schnellere Elimination von Epirubicin und seine reduzierte Toxizität erklären. Die Plasmaspiegel des wichtigsten Metaboliten, Epirubicinol, sind immer niedriger als die des unveränderten Arzneimittels und laufen praktisch parallel.

Epirubicin wird weitgehend in der Leber metabolisiert.

Die hohen Plasmaclearancewerte von Epirubicin (0,9 l/Min.) und die langsame Elimination deuten auf ein hohes Verteilungsvolumen hin. Bei Leberfunktionsstörungen ist die Plasmaclearance reduziert. Annähernd 9 - 10 % der verabreichten Dosis werden über den Urin innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden.

Bei intravesikaler Epirubicinapplikation bei oberflächlichen Harnblasentumoren absorbiert das Tumorgewebe 2-10-fach höhere Mengen von Epirubicin als gesundes Gewebe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane nach Mehrfachgabe von Epirubicin waren bei Ratten, Kaninchen und Hunden das hämatolymphopoetische System, der Gastrointestinaltrakt, Nieren, Leber und Fortpflanzungsorgane. Epirubicin erwies sich auch bei Ratten, Kaninchen und Hunden als kardiotoxisch.

Wie andere Anthrazykline zeigte auch Epirubicin bei Ratten mutagene, genotoxische, embryotoxische und karzinogene Wirkungen.

Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen induziert. Dennoch muss Epirubicin, wie andere Anthrazykline und zytotoxische Wirkstoffe, als potenziell teratogen betrachtet werden.

Eine lokale Toleranzstudie an Ratten und Mäusen zeigte, dass die Extravasation von Epirubicin Gewebenekrosen verursacht.

In toxikologischen Studien zeigte Epirubicin einen besseren therapeutischen Index und niedrigere systemische und kardiale Toxizität als Doxorubicin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid in wässriger Lösung
Salzsäure Lösung zur pH-Wert Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Inkompatibilitäten sollte Epirubicin Ebewe nicht mit Heparin vermischt werden. Wenn Epirubicin in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen. Ebenso sollte Epirubicin nicht mit einer alkalischen Lösung in Kontakt kommen (Hydrolyse).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Infusionslösung nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung von Epirubicin Ebewe, verdünnt mit geeigneten Infusionsmedien (Glukose 5 %, 0,9 % Natriumchlorid) auf Konzentrationen von 0,1 mg/ml und 1,0 mg/ml, wurde für 28 Tage bei Kühlschranktemperatur nachgewiesen.

Bei Raumtemperatur sind diese Lösungen 4 Tage haltbar, sowohl mit als auch ohne Lichtschutz.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

Intravesikal werden Lösungen von 30 bis 80 mg Epirubicinhydrochlorid pro 50 ml Kochsalzlösung eingesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei allen Manipulationen ist auf die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination zu achten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 - 8°C).

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

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen. Nur klare Lösungen verwenden. Vor Anwendung auf Zimmertemperatur bringen.

Wenn das Arzneimittel im Kühlschrank gelagert wird, kann es zu einer Gelbildung kommen. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (15 - 25°C) geht das Produkt vom gelartigen Zustand in eine leicht visköse bis flüssige Lösung über.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Weißglas der hydrolytischen Klasse I mit Chlorobutyl - Gummistopfen, entsprechend Ph.Eur.

Packungsgrößen:

1 x 5 ml

5 x 5 ml

10 x 5 ml

1 x 25 ml
1 x 50 ml
1 x 100 ml

Glas-Vials mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (ONKO-Safe oder Sleeving). „Onco-Safe“ oder „Sleeving“ kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweis für das medizinische Personal:

Die Zubereitung der Infusionslösung darf nur von dafür ausgebildetem Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Ausschluss von Schwangeren vom Umgang mit diesem Arzneimittel.

Tragen von Schutzkleidung (Schutzbrille, Mantel, Einmalhandschuhe und -maske) bei der Vorbereitung der Lösung auf einem dazu bestimmten Arbeitsplatz, möglichst mit Entlüftung

Die Zubereitung der Infusionslösung muss in einem speziell dafür vorgesehenen, aseptischen Bereich stattfinden, möglichst mit Entlüftung. Die Arbeitsfläche soll mit einem saugenden, plastikbeschichteten Papier zur Einmalverwendung bedeckt werden.

Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten. Alle Gegenstände, die zur Anwendung oder Reinigung verwendet werden, inklusive Handschuhe, sind in Hochrisiko-Abfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.

Vorsichtig handhaben, Hautkontakt vermeiden.

Bei Hautkontakt sollte der betroffene Bereich gründlich mit Seife und Wasser oder Natriumbicarbonatlösung abgewaschen werden. Dabei darf die Haut jedoch nicht durch Verwendung einer Bürste o.ä. abgerieben werden. Nach dem Ausziehen der Schutzhandschuhe müssen die Hände gewaschen werden.

Durch geeignete Vorsichtsmaßnahmen ist zu verhindern, dass das Arzneimittel versehentlich in Kontakt mit den Augen kommt. Gegebenenfalls die Augen mit reichlich Wasser und/oder 0,9 %-iger Kochsalzlösung spülen und anschließend eine ärztliche Untersuchung veranlassen.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden.

Nur klare Lösungen verwenden.

Wenn Lösung verschüttet wurde oder ausgelaufen ist, sind die betroffenen Flächen oder Materialien mit Natriumhypochloritlösung (1 % wirksames Chlor) zu behandeln (vorzugsweise durch Einweichen/Einwirkenlassen und anschließendes Spülen mit Wasser).

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23767

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.09.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten