

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epirubicin Hikma 2 mg/ml Lösung zur intravesikalen Anwendung/Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 10 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 20 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 25 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 100 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 200 mg Epirubicinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Epirubicin Hikma 10 mg/5 ml

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche.

Epirubicin Hikma 20 mg/10 ml

Dieses Arzneimittel enthält 34,48 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Epirubicin Hikma 50 mg/25 ml

Dieses Arzneimittel enthält 86,19 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Epirubicin Hikma 200 mg/100 ml

Dieses Arzneimittel enthält 344,73 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur intravesikalen Anwendung/Injektionslösung

Klare, rote Lösung.

pH-Wert: 2,5 – 3,5

Osmolalität: 270 – 330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicin wird für die Behandlung einer Reihe von neoplastischen Erkrankungen angewendet, darunter:

- Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Magenkarzinom
- kleinzelliges Lungenkarzinom

Die intravesikale Anwendung von Epirubicin hat sich als wirksam erwiesen bei:

- papillärem Übergangszellkarzinom der Harnblase
- Carcinoma in situ
- intravesikaler Prophylaxe von Rezidiven eines oberflächlichen Blasenkarzinoms nach transurethraler Resektion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epirubicin ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt. Epirubicin ist bei oraler Anwendung nicht wirksam und darf nicht intramuskulär oder intrathekal injiziert werden.

Intravenöse Anwendung (i.v.)

Es wird empfohlen, Epirubicin über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen Infusion mit Kochsalzlösung zu verabreichen. Zuvor ist die korrekte Lage der Infusionnadel in der Vene zu prüfen. Eine Paravasation von Epirubicin während der Injektion kann zu schweren Gewebeläsionen bis hin zu Nekrosen führen. Durch Injektion in kleine Gefäße oder wiederholte Injektion in die gleiche Vene kann eine Venensklerose entstehen.

Herkömmliche Dosierung

Bei Anwendung von Epirubicinhydrochlorid als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen 60-90 mg/m² Körperoberfläche.

Das Arzneimittel ist intravenös über 3-5 Minuten zu injizieren. Die Verabreichung ist, in Abhängigkeit von Blutbild und Knochenmarksbefund des Patienten, alle 21 Tage mit derselben Dosis zu wiederholen.

Hochdosis-Therapie

Kleinzelliges Lungenkarzinom (nicht vorbehandelt)

Bei Anwendung als Monotherapie in hohen Dosen zur Behandlung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms ist Epirubicinhydrochlorid nach folgendem Schema anzuwenden: 120 mg/m² an Tag 1, jede dritte Woche.

Mammakarzinom

Bei der adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus werden intravenöse Epirubicinhydrochlorid-Dosen von 100 mg/m² (als Einmaldosis an Tag 1) bis 120 mg/m² (in zwei Teildosen an den Tagen 1 und 8) alle 3-4 Wochen in Kombination mit intravenösem Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil sowie oralem Tamoxifen empfohlen.

Das Arzneimittel ist als intravenöse Bolusinjektion über 3-5 Minuten oder als Infusion über bis zu 30 Minuten anzuwenden. Bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion infolge einer früheren Chemo- oder Strahlentherapie, einer neoplastischen Infiltration des Knochenmarks oder altersbedingter Veränderungen werden niedrigere Dosen (60-75 mg/m²

für die herkömmliche Therapie und 105-120 mg/m² für die Hochdosis-Therapie) empfohlen. Die Gesamtdosis je Zyklus kann auf 2-3 aufeinander folgende Tage verteilt werden.

Wenn das Arzneimittel in Kombination mit anderen Antitumormitteln angewendet wird, müssen die Dosen entsprechend reduziert werden. Da Epirubicinhydrochlorid hauptsächlich über das hepatobiliäre System eliminiert wird, ist die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu reduzieren, um eine Zunahme der Gesamtoxizität zu vermeiden. Eine mäßige Beeinträchtigung der Leberfunktion (Bilirubin: 1,4 - 3 mg/100 ml) erfordert eine Dosisreduzierung um 50 %, während eine schwere Beeinträchtigung (Bilirubin > 3 mg/100 ml) eine Dosisreduzierung um 75 % erforderlich macht.

Eine mäßige Nierenfunktionsstörung scheint keine Dosisreduzierung zu erfordern, da nur eine geringe Menge von Epirubicin auf diesem Weg ausgeschieden wird.

Intravesikale Anwendung

Epirubicin kann intravesikal zur Behandlung eines oberflächlichen Blasenkarzinoms und eines Carcinoma in situ angewendet werden. Bei invasiv wachsenden Tumoren, die in die Blasenwand eingedrungen sind, ist auf eine intravesikale Anwendung zu verzichten. In diesen Fällen ist eine systemische oder operative Behandlung geeigneter. Epirubicin wurde auch erfolgreich intravesikal als prophylaktisches Arzneimittel nach transurethraler Resektion von oberflächlichen Tumoren eingesetzt, um Rezidive zu verhindern.

Es wurden zwar viele Schemata verwendet, aber das folgende kann als Leitfaden dienen: zur Therapie 8 x wöchentlich 50 mg/50 ml (verdünnt mit Kochsalzlösung oder destilliertem sterilem Wasser) instillieren. Bei lokaler Toxizität (chemische Zystitis) wird eine Dosisreduktion auf 30 mg/50 ml empfohlen. Bei Carcinoma-in-situ kann die Dosis je nach individueller Verträglichkeit des Patienten auf bis zu 80 mg/50 ml erhöht werden. Zur Prophylaxe ist das am häufigsten genutzte Schema 4 mal wöchentliche Anwendungen von 50 mg/50 ml, gefolgt von 11 mal monatliche Instillationen der gleichen Dosis.

Die Lösung sollte 1 Stunde intravesikal belassen werden. Um eine zu starke Verdünnung mit Urin zu vermeiden, ist der Patient anzuweisen, in den 12 Stunden vor der Instillation keine Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Während der Instillation sollte der Patient sich gelegentlich drehen. Am Ende der Instillationszeit sollte der Patient seine Blase entleeren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Anthracycline oder Anthrachinone.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Intravenöse Anwendung:

- Persistierende Knochenmarkdepression
- Ausgeprägte Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Schwere Herzinsuffizienz
- Akuter oder kurz zurückliegender Myokardinfarkt
- Schwere Rhythmusstörungen
- Vorausgegangene Behandlung mit Epirubicin und/oder anderen Anthracyclinen/Anthrachinonen bis zur maximalen kumulativen Dosis (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute systemische Infektionen
- Instabile Angina pectoris
- Kardiomyopathie

Intravesikale Anwendung:

- Harnwegsinfektionen
- Entzündungen der Blase
- Hämaturie
- invasiv wachsendem Tumor, der in die Blasenwand eingedrungen ist
- Problemen bei der Katheterisierung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein:

Epirubicin darf nur verabreicht werden unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes, der über Erfahrung im Gebrauch zytotoxischer Arzneimittel verfügt.

Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin sollten sich die Patienten ausreichend von akuten toxischen Auswirkungen einer vorangegangenen zytotoxischen Therapie (wie Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und allgemeinen Infektionen) erholen.

Während die Behandlung mit hohen Dosen Epirubicinhydrochlorid (z. B. $> 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen) im Allgemeinen ähnliche unerwünschte Nebenwirkungen wie bei einer Standarddosierung ($< 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen) verursacht, kann der Schweregrad einer Neutropenie und Stomatitis/Mukositis erhöht sein. Eine Behandlung mit hohen Dosen Epirubicinhydrochlorid erfordert besondere Aufmerksamkeit im Hinblick auf mögliche klinische Komplikationen durch ausgeprägte Knochenmarkdepression.

Herzfunktion:

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Anthracyclinbehandlung und kann akut während der Behandlung oder verzögert auftreten.

Frühe Form der Kardiotoxizität (Soforttyp): Die frühe Form der Kardiotoxizität von Epirubicin besteht hauptsächlich in Sinustachykardien und/oder Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG) wie z. B. unspezifischen Veränderungen der ST-T-Wellen. Tachyarrhythmien, einschließlich ventrikulärer Extrasystolen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie, sowie AV- und Schenkelblock wurden beobachtet. Diese Veränderungen sind in der Regel kein Indikator für die Entstehung einer Kardiotoxizität vom Spättyp, sind selten klinisch relevant, und stellen im Allgemeinen keinen Grund dar, die Behandlung mit Epirubicin abubrechen.

Verzögerte Form der Kardiotoxizität (Spättyp): Eine verzögerte Form der Kardiotoxizität kann im späteren Verlauf der Therapie mit Epirubicin, innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Ende der Behandlung, aber auch einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung, auftreten. Eine verzögerte Kardiomyopathie zeigt sich durch eine reduzierte links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie zum Beispiel Dyspnoe, Lungenödeme, Stauungsödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Die lebensbedrohliche dekompensierte Herzinsuffizienz ist die schwerwiegendste Form einer Anthracyclin-induzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulativ dosislimitierende Toxizität dar.

Das Risiko, eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, steigt mit einer über 900 mg/m^2 hinausgehenden Erhöhung der kumulativen Dosis von Epirubicinhydrochlorid; diese kumulative Dosis sollte nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Vor jedem Behandlungszyklus mit Epirubicin muss die Herzfunktion des Patienten überprüft und während der Therapie überwacht werden, um das Risiko einer schwerwiegenden Herzinsuffizienz zu minimieren. Das Risiko kann durch ständige Überwachung der LVEF

während des Behandlungszyklus und sofortiges Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung verringert werden. Die geeignete quantitative Methode zur wiederholten Überwachung der Herzfunktion (Bestimmung der LVEF) ist die Multigate Radionuklid-Angiographie (MUGA) oder Echokardiographie (ECHO). Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für erhöhte kardiale Toxizität wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn einen Ausgangsbefund der Herzfunktion mittels EKG und MUGA oder ECHO zu erheben. Besonders bei höheren kumulativen Anthracyclin-Dosen sollte die LVEF wiederholt durch MUGA oder ECHO gemessen werden. Während der Nachbehandlung sollte immer dasselbe Untersuchungsverfahren verwendet werden.

Wegen des Risikos einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m² nur mit größter Vorsicht überschritten werden.

Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität sind unter anderem aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie vorausgegangene oder gleichzeitige Strahlentherapie des mediastinalen/perikardialen Bereiches, vorangegangene Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthrachinonen, gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die die Kontraktilität des Herzens unterdrücken, oder Behandlung mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab) mit einem erhöhten Risiko für ältere Patienten.

Herzversagen (New York Heart Association [NYHA] class II-IV) wurde bei Patienten, die entweder nur Trastuzumab oder Trastuzumab in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhielten, beobachtet. Die Ausprägung reichte von mild bis schwerwiegend und kann zum Tode führen.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten nicht gleichzeitig verwendet werden, es sei denn in einer kontrollierten klinischen Studie mit Überwachung der Herzfunktion. Patienten, die früher einmal Anthrazykline erhielten, weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität unter Trastuzumab auf, wenn auch das Risiko niedriger als bei gleichzeitiger Gabe von Trastuzumab und Anthrazyklinen ist.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab etwa 28-38 Tagen ist, bleibt Trastuzumab für etwa 27 Wochen nach Ende der Behandlung im Kreislauf. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Ende der Trastuzumab Therapie erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität. Wenn möglich, sollten die Ärzte eine Anthrazykline basierte Therapie während der ersten 27 Wochen nach Beendigung der Trastuzumabgabe vermeiden. Wenn Anthrazykline wie Epirubicin gegeben werden, muss die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn symptomatisches Herzversagen während einer Trastuzumab Therapie nach Epirubicingabe auftritt, sollten diese mit der Standardmedikation für solche Fälle behandelt werden.

Bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, und bei solchen mit Risikofaktoren muss die Herzfunktion besonders streng überwacht werden. Eine Kardiotoxizität kann allerdings auch bei niedrigeren kumulativen Dosierungen von Epirubicin und unabhängig vom Vorliegen kardialer Risikofaktoren auftreten.

Es ist anzunehmen, dass sich die Toxizitäten von Epirubicin und anderen Anthracyclinen oder Anthrachinonen addieren.

Hämatologische Toxizität:

Durch Epirubicin kann, genau wie durch andere zytotoxische Wirkstoffe, eine Knochenmarkdepression hervorgerufen werden. Das hämatologische Profil sollte vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin beurteilt werden, einschließlich eines Differentialblutbilds der weißen Blutkörperchen. Die vorwiegende Manifestation der

hämatologischen Toxizität von Epirubicin und gleichzeitig die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels ist eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie). Leukopenie und Neutropenie sind im Allgemeinen unter einer Hochdosistherapie stärker ausgeprägt, wobei der Nadir meist zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung des Arzneimittels erreicht wird; dieser Zustand ist jedoch gewöhnlich vorübergehend und die Leukozyten und neutrophilen Granulozyten erreichen meist bis zum 21. Tag wieder normale Werte.

Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Als klinische Folgen einer schwerwiegenden Myelosuppression können Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagien oder Gewebshypoxie auftreten, die zum Tod führen können.

Sekundäre Leukämie:

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Anthracyclinen einschließlich Epirubicin behandelt wurden, wurde in Einzelfällen das Auftreten einer sekundären Leukämie (zum Teil auch mit präleukämischer Phase) beobachtet. Eine sekundäre Leukämie tritt häufiger in Kombination mit DNA-verändernden Zytostatika, in Kombination mit Strahlentherapie, nach intensiver Vorbehandlung mit zytotoxischen Arzneimitteln oder nach Dosissteigerung der Anthracycline auf.

Diese Leukämien können eine 1- bis 3-jährige Latenzzeit haben (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinal:

Epirubicin kann Erbrechen verursachen. Mukositis/Stomatitis tritt meist zu Beginn der Behandlung auf und kann sich in schweren Fällen innerhalb weniger Tage zu Schleimhaut-Ulzerationen entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich jedoch bis zur dritten Therapiewoche von diesen Nebenwirkungen.

Leberfunktion:

Epirubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System metabolisiert. Daher sollten vor und während der Behandlung mit Epirubicin die Werte für Gesamt-Bilirubin im Serum und die GOT-Werte bestimmt werden. Bei Patienten mit erhöhten Bilirubin- oder GOT-Spiegeln kann die Ausscheidung des Arzneimittels verzögert sein, wobei sich die Gesamtoxizität erhöht. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis zu erniedrigen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen darf Epirubicin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion:

Der Serumkreatininspiegel sollte vor und während der Therapie bestimmt werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl ist eine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle:

Bei einer Injektion in ein kleines Gefäß oder durch wiederholte Injektion in dieselbe Vene kann eine Phlebosklerose auftreten. Das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle kann durch Einhaltung der im Abschnitt 4.2 beschriebenen Verfahrensweise minimiert werden.

Paravasation:

Eine Paravasation von Epirubicin während einer intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwerwiegende Gewebeschädigungen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrosen verursachen. Sollten während einer intravenösen Verabreichung von Epirubicin Anzeichen oder Symptome für eine Paravasation auftreten, muss die Arzneimittelinfusion sofort gestoppt werden. Den Nebenwirkungen einer Paravasation von Anthracyclinen kann durch eine sofortige Gabe einer spezifischen Behandlung wie z.B. Dextrazoxan (siehe

Fachinformation) vorgebeugt oder sie können verhindert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Gebietes, Anwendung von Hyaluronsäure und DMSO gelindert werden. Der Patient sollte in der Folgezeit engmaschig überwacht werden, da eine Nekrose noch nach mehreren Wochen auftreten kann. Im Fall einer Paravasation sollte im Hinblick auf ein mögliches Débridement gegebenenfalls ein plastischer Chirurg hinzugezogen werden.

Andere:

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen wurde auch bei der Anwendung von Epirubicin über Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen mit letalem Verlauf), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom:

Epirubicin kann durch den ausgeprägten Purin-Katabolismus, der mit einer schnellen arzneimittelinduzierten Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht, eine Hyperurikämie hervorrufen. Nach Beginn der Behandlung sollten die Harnsäure-, Kalium-, Calcium-, Phosphat- und Kreatininwerte überprüft werden.

Hydratation, Alkalisierung des Urins und prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko potentieller Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms senken.

Immunsuppressive Effekte / Höhere Anfälligkeit für Infektionen:

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Wirkstoffe einschließlich Epirubicin immungeschwächt sind, kann zu ernsthaften oder tödlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Epirubicin erhalten, muss eine Impfung mit Lebendimpfstoff vermieden werden. Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann die Reaktion auf solche Impfstoffe herabgesetzt sein.

Reproduktionssystem:

Epirubicin kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Patienten mit Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung sollten auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Anwendung

Intravesikale Anwendung: Die Verabreichung von Epirubicin kann zu Symptomen einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenverengung führen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Probleme bei der Katheterisierung (z. B. urethrale Obstruktion aufgrund massiver Blasentumore) zu richten.

Intra-arterielle Anwendung: Eine intra-arterielle Anwendung 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 Anwendung 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 Arzneimittel-induzierten sklerosierenden Cholangitis umfassen können. Diese Art der Anwendung kann zu ausgedehnter Nekrose des perfundierten Gewebes führen.

Wichtige Angaben zu bestimmten sonstigen Bestandteilen von Epirubicin Hikma

Epirubicin Hikma 10 mg/5 ml: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Epirubicin Hikma 20 mg/10 ml: Dieses Arzneimittel enthält 34,48 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,72% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Epirubicin Hikma 50 mg/25 ml: Dieses Arzneimittel enthält 86,19 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,31% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Epirubicin Hikma 200 mg/100 ml: Dieses Arzneimittel enthält 344,73 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 17,24% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Epirubicin meist in Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika verwendet wird, kann sich die Gesamtoxizität, insbesondere hinsichtlich der Myelosuppression (Knochenmarkschädigung) und gastrointestinalen Toxizität, verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Anwendung von Epirubicin in einer Kombinationschemotherapie mit anderen potentiell kardiotoxischen Arzneimitteln, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen kardioaktiven Substanzen (z. B. Calcium-Antagonisten) ist daher eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Therapie erforderlich.

Epirubicin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Verstoffwechselung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin und infolgedessen Wirksamkeit und/oder Toxizität beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Anthracycline einschließlich Epirubicin sollten in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen nur verabreicht werden, wenn die Herzfunktion des Patienten eng überwacht wird. Patienten, die Anthracycline nach der Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen erhalten, besonders solche mit langen Halbwertszeiten wie Trastuzumab, können ebenfalls einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität unterliegen. Trastuzumab hat eine Halbwertszeit von ungefähr 28-38 Tagen und kann für bis zu 27 Wochen im Blutkreislauf zirkulieren. Daher sollte eine Behandlung mit Anthracyclinen für einen Zeitraum von bis zu 27 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit Trastuzumab möglichst vermieden werden. Wenn Anthracycline vor Ablauf dieser Zeit eingesetzt werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoff ist bei Patienten, die Epirubicin erhalten, zu vermeiden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.

Cimetidin erhöht die AUC von Epirubicin um 50 % und sollte während der Behandlung mit Epirubicin abgesetzt werden.

Wenn Paclitaxel vor Epirubicin verabreicht wird, kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten kommen, wobei die Letzteren aber weder toxisch noch wirksam sind. Eine kombinierte Verabreichung mit

Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin jedoch nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde.

Diese Kombination kann angewendet werden, wenn eine zeitversetzte Verabreichung der beiden Wirkstoffe erfolgt. Zwischen der Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte ein Intervall von wenigstens 24 Stunden liegen.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise dessen myelosuppressive Effekte verstärken.

In einer Studie wurde beobachtet, dass unmittelbar nach Epirubicin verabreichtes Docetaxel die Plasmakonzentrationen von Epirubicin-Metaboliten erhöhen kann.

Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut ins Gewebe beschleunigen und die Aufnahme von Epirubicin in die roten Blutkörperchen beeinflussen.

Die gleichzeitige Anwendung von Interferon $\alpha 2b$ kann zu einer Verminderung der terminalen Eliminationshalbwertszeit und der Gesamtclearance von Epirubicin führen.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, die die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten.

Ein Anstieg der Myelosuppression kann in Patienten, die eine Kombinationstherapie von Anthrazyklinen und Dexrazoxanen erhalten, vorkommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

(siehe Abschnitt 5.3)

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen während der Behandlung mit Epirubicin nicht schwanger werden und müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.

Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin den Fötus schädigen kann, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Wenn Epirubicin während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patienten während der Anwendung schwanger wird, muss sie über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden

Es wurden keine Untersuchungen mit Schwangeren durchgeführt. Die Behandlung mit Epirubicin sollte bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch ausgeschieden werden und aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Epirubicin, sollte vor der Anwendung dieses Arzneimittels abgestellt werden.

Fertilität

Epirubicin kann bei menschlichen Spermien zu chromosomalen Schäden führen. Männlichen Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor einer Behandlung aufgrund der Möglichkeit einer Infertilität durch die Behandlung mit Epirubicin hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

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

Bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, liegen keine Berichte spezifischer Nebenwirkungen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet und während der Behandlung mit Epirubicin mit den folgenden Häufigkeiten beschrieben:

System-organ-klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <100	Selten ≥10.000, <1/1.000	Sehr selten <1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</u>	Infektionen, Konjunktivitis		Sepsis*, Pneumonie*			
<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>			akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie			
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, febrile Neutropenie					
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				anaphylaktische Reaktion*		
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		verminderter Appetit, Dehydratation*		Hyperurikämie*		
<u>Augenerkrankungen</u>	Keratitis					

System-organ-klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <100	Selten ≥10.000, <1/1.000	Sehr selten <1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<u>Herzerkrankungen</u>		ventrikuläre Tachykardie, AV-Block, Schenkelblock, Bradykardie, kongestive Herzinsuffizienz				
<u>Gefäßerkrankungen</u>	Hitzewallungen, Phlebitis*	Hämorrhagie*, Flush*	Embolie, arterielle Embolie*, Thrombophlebitis*			Schock*
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</u>			Lungenembolie*			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Schleimhautentzündung, Durchfall	gastrointestinale Schmerzen*, gastrointestinale Erosion*, gastrointestinaler Ulkus*	gastrointestinale Blutung*			Bauchbeschwerden, Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut*
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	Alopezie, Hauttoxizität	Hautausschlag/ Pruritus, Pigmentierung der Nägel*, Hautstörungen, Hyperpigmentierung der Haut*	Urtikaria*, Erytheme			Photosensibilisierungsreaktion*
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	Chromaturie*†					

System-organ-klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <100	Selten ≥10.000, <1/1.000	Sehr selten <1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>	Amenorrhoe					
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber*	Schüttelfrost*	Asthenie			
<u>Untersuchungen</u>	abnorme Transaminasewerte	verminderte Auswurf-fraktion der Herzkammer				
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>	chemische Zystitis*§					Recall Phänomen* ^Δ
* Nebenwirkung berichtet nach Markteinführung † Rotfärbung des Harns für 1-2 Tage nach der Anwendung § nach intravesikaler Anwendung ^Δ Überempfindlichkeit der bestrahlten Haut						

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

Eine akute Überdosierung von Epirubicin führt zu einer schweren Myelosuppression (hauptsächlich Leukopenie und Thrombozytopenie), toxischen gastrointestinalen Effekten (vor allem Schleimhautentzündung) und akuten kardialen Komplikationen.

Bei Anthracyclinen wurde bis zu einigen Monaten oder Jahren nach der Beendigung der Behandlung eine verzögert eintretende Herzinsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sind sorgfältig zu beobachten und sollten bei Zeichen einer Herzinsuffizienz nach konventionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden.

Therapie: Symptomatisch. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gruppe 16.1.6 - Antineoplastische Mittel. Zytotoxika. DNA interkalierende Zytotoxika, ATC-Code: L01D B03

Der Wirkmechanismus von Epirubicin beruht auf seiner Fähigkeit, an DNA zu binden. Untersuchungen an Zellkulturen zeigten eine schnelle Penetration in die Zelle, Lokalisierung im Zellkern und Hemmung von Nukleinsäuresynthese und Mitose. Es wurde nachgewiesen, dass Epirubicin bei einem breiten Spektrum experimenteller Tumoren wie L1210- und P388-Leukämien, SA180-Sarkomen (soliden und Aszites-Formen), B16-Melanomen, Mammakarzinomen, Lewis-Lungenkarzinomen und Kolonkarzinom 38 wirksam ist. Darüber hinaus erwies sich die Substanz als wirksam bei humanen Tumoren, die auf athymen Nacktmäuse transplantiert worden waren (Melanome, Mammakarzinome, Lungenkarzinome, Prostatakarzinome und Ovarialkarzinome).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion fallen die Plasmaspiegel nach intravenöser Injektion von 60-150 mg/m² des Arzneimittels tri-exponentiell mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen terminalen Phase ab, wobei die mittlere Halbwertszeit etwa 40 Stunden beträgt. Im genannten Dosierungsbereich ist die Pharmakokinetik linear, wie sowohl die Werte der Plasma-Clearance als auch die Konzentrationen der Metaboliten zeigen. Die nachgewiesenen Hauptmetaboliten sind Epirubicinol (13-OH-Epirubicin) und die Glukuronide von Epirubicin und Epirubicinol.

Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und könnte für die schnellere Elimination von Epirubicin und seine geringere Toxizität verantwortlich sein. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten 13-OH-Epirubicin (Epirubicinol) liegen durchgehend unter den Plasmaspiegeln der unveränderten Substanz und verlaufen praktisch parallel zu diesen.

Epirubicin wird vorwiegend über die Leber eliminiert. Die hohe Plasma-Clearance (0,9 l/min) weist darauf hin, dass die langsame Elimination auf einer umfangreichen Gewebeverteilung beruht. Etwa 9-10 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 48 Stunden über die Nieren ausgeschieden.

Die Exkretion erfolgt vorwiegend über die Galle; etwa 40 % der verabreichten Dosis sind innerhalb von 72 Stunden in der Galle nachweisbar. Die Substanz passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter Anwendung von Epirubicin waren die Zielorgane bei Ratten, Kaninchen und Hunden das blutbildende System, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren, die Leber und die

Reproduktionsorgane. Bei den getesteten Tierarten erwies sich Epirubicin auch als kardiotoxisch.

Epirubicin hat sich als genotoxisch und, wie andere Anthrazykline, bei Ratten als karzinogen erwiesen.

Epirubicin ist bei Ratten embryotoxisch. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen wurden Fehlbildungen beobachtet. Wie andere Anthrazykline und zytotoxische Arzneimittel muss Epirubicin aber als potentiell teratogen betrachtet werden.

Eine Studie zur lokalen Verträglichkeit bei Ratten und Mäusen zeigte, dass eine Paravasation von Epirubicin Gewebenekrosen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumlactat (50%ige Lösung)
Salzsäure (1 N) zur pH-Wert-Einstellung
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Längerer Kontakt mit Lösungen mit basischem pH-Wert ist zu vermeiden, da dies zu einer Hydrolyse des Arzneimittels führt. Dies betrifft auch Natriumhydrogencarbonat-haltige Lösungen. Zur Verdünnung dürfen nur die in Abschnitt 6.3 aufgeführten Lösungen verwendet werden.

Die Epirubicin-Injektionslösung darf weder unverdünnt noch verdünnt mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Wegen physikalischer Inkompatibilität (Ausfällung) darf Epirubicin nicht mit Heparin gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid- (0,9 %) oder Glucose-Lösung (5 %) wurde bei Aufbewahrung im Kühlschrank chemische und physikalische Stabilität über 72 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Präparat sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C - 8°C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Durchstechflaschen (Typ-I-Glas) mit Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminium-Schnappdeckel.

10 mg/5 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung

20 mg/10 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösung

50 mg/25 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 25 ml Lösung

200 mg/100 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epirubicin Hikma kann mit Glucose 5 % oder Natriumchlorid 0,9 % weiter verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Infusionslösung sollte unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Die Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verwendete Reste des Inhalts der Durchstechflasche sind daher sofort zu verwerfen.

Intravenöse Anwendung (i.v.)

Epirubicin ist über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen Infusion (0,9% Natriumchlorid- oder 5% Glukoselösung) zu verabreichen. Um die Gefahr einer Thrombose oder eines Paravasats zu minimieren, soll die Infusionsdauer, je nach Dosis und Volumen, zwischen 3 und 20 Minuten betragen. Wegen der Gefahr einer Paravasation, die auch bei ausreichendem Blutrückfluss beim Aspirieren auftreten kann, ist eine direkte push Injektion nicht empfohlen.

Intravesikale Anwendung

Die Lösung ist über ein Katheter zu verabreichen und 1 Stunde intravesikal zu belassen. Während der Instillation soll der Patient gelegentlich gedreht werden, um die Blasenschleimhaut des Beckens möglichst großflächig mit der Lösung in Kontakt zu bringen. Um eine zu starke Verdünnung mit Urin zu vermeiden, ist der Patient anzuweisen, in den 12 Stunden vor der Instillation keine Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Am Ende der Instillationszeit sollte der Patient seine Blase entleeren.

Leitlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung antineoplastischer Substanzen:

1. Muss eine Infusionslösung zubereitet werden, so hat die Zubereitung unter aseptischen Bedingungen und durch geschultes Personal zu erfolgen.
2. Die Zubereitung von Infusionslösungen muss in einem speziell hierfür vorgesehenen aseptischen Bereich erfolgen.
3. Zum Schutz müssen geeignete Einmalhandschuhe, eine Brille, ein Kittel und ein Mundschutz getragen werden.

4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um zu vermeiden, dass das Arzneimittel versehentlich in Kontakt mit den Augen kommt. Im Fall eines Kontakts mit den Augen mit viel Wasser und/oder 0,9 % Natriumchlorid-Lösung spülen. Anschließend ist eine Untersuchung durch einen Arzt erforderlich.
5. Bei Kontakt mit der Haut den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung waschen. Die Haut aber nicht mit einer Bürste schrubben. Nach dem Ablegen der Handschuhe stets die Hände waschen.
6. Ausgelaufene oder verschüttete Lösung sollte zunächst mit verdünnter Natriumhypochlorit-Lösung (1 % verfügbares Chlorid) behandelt und nach einer gewissen Einwirkzeit mit Wasser aufgenommen werden. Alle zur Reinigung verwendeten Materialien müssen entsorgt werden, wie weiter unten angegeben.
7. Schwangere Mitarbeiterinnen dürfen nicht mit dem zytotoxischen Präparat arbeiten.
8. Die Entsorgung der zur Rekonstitution und/oder Verdünnung zytotoxischer Arzneimittel verwendeten Gegenstände (Spritzen, Kanülen usw.) hat mit angemessener Sorgfalt und unter angemessenen Vorsichtsmaßnahmen zu erfolgen. 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 8, 8A e 8B
Fervença
2075-906 Terrugem SNT
Portugal

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-27619

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.07.2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.04.2012

10. STAND DER INFORMATION

05/2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten