

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 10 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 100 mg Epirubicinhydrochlorid

1 Durchstechflasche mit 100 ml enthält 200 mg Epirubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare rote Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:

- Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Magenkarzinom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom

Bei intravesikaler Gabe hat sich Epirubicin als hilfreich erwiesen in der Therapie von:

- papillärem Übergangszellkarzinom der Blase
- Carcinoma-in-situ
- intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Blasenkarzinome nach transurethraler Resektion

Epirubicin ist ausschliesslich bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Epirubicinhydrochlorid ist nur zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicin ist bei Kindern nicht untersucht.

Empfohlene Dosierung

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.

Hochdosis

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 Mammakarzinoms im Frühstadium 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 aufeinanderfolgende 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/m ²) ^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 Epirubicin 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 > 5 mg/dl eine Dosisanpassung notwendig sein.

Art der Anwendung1) 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. Es sollte sorgfältig darauf geachtet werden, eine Extravasation zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abbrechen.

2) 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 Therapie (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, ist eine Dosisreduktion auf 30 mg/50 ml angeraten.

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

Als Prophylaxe: 4wöchentliche 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 Hospira 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

Epirubicin ist kontraindiziert:

- bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen Epirubicin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile und/oder andere Anthrazykline oder Anthrazendione gezeigt haben.
- in der Stillzeit.

Bei *intravenöser Anwendung* ist Epirubicinhydrochlorid kontraindiziert bei:

- Patienten mit anhaltender Knochenmarksuppression oder Knochenmarksuppression, hervorgerufen durch vorherige Chemo- oder Strahlentherapie.
- Patienten mit starker Beeinträchtigung der Leberfunktion.
- Patienten, die zuvor mit Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen (Doxorubicin oder Daunorubicin) und Anthrazendionen bis zur maximalen kumulativen Dosis behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit bestehender oder vorhergegangener Einschränkung der Herzfunktion wie z.B. schwere Arrhythmien, schwere Myokardinsuffizienz, kürzlicher Myokardinfarkt, Myokardiopathie und Patienten mit instabiler Angina pectoris.
- Patienten mit akuten systemischen Infektionen.

Bei *intravesikaler Anwendung* ist Epirubicinhydrochlorid kontraindiziert bei:

- Patienten mit Harnwegsinfektionen
- Patienten mit invasiven Tumoren, die die Blase penetrieren
- Patienten mit Problemen bei der Katheterisierung
- Patienten mit Blasenentzündungen
- Patienten mit großen Restharnvolumina
- Patienten mit kontrahierter Blase
- Patienten mit Hämaturie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epirubicin sollte nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapeutika erfahrenen Arztes eingesetzt werden. Diagnostische und therapeutische Einrichtungen zur Behandlung möglicher Komplikationen, verursacht durch die Knochenmarksuppression insbesondere als Folge der Behandlung mit höheren Dosen an Epirubicinhydrochlorid, müssen gegeben sein.

Epirubicin kann genotoxische Effekte haben. Daher wird männlichen Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, geraten, während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach Behandlungsende kein Kind zu zeugen. Es wird den Patienten empfohlen sich vor Behandlungsbeginn medizinisch über die Konservierung von Spermien beraten zu lassen, da die Therapie mit Epirubicin zur Infertilität führen kann.

Frauen sollten während der Behandlung mit Epirubicin eine Schwangerschaft vermeiden. Männer und Frauen müssen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Vor Behandlungsbeginn mit Epirubicin müssen sämtliche Laborwerte und die Herzfunktion sorgfältig überprüft werden.

Patienten müssen sich vor der Behandlung mit Epirubicin von akuten Toxizitäten (z.B. Stomatitis, Mukositis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierten Infektionen) einer vorhergehenden zytotoxischen Behandlung erholt haben.

Während hohe Epirubicinhydrochlorid-Dosen (z. B. ≥ 90 mg/m² alle 3 - 4 Wochen) gewöhnlich ähnliche unerwünschte Ereignisse wie Standarddosen (< 90 mg/m² alle 3 - 4 Wochen) verursachen, können Neutropenie und Stomatitis/Mukositis stärker ausgeprägt sein. Bei der Behandlung mit hohen Epirubicinhydrochlorid-Dosen ist sorgfältig auf mögliche klinische Komplikationen infolge einer starken Myelosuppression zu achten.

Herzfunktion: Die Anthrazyklintherapie kann zu kardiotoxischen Wirkungen führen, die in Form früher (akuter) oder später (verzögerter) Ereignisse in Erscheinung treten können.

Frühe (akute) Ereignisse: Eine früh auftretende Kardiotoxizität zeigt sich hauptsächlich als Sinustachykardie und/oder EKG-Anomalien wie unspezifische Veränderungen der ST-T-Strecke. Tachyarrhythmien einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie, sowie Atrioventrikular- und Schenkelblock wurden ebenfalls beobachtet. Diese Wirkungen sind gewöhnlich kein Anzeichen auf die Entstehung einer verzögerten Kardiotoxizität. Sie sind selten klinisch bedeutsam und gewöhnlich kein Anlass für das Absetzen der Behandlung mit Epirubicin.

Späte (verzögerte) Ereignisse: Eine verzögerte Kardiotoxizität entsteht gewöhnlich gegen Ende oder innerhalb von 2 - 3 Monaten nach Abschluss der Behandlung mit Epirubicin. Auch über noch später (mehrere Monate bis Jahre nach Abschluss der Therapie) auftretende Ereignisse wurde berichtet. Die durch Anthrazykline hervorgerufene verzögerte Kardiomyopathie geht mit einer persistierenden Amplitudenreduktion des QRS-Komplexes, einer abnormalen Verlängerung des systolischen Intervalls (PEP/LVET) und einer Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) einher. Weitere beobachtete Anzeichen und Symptome sind dekompenzierte Herzinsuffizienz, mit Symptomen wie Dyspnoe, Lungenödem, peripheres Ödem, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Die lebensbedrohliche dekompenzierte Herzinsuffizienz ist die schwerwiegendste Form der durch Anthrazykline ausgelösten Kardiomyopathie und stellt die kumulative, dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels dar.

Bei Verabreichung hoher kumulativer Epirubicinhydrochlorid-Dosen (> 900 mg/m²) besteht ein erhöhtes Risiko einer dekompenzierten Herzinsuffizienz. Bei Gabe kumulativer Dosen ist wegen der Gefahr der Entstehung einer Kardiomyopathie äußerste Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1). Bei Festlegung der maximalen kumulativen Epirubicinhydrochlorid-Dosis ist auch zu berücksichtigen, dass manche Patienten in Begleittherapie bereits mit anderen, potentiell kardiotoxischen Arzneimitteln behandelt werden.

Auch mehrere Wochen nach Abschluss der Therapie mit Epirubicin kann es zu einem auf spezifische Arzneibehandlungen nicht ansprechenden Herzversagen kommen. EKG-Veränderungen können auf eine Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie hinweisen. Für die Überwachung des Patienten auf eine durch Anthrazykline hervorgerufene Kardiotoxizität ist das EKG jedoch zu wenig sensibel und spezifisch.

Zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der Herzfunktion ist die Herztätigkeit des Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Epirubicin zu prüfen und während der Behandlung laufend zu überwachen. Durch sofortiges Absetzen von Epirubicin bei den ersten Anzeichen einer Beeinträchtigung der Herzfunktion kann dieses Risiko eingeschränkt werden. Dazu ist die linksventrikuläre Auswurfraction während der Behandlung regelmäßig zu bestimmen. Bei Auftreten von Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit Epirubicin beendet werden.

Eine geeignete quantitative Methode für die regelmäßige Beurteilung der Herzfunktion ist die Auswertung der linksventrikulären Auswurffraktion durch die Multigate Radionuklid-Angiographie (MUGA) oder die Echokardiographie (ECHO). Eine Bestimmung der Herzfunktion zu Beginn der Behandlung mittels EKG und MUGA-Scan oder durch ECHO wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Kardiotoxizität. Wiederholte MUGA- oder ECHO-Bestimmungen der linksventrikulären Auswurffraktion sind insbesondere bei Patienten durchzuführen, die höhere kumulative Anthrazyklindosen erhalten. Zur Bestimmung der Herzfunktion sollte während der gesamten Nachbeobachtungszeit stets die gleiche Methode zur Anwendung kommen. Bei Patienten mit hohem Risiko ist eine konsequente Überwachung der Herzfunktion dringend zu empfehlen, vor allem, wenn die Patienten vorher mit Anthrazyklinen oder Anthrazendionen behandelt wurden.

Das potentielle Risiko einer Kardiotoxizität kann bei Patienten mit aktiver oder latenter Herzkreislauferkrankung und bei Patienten mit vorausgehender oder gleichzeitiger Bestrahlung im mediastinalen/perikardialen Bereich erhöht sein. Dies gilt auch für eine vorausgehende Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen und für die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, welche die Kontraktilität des Herzens verringern können sowie kardiotoxischer Arzneimittel (z. B. Trastuzumab) (siehe Abschnitt 4.5). Die Herzfunktion ist bei Patienten unter höheren kumulativen Dosen und bei Patienten mit Risikofaktoren zu überwachen. Eine Kardiotoxizität kann aber auch nach niedrigeren kumulativen Dosen von Epirubicin und in Abwesenheit kardialer Risikofaktoren auftreten. Die Toxizität von Epirubicin und anderer Anthrazykline oder Anthrazendione ist wahrscheinlich additiv.

Hämatologische Toxizität: Wie andere zytotoxische Substanzen kann auch Epirubicin eine Myelosuppression hervorrufen. Vor und während eines jeden Behandlungszyklus mit Epirubicin ist ein hämatologisches Profil zu erstellen. Dazu gehören ein weißes Differentialblutbild sowie die Bestimmung der Anzahl der Erythrozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten. Die hämatologische Toxizität von Epirubicin tritt vor allem als dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) in Erscheinung und stellt die häufigste, akute, dosislimitierende Toxizität dieser Substanz dar. Leukopenie und Neutropenie sind gewöhnlich unter hohen Dosen stärker ausgeprägt und erreichen in den meisten Fällen ihren Nadir zwischen Tag 10 und Tag 14 nach der Verabreichung. Normalerweise ist diese Wirkung nur vorübergehender Natur. Die Anzahl weißer Blutkörperchen und neutrophiler Granulozyten erreicht meistens bis zu Tag 21 wieder den Normbereich. In sehr wenigen Fällen wurde über eine Thrombozytopenie (< 100.000 Thrombozyten/mm³) berichtet. Auch eine Anämie kann entstehen. Als klinische Folge einer schweren Myelosuppression kann es zu Fieber, Infektion, Sepsis/Septikämie, septischem Schock, Blutungen, Gewebehypoxie oder Tod kommen.

Sekundäre Leukämie: Bei Patienten unter Anthrazyklinen (auch unter Epirubicin) wurde über eine sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Bei Verabreichung dieser Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen oder mit Strahlentherapie kommt es häufiger zu einer sekundären Leukämie. Das Gleiche gilt für Patienten, die vorher mit hochdosierten zytotoxischen Arzneimitteln behandelt wurden oder für eine Steigerung der Anthrazyklindosen. Dieser Leukämietyp kann eine 1 bis 3-jährige Latenzperiode aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Magen-Darm-Trakt: Epirubicin ist emetogen. Mukositis/Stomatitis entsteht gewöhnlich kurz nach der Verabreichung und kann bei starker Ausprägung innerhalb einiger Tage zu Schleimhautulzerationen führen. In den meisten Fällen kommt es bis zur dritten Behandlungswoche zur Genesung.

Leberfunktion: Epirubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System ausgeschieden. Daher sollten vor Beginn und während der Behandlung der Gesamtbilirubinspiegel und die alkalischen Phosphatasen (AST und ALT) im Serum bestimmt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin- oder AST-Spiegel kann die Clearance von Epirubicin verlangsamt sein. Dies kann zu einer erhöhten Toxizität von Epirubicin führen. In solchen Fällen ist eine Dosisreduktion zu empfehlen (siehe

Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Epirubicin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die Serumkreatininspiegel vor und während der Behandlung zu bestimmen. Bei erhöhten Serumkreatininspiegeln (> 5 mg/dl) ist die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Verabreichung von Epirubicin kann der Urin 1 - 2 Tage lang eine rote Verfärbung aufweisen.

Wirkungen an der Einstichstelle: Bei Injektion in ein kleines Gefäß und bei mehrmaliger Injektion in die gleiche Vene kann es zu einer Phlebosklerose kommen. Durch Einhaltung der empfohlenen Verabreichungsmethode lässt sich das Risiko der Entstehung einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Einstichstelle auf ein Mindestmaß einschränken (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation: Die Extravasation von Epirubicin aus einer Vene während der intravenösen Verabreichung kann zu lokalen Schmerzen, schweren Gewebeläsionen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose führen. Bei Injektion in kleine Gefäße oder mehrmaliger Injektion in die gleiche Vene kann eine Venensklerose entstehen.

Wenn während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin Zeichen oder Symptome einer Extravasation zu beobachten sind, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Durch Abkühlen des betroffenen Bereichs über einen Zeitraum von 24 Stunden können die Schmerzen gelindert werden. Danach ist der Patient sorgfältig zu überwachen, da es noch mehrere Wochen nach einer Extravasation zu einer Nekrose kommen kann. Wegen einer eventuellen Exzision ist ein Facharzt für plastische Chirurgie zu Rate zu ziehen.

Sonstige Hinweise: Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen wurden auch unter Epirubicin Thrombophlebitis und thromboembolische Erscheinungen wie Lungenembolie (in manchen Fällen tödlich) beobachtet.

Tumorlyse-Syndrom: Wegen des hohen Purinkatabolismus, der mit der raschen, arzneibedingten Auflösung neoplastischer Zellen einhergeht (Tumorlyse-Syndrom), kann Epirubicin eine Hyperurikämie hervorrufen. Die Harnsäurekonzentration im Blut sowie die Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatininspiegel sollten daher nach einer initialen Therapie bestimmt werden. Die potentiellen Komplikationen des Tumorlyse-Syndroms können durch Hydratation, Alkalisierung des Harns und Prophylaxe einer Hyperurikämie mit Allopurinol auf ein Mindestmaß eingeschränkt werden.

Immunsuppressive Wirkungen/verstärkte Infektionsanfälligkeit: Die Verabreichung (attenuierter) Lebendimpfstoffe an Patienten mit geschwächter Immunabwehr infolge einer Behandlung mit Chemotherapeutika wie Epirubicin kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Fortpflanzungssystem: Epirubicin kann genotoxisch wirken. Patienten beider Geschlechter sollten unter Epirubicin wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen. Patienten, die nach Abschluss der Therapie Kinder haben möchten, sollte geraten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, sofern sie geeignet und verfügbar ist.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für andere Verabreichungsarten

Intravesikale Verabreichung: Die intravesikale Verabreichung von Epirubicin kann Symptome einer Chemozystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nokturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Blasenwandnekrose) und Blasenkonstriktion hervorrufen. Vor allem auf Katheterisierungsprobleme ist zu achten (z. B. Urethraobstruktion durch massive intravesikale Tumore).

Intraarterielle Verabreichung: Die intraarterielle Verabreichung von Epirubicin (arterielle Katheterembolisation zur lokalen oder regionalen Behandlung primärer hepatozellulärer Karzinome oder Lebermetastasen) kann (neben der systemischen Toxizität von Epirubicin, die qualitativ ähnlich

ist wie bei der intravenösen Verabreichung) lokale oder regionale Ereignisse wie gastroduodenale Ulzera (wahrscheinlich wegen des Rückflusses des Arzneimittels in die A. gastrica) und wegen einer arzneibedingten, sklerosierenden Cholangitis eine Gallengangverengung hervorrufen. Diese Verabreichungsart kann zu einer verbreiteten Nekrose des perfundierten Gewebes führen und wird nicht empfohlen.

Epirubicinhydrochlorid Hikma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis und ist damit praktisch „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wird nicht empfohlen, Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml Injektionslösung mit anderen Arzneimitteln zu mischen.

Epirubicin und andere zytostatische Substanzen

Epirubicin kann in Kombination mit anderen zytostatischen Substanzen verwendet werden. Die Patienten müssen dabei auf additive Toxizität überwacht werden. Additive toxische Wirkungen treten in erster Linie am Knochenmark/bei den hämatologischen Parametern und am Gastrointestinaltrakt auf (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Epirubicin in Kombination mit anderen potentiell kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin und Taxane) verwendet oder gleichzeitig mit anderen kardioaktiven Substanzen verabreicht wird (z. B. Calciumkanalblocker), muss die Herzfunktion des Patienten während der gesamten Behandlung überwacht werden.

Arzneimittel, die den Metabolismus von Epirubicin beeinflussen

Epirubicin wird in der Leber weitgehend metabolisiert. Veränderungen der Leberfunktion durch eine konkurrenzierende Therapie können Stoffwechsel, Pharmakokinetik, therapeutische Wirkung und/oder Toxizität von Epirubicin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Epirubicin und kardiotoxische Substanzen

Anthrazykline wie Epirubicin sollten nur unter sorgfältiger Überwachung der Herzfunktion des Patienten in Kombination mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden. Auch bei Patienten, die Anthrazykline nach Abschluss einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen, vor allem mit Substanzen mit langer Halbwertszeit wie Trastuzumab, erhalten, kann das Risiko der Entstehung einer Kardiotoxizität ebenfalls erhöht sein. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt ca. 28 – 38 Tage. Die Substanz kann bis zu 27 Wochen lang im Kreislauf vorliegen. Nach Beendigung einer Behandlung mit Trastuzumab sollte daher mit der Aufnahme einer Anthrazyklintherapie bis zu 27 Wochen gewartet werden. Wenn Anthrazykline schon vor Ablauf dieser Frist angewendet werden, empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion des Patienten.

Epirubicin und Impfstoffe

Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sind bei Patienten unter Epirubicin zu vermeiden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden. Die Reaktion auf diese Impfstoffe kann allerdings beeinträchtigt sein.

Wechselwirkungen von Epirubicin mit sonstigen Arzneimitteln

Wechselwirkungen von Epirubicin mit sonstigen Arzneimitteln wurden bei Patienten unter Cimetidin, Dexverapamil, Dexrazoxan, Docetaxel, Interferon α_2b , Paclitaxel und Chinin beobachtet.

Bei Verabreichung von Cimetidin (2-mal täglich 400 mg) vor Epirubicinhydrochlorid (100 mg/m² alle 3 Wochen) vergrößerte sich die AUC von Epirubicin und Epirubicinol um 50 % bzw. 41 % (letzterer Wert $p < 0,05$). Die AUC von 7-Deoxydoxorubicinolaglycon und die Durchblutung der Leber wurden hingegen nicht reduziert, so dass sich diese Ergebnisse nicht durch eine Abschwächung der Aktivität des Cytochroms P-450 erklären lassen. Während einer Behandlung mit Epirubicin sollte Cimetidin abgesetzt werden.

Bei Verabreichung von Paclitaxel vor Epirubicin kann es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von unverändertem Epirubicin und seiner Metaboliten kommen. Letztere sind allerdings weder toxisch noch aktiv.

Die gleichzeitige Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Epirubicin, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. In einer Studie war die hämatologische Toxizität größer, wenn Paclitaxel vor Epirubicin verabreicht wurde, verglichen mit der Verabreichung nach Epirubicin.

Diese Arzneikombination kann bei gestaffelter Verabreichung der beiden Substanzen zur Anwendung kommen. Zwischen der Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte jedoch mindestens ein 24-stündiges Intervall zwischen diesen beiden Substanzen eingehalten werden.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise die von ihm ausgehende Knochenmarkdepression verstärken.

Die vorherige Gabe höherer Dexrazoxandosen (900 mg/m² und 1.200 mg/m²) kann die systemische Clearance von Epirubicin steigern und seine AUC verkleinern.

In einer Studie wurde beobachtet, dass Docetaxel die Plasmakonzentrationen von Epirubicinmetaboliten erhöhen kann, wenn es unmittelbar nach Epirubicin verabreicht wird.

Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut in die Gewebe beschleunigen und könnte einen Einfluss auf die Spaltung der Erythrozyten durch Epirubicin ausüben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon α_2b kann sowohl die terminale Ausscheidungshalbwertszeit von Epirubicin als auch seine Gesamtclearance verringern.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, welche auf das Knochenmark wirken (Zytostatika, Sulfonamid, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrinderivate und antiretrovirale Substanzen), sollte die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese im Auge behalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

(Siehe auch Abschnitt 5.3)

Schwangerschaft

Patienten beider Geschlechter, die Epirubicin erhalten, sollten über die potentiellen Risiken von Nebenwirkungen auf die Fortpflanzungsorgane informiert werden. Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien lassen darauf schließen, dass Epirubicin bei Verabreichung in der Schwangerschaft den Fetus schädigen kann.

Es wurden keine Untersuchungen an Schwangeren durchgeführt. Frauen im gebärfähigen Alter sind über die potentiellen Risiken für den Fetus ausführlich zu informieren. Wenn sie während einer Behandlung mit Epirubicin schwanger werden, ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung in Betracht zu ziehen. Zur Chemotherapie von Krebserkrankungen bei Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter sollte Epirubicin nicht angewendet werden, wenn die Patientin schwanger werden könnte, sofern die potentiellen Vorteile für die Mutter nicht die möglichen Risiken für den Fetus überwiegen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneimittel, z. B. andere Anthrazykline, in die Muttermilch ausgeschieden werden und wegen der Möglichkeit

schwerwiegender Nebenwirkungen von Epirubicin auf den Säugling, sollte vor Anwendung dieses Arzneimittels abgestellt werden.

Epirubicin darf stillenden Patientinnen normalerweise nicht verabreicht werden.

Fertilität

Wie bei den meisten Zytostatika lassen auch bei Epirubicin die Ergebnisse von Tierexperimenten darauf schließen, dass die Substanz mutagene und kanzerogene Eigenschaften besitzt.

Epirubicin könnte in humanen Spermatozoen eine Schädigung der Chromosomen verursachen. Patienten männlichen Geschlechts sollten unter Epirubicin wirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden und wegen der Möglichkeit einer therapiebedingten, irreversiblen Unfruchtbarkeit ärztlichen Rat über Spermakonservierung einholen.

In Anbetracht der genotoxischen Wirkungen von Epirubicin sollten männliche Patienten während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach Beendigung der Behandlung mit Epirubicin kein Kind zeugen.

Epirubicin kann bei Frauen in der Prämenopause Amenorrhö oder eine vorzeitige Menopause verursachen.

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

Es gibt keine Berichte über unerwünschte Ereignisse, die darauf schließen lassen, dass Epirubicin die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Es wurden keine systematischen Studien zur Wirkung von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Epirubicin kann jedoch Übelkeit und Erbrechen verursachen, so dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachstehenden unerwünschten Wirkungen wurden während der Behandlung mit Epirubicin mit folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $\leq 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen sind bei über 10 % der behandelten Patienten zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression, Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, Anorexie, Alopezie und Infektion.

Organklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
	Nicht bekannt	Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Selten	Akute lymphozytäre Leukämie, akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie)
	Gelegentlich	Thrombozytopenie

	Nicht bekannt	Blutungen und Gewebehypoxie infolge von Myelosuppression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaxie (anaphylaktische, anaphylaktoide Reaktionen)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie, Dehydration
	Selten	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindel
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Konjunktivitis, Keratitis
Herzerkrankungen	Selten	Dekompensierte Herzinsuffizienz (Dyspnoe; Ödem, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
	Gelegentlich	Phlebitis, Thrombophlebitis
	Nicht bekannt	Schock, Thromboembolie einschließlich Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mukositis, Ösophagitis, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (zusammen mit Fehlen des Bartwachstums bei Männern)
	Selten	Urtikaria
	Nicht bekannt	Lokale Toxizität, Hautausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Erytheme, Hitzewallungen, Hyperpigmentierung von Haut und Nägeln, Photosensibilität, Überempfindlichkeit gegen Bestrahlung (Recall-Phänomen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Rotverfärbung des Harns (für 1 - 2 Tage nach Verabreichung)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Amenorrhö, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Infusionsstelle
	Selten	Unwohlsein, Asthenie, Fieber, Schüttelfrost
Untersuchungen	Selten	Veränderte Transaminasespiegel
	Nicht bekannt	Asymptomatisches Absinken der linksventrikulären Auswurfraction
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Chemozystitis, manchmal hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler Verabreichung (siehe

Eine große Zahl vorher unbehandelter Patienten mit soliden Tumoren verschiedener Art erhielt Epirubicinhydrochlorid in hohen Dosen. Dabei kam es zu den gleichen Nebenwirkungen wie bei den herkömmlichen Dosen. Eine Ausnahme bildet lediglich die reversible, schwere Neutropenie (bis zu sieben Tage lang < 500 neutrophile Granulozyten/mm³), die in den meisten Fällen zu beobachten war. Eine stationäre Einweisung und stützende Therapiemaßnahmen waren nur in wenigen Fällen bei Patienten erforderlich, die mit hohen Dosen behandelt worden waren und an schwerwiegenden infektiösen Komplikationen litten.

Intravesikale Verabreichung

Da nach der intravesikalen Instillation nur eine geringe Menge des Wirkstoffs resorbiert wird, treten schwere systemische Nebenwirkungen und allergische Reaktionen nur selten auf. Über lokale Reaktionen wie Brennen und häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) wird häufig berichtet. Gelegentlich war eine bakteriell bedingte Zystitis oder eine Chemozystitis zu beobachten (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 und Anzeichen

Eine akute Überdosierung von Epirubicinhydrochlorid führt innerhalb von 10 - 14 Tagen zu einer schweren Myelosuppression (hauptsächlich Leukopenie und Thrombozytopenie), zu toxischen Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (vor allem Mukositis) und zu kardialen Komplikationen (akute myokardiale Degeneration innerhalb von 24 Stunden).

Behandlung

Die Behandlung soll in dieser Zeit eine stützende Wirkung ausüben. Bluttransfusionen, Antibiotika und Umkehrisolation (Reverse Barrier Nursing) kommen in Betracht. Mehrere Monate (bis zu sechs Monaten) und sogar Jahre nach Beendigung der Anthrazyklintherapie waren Fälle von latenter Herzinsuffizienz zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Wenn Zeichen einer Herzinsuffizienz auftreten, ist eine Behandlung nach den herkömmlichen Richtlinien angezeigt.

Behandlung:

Symptomatisch

Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazykline und verwandte Substanzen

ATC-Code: L01D B03

Wirkmechanismus

Epirubicin ist ein zytotoxisch wirksames Antibiotikum aus der Gruppe der Anthrazykline. Der Wirkmechanismus von Epirubicin steht in Zusammenhang mit seiner Fähigkeit, an die DNA zu binden. Zellkulturstudien zeigten eine rasche Zellpenetration, Einlagerung in den Zellkern und Hemmung der Nukleinsäurensynthese sowie der Mitose.

Wirksamkeit

Epirubicin hat sich bei einem breiten Spektrum von experimentellen Tumoren als wirksam erwiesen, einschließlich L1210 und P388 Leukämien, Sarkom SA180 (solide und aszitische Formen), B16 Melanom, Mammakarzinom, Lewis-Bronchialkarzinom und Kolonkarzinom 38. Epirubicin zeigte ebenfalls Wirksamkeit gegenüber menschlichen, in athymische Nacktmäuse transplantierten Tumoren (Melanom, Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Ovarialkarzinom).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung und Biotransformation

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion folgen die Plasmaspiegel nach intravenöser Gabe von 60-150 mg/m² einem abnehmenden, tri-exponentiellen Modell mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen Terminalphase mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Diese Dosen liegen innerhalb der Grenzen der linearen Pharmakokinetik sowohl in Bezug auf die Plasmaclearance als auch auf den metabolischen Stoffwechselweg. Zwischen 60 und 120 mg/m² gibt es eine ausgeprägte lineare Pharmakokinetik, wobei 150 mg/m² die Grenze der Dosislinearität ist.

Die Hauptmetaboliten, die identifiziert wurden, sind Epirubicinol (13-OH Epirubicin) und Glukuronide von Epirubicin und Epirubicinol.

In Pharmakokinetikstudien bei Patienten mit Carcinoma-in-situ der Blase sind die Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravesikaler Instillation typischerweise niedrig (< 10 ng/ml), eine signifikante systemische Resorption ist daher nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blasenschleimhaut (z.B. Tumor, Zystitis, Operationen), kann eine höhere Resorptionsrate erwartet werden.

Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und dürfte zu der schnelleren Elimination von Epirubicin und seiner verminderten Toxizität beitragen. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten, des 13-OH Derivates (Epirubicinol) sind durchwegs niedriger und verlaufen praktisch gleich wie die der unveränderten Substanz.

Elimination

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert; die hohe Plasmaclearance (0,9 l/min) zeigt, dass die langsame Elimination auf die ausgedehnte Gewebeverteilung zurückzuführen ist. Die Ausscheidung über den Urin beläuft sich auf etwa 9 - 10 % der verabreichten Dosis über 48 Stunden.

Die biliäre Exkretion stellt den Haupteliminationsweg dar, etwa 40 % der verabreichten Dosis erschienen innerhalb von 72 Stunden in der Galle. Das Arzneimittel passiert die Blut-Hirnschranke nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter Gabe von Epirubicin waren die Zielorgane bei Ratten, Kaninchen und Hunden das hämato-lymphopoetische System, der Gastrointestinaltrakt, die Niere, die Leber und die Reproduktionsorgane. Epirubicin war auch bei Ratte, Kaninchen und Hund kardiotoxisch.

Epirubicin war, wie andere Anthrazykline, bei Ratten mutagen, genotoxisch, embryotoxisch und karzinogen.

Es wurden keine Fehlbildungen bei Ratten oder Kaninchen beobachtet, aber wie andere Anthrazykline und Zytostatika muss auch Epirubicin als potentiell teratogen betrachtet werden.

Eine Studie zur lokalen Verträglichkeit bei Ratten und Mäusen zeigte, dass die Extravasation von Epirubicin Gewebsnekrosen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure zur pH-Wert Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Ein längerer Kontakt mit jeglichen Lösungen mit alkalischem pH, einschließlich Natriumbikarbonat enthaltender Infusionslösungen, muss vermieden werden, da er zur Hydrolyse des Arzneimittels führt. Nur die in Abschnitt 6.3 aufgelisteten Verdünnungsmittel dürfen verwendet werden.

Weder die Injektionslösung noch verdünnte Lösungen dürfen mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. (Eine physikalische Inkompatibilität mit Heparin wurde berichtet).

Epirubicinhydrochlorid darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

a) Haltbarkeit des originalverpackten Produktes
Durchstechflaschen aus Klarglas mit ONCO-TAIN™-Schutzhülle: 3 Jahre

b) Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses
Gebrauchsfertige Lösung: Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml Injektionslösung kann unter aseptischen Bedingungen mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung weiter verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Infusionslösung ist unter Lichtabschluss bei Raumtemperatur für 14 Tage und bei 2°C - 8°C für 28 Tage chemisch stabil, wenn sie in PVC Infusionsbeuteln gelagert wird und unter vollkommen kontrollierten aseptischen Bedingungen hergestellt wurde. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Produkt jedoch umgehend verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Bei Kühlschranktemperatur kann die Injektionslösung gelieren. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (15 bis 25 °C) wird das gelierte Produkt wieder leicht viskös bis flüssig

Die Injektionslösung sollte innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml Injektionslösung wird in durchsichtigen Durchstechflaschen mit ONCO-TAIN™-Schutzhülle geliefert, die 5 ml, 25 ml, 50 ml oder 100 ml sterile Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml Injektionslösung enthalten. Diese werden einzeln verpackt oder in Packungen zu 5 Durchstechflaschen geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml Injektionslösung kann mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung weiter verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Infusionslösung sollte unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Die Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel und unverbrauchte Anteile der Durchstechflasche sollten umgehend entsorgt werden.

Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung von Zytostatika:

1. Die Zubereitung einer Infusionslösung sollte von entsprechend ausgebildetem Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
2. Die Zubereitung einer Infusionslösung sollte in einem eigens eingerichteten aseptischen Bereich erfolgen.
3. Entsprechende Einmalschutzhandschuhe, Schutzbrille, Kittel und Gesichtsmaske sollten getragen werden.
4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um den versehentlichen Kontakt des Arzneimittels mit den Augen zu verhindern. Im Falle eines Augenkontaktes ist mit großen Mengen von Wasser und/oder 0,9%iger Kochsalzlösung zu spülen. Anschließend ist eine ärztliche Untersuchung angeraten.
5. Im Falle von Hautkontakt waschen Sie das betroffene Areal gründlich mit Seife und Wasser oder Natriumbicarbonatlösung. Die Haut sollte jedoch nicht mit einer Bürste geschrubbt werden. Waschen Sie sich nach Entfernung der Handschuhe stets die Hände.
6. Verschüttete oder ausgelaufene Lösung sollte mit verdünnter Natriumhypochloritlösung (1 % freies Chlor) behandelt werden, vorzugsweise durch Einweichen, und anschließend mit Wasser. Alle Reinigungsmaterialien sind, wie unten stehend beschrieben, zu entsorgen.
7. Schwangere sollten nicht in der Zytostatikazubereitung eingesetzt werden.
8. Bei der Entsorgung von Materialien (Spritzen, Nadeln etc.), die für die Zubereitung und/oder Verdünnung von Zytostatika verwendet wurden, sollte entsprechende Sorgfalt und Vorsicht walten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó n° 8, 8A e 8 B-Fervença

2705-906 Terrugem-SNT
Portugal

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26580

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

03/2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.