

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epirubicin onkavis 2 mg/ml Injektionslösung
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Epirubicinhydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt:

- Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom

Epirubicin ist in der intravesikalen Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion (TUR) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung:

Monotherapie:

1. Konventionelle Dosierung

Intervall-Therapie mit 60–90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede dritte Woche.

2.1 Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen (nicht vorbehandelt)

Intervall-Therapie mit 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede dritte Woche.

Besonderer Hinweis: Bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion bereits durch vorhergehende Chemotherapie oder Bestrahlung bzw. durch Infiltration von Tumorzellen geschädigt ist, wird eine Dosisreduzierung auf 105 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche empfohlen.

2.2 Dosisintensivierte Behandlung beim Mammakarzinom (gilt nicht als Standardtherapie) zur

- Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms: 135 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche in der Monotherapie bzw. 120 mg/m² Körperoberfläche in der Kombinationstherapie alle 3–4 Wochen.
- adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus: 100–120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche alle 3–4 Wochen.

3. Polychemotherapie

Wenn Epirubicin 2 mg/ml in Kombinationsschemata mit anderen Zytostatika angewandt wird, sollte die Dosis der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden.

Eine Dosisreduktion (60–75 mg/m² bzw. 105–120 mg/m² bei dosisintensivierten

Schemata) oder längere Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können notwendig sein bei der Therapie von sehr alten Patienten, bei Patienten mit neoplastischer Knochenmarksinfiltration sowie bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion durch vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie bereits geschädigt wurde.

Außerdem kann bei palliativem Behandlungskonzept zur Verringerung der Nebenwirkungen oder bei Patienten, bei denen Epirubicinhydrochlorid aus medizinischen Gründen nicht in der oben genannten Dosierung verabreicht werden kann, folgende Dosierung angewendet werden:

- wöchentliche Verabreichung von 20–30 mg/m² Körperoberfläche.

Sowohl in der adjuvanten Therapie als auch in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sollten bei der Patientin verstärkt die hämatologischen und kardiologischen Parameter sowie auch die wichtigen Organfunktionen überwacht werden.

Eine sorgfältige hämatologische Kontrolle ist notwendig, da eine Knochenmarkdepression bei dosisintensivierter Behandlung häufig auftritt. Eine schwere Neutropenie (neutrophile Granulozyten unter 500/μl über maximal 7 Tage) wurde meist nur während 10–14 Tagen nach Beginn der Behandlung beobachtet und ist vorübergehend. Im allgemeinen hat sich das Knochenmark bis zum 21. Tag wieder erholt. Aufgrund dieser kurzen Dauer bedürfen gewöhnlicherweise nur wenige Patienten der Aufnahme in eine Klinik oder besonderer Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen.

Eine Thrombozytopenie (Plättchenzahl unter 100 000/μl) tritt nur bei wenigen Patienten auf und ist selten schwer.

Intravesikale Anwendung

Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom

Die Dosis beträgt normalerweise 50 mg Epirubicin (Konzentration 1–2 mg/ml verdünnt in Natriumchlorid-Lösung). Das Instillat sollte 1–2 Stunden in der Blase verbleiben. Die Patienten sollten mehrere Stunden vor der Instillation nicht trinken um eine Verdünnung des Instillats mit Urin zu vermeiden. Die intravesikale Anwendung kann innerhalb von 24 Stunden oder 7–14 Tage nach TUR begonnen werden. Verschiedene Behandlungsschemata wurden in der Literatur berichtet, aber meistens wurde die Therapie mit einer Induktionsphase (wöchentliche Applikation im 1. Monat) und einer Erhaltungsphase (monatliche Applikation für weitere 6–12 Monate) durchgeführt.

Beurteilung der Leberfunktion: Epirubicin wird vorwiegend über Galle und Leber ausgeschieden. Bei beeinträchtigter Leberfunktion oder Gallenabflussstörungen kann eine verzögerte Ausscheidung des Arzneimittels auftreten, wobei sich die Gesamtoxizität erhöht. Daher sollte die Leberfunktion (Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase) vor der Behandlung mit Epirubicin überprüft und bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion die Dosis erniedrigt werden. Empfehlungen für die Dosisverringerung bei beeinträchtigter Leberfunktion richten sich nach den Plasma-Bilirubinspiegeln: Bilirubin Do-

sisreduktion um 1,2–3,0 mg/100 ml 50 %, 3,1–5,0 mg/100 ml 75 %.

Beurteilung der Nierenfunktion: Aufgrund der nicht ausreichenden klinischen Datengrundlage kann keine Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden. Im Falle einer sehr schweren Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min oder Serumkreatinin > 5 mg/dl) kann im Einzelfall eine initiale Dosisreduktion auf 75 % erwogen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von Ärzten, die in der Tumorbehandlung erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen. Insbesondere die dosisintensivierte Behandlung erfordert eine engmaschige Überwachung der Patienten wegen möglicher Komplikationen aufgrund der starken Myelosuppression. Die Anwendung ist streng nach Vorschrift durchzuführen.

Vor der Behandlung mit Epirubicin sollten Laborwerte sowie die Herzfunktion sorgfältig untersucht werden; während jedes Behandlungszyklus sind die Patienten sorgfältig und regelmäßig zu kontrollieren.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Eine zeitliche Begrenzung der Anwendung ist nicht vorgesehen. Die kumulative Maximaldosis (900–1000 mg/m² KOF) darf nur nach strenger Nutzen- Risiko-Abwägung überschritten werden.

Intravenöse Applikation:

Epirubicin 2 mg/ml wird intravenös appliziert. Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von Epirubicin 2 mg/ml muß bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden.

Epirubicin 2 mg/ml darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden! Da paravasale Injektionen von Epirubicin schwerwiegende Gewebeschädigungen und auch Nekrosen verursachen können, wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Schlauch einer laufenden i. v.-Infusion mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zu geben. Zur Überprüfung der korrekten Lage der Infusionsnadel werden zuvor einige ml einer Infusionslösung (z. B. 0,9%ige NaCl-Lösung oder 5%ige Glucoselösung) verabreicht. Die Gesamtmenge der Epirubicin 2 mg/ml-Lösung wird innerhalb von 10–15 Minuten i. v. verabreicht. Venensklerosierungen können durch Injektion in zu kleine Venen oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene verursacht werden. Nach erfolgter Verabreichung wird die Vene mit dem Rest der Infusionslösung gespült.

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung: Epirubicin 2 mg/ml ist eine gebrauchsfertige Lösung und hat einen pH-Wert von ungefähr 3,0. Vor Verabreichung soll die Epirubicin 2 mg/ml Injektionslösung auf Raumtemperatur gebracht werden. Epirubicin 2 mg/ml enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen. Wird Epirubicin 2 mg/ml einer Infusionslösung zugemischt, muss die Zubereitung unmittelbar vor der Anwendung erfolgen.

Beim Umgang mit Epirubicin 2 mg/ml muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Epirubicin 2 mg/ml mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen. Eine Handbürste sollte allerdings nicht verwendet werden, um die Haut nicht zusätzlich mechanisch zu schädigen. Bei Kontakt mit Haut oder Augen sollte sofort sorgfältig mit Wasser oder mit Wasser und Seife oder mit Natriumbicarbonatlösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden. Die Empfehlungen „Sichere Handhabung von Zytostatika“ des Merkblattes M 620 der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Intravenöse Anwendung

- ausgeprägte Knochenmarkdepression (z.B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie)
- ausgeprägte Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich
- akute systemische Infektionen
- ausgeprägte Beeinträchtigung der Leberfunktion
- muskuläre Herzinsuffizienz Grad IV (Ruhsuffizienz)
- akuter Myokardinfarkt und abgelaufener Myokardinfarkt, der zur muskulären Herzinsuffizienz Grad III und IV geführt hat
- Kardiomyopathie
- akute entzündliche Herzerkrankungen
- instabile Angina pectoris
- ausgeprägte Rhythmusstörungen mit gravierenden hämodynamischen Auswirkungen, auch in der Vorgeschichte
- vorausgegangene Behandlung mit Epirubicin, anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen bis zur maximalen kumulativen Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit anderen Stadien der angeführten Herzerkrankungen und/oder einer Vorbehandlung mit anderen Anthrazyklinen bedürfen einer individuellen therapeutischen Entscheidung, einschließlich der folgenden Verlaufskontrolle.

Hinweise

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit vorangegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie geboten. Diese haben bei der Anwendung von Epirubicin ein erhöhtes Risiko von Lokalreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen).

Eine vorangegangene Bestrahlung des Mediastinums erhöht die Kardiotoxizität von Epirubicin.

Ein kardiales Monitoring wird empfohlen bei Epirubicin-Dosen über 450 mg/m² KOF; die maximale kumulative Dosis sollte (900–1000 mg/m² KOF nicht überschreiten). Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin sollte sich der Patient von den toxischen Auswirkungen (wie z.B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierten Infektionen) einer vorhergegangenen zytotoxischen Behandlung erholt haben.

Eine Impfung mit Lebendvakzinen sollte im zeitlichen Zusammenhang mit einer Epirubicin-Therapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polio-Impflingen sollte vermieden werden. Epirubicin 2 mg/ml darf nicht oral, subcutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

Intravesikale Anwendung

- Harnwegsinfekt
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- großes Restharnvolumen – Schrumpfblassse
- invasive Tumore der Blasenwand
- Probleme bei der Katheterisierung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Epirubicin sollte nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen erfolgen.

Bevor mit der Epirubicin Behandlung begonnen wird, sollten sich die Patienten von einer akuten Toxizität (wie Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, allgemeinen Infektionen) einer vorangegangenen zytotoxischen Behandlung erholt haben.

Während die Behandlung mit hohen Epirubicin-Dosen (z.B. ≥ 90 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) generell zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei den Standard-Dosen (z.B. < 90 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) führt, können die Ausprägungen einer Neutropenie und Stomatitis/Mukositis hierbei verstärkt sein. Die Therapie mit hohen Dosen von Epirubicin erfordert daher eine besondere Kontrolle im Hinblick auf mögliche klinische Komplikationen einer ausgeprägten Myelosuppression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität stellt ein Risiko der Behandlung mit Anthrazyklinen dar. Diese kann sich in frühen (z.B. akuten) oder späten (z.B. verzögerten) Ereignissen manifestieren.

Frühe Ereignisse (Soforttyp): Frühe kardiotoxische Ereignisse von Epirubicin sind hauptsächlich Sinustachykardie und/oder EKG-Veränderungen wie beispielsweise unspezifische ST-Strecken-Veränderungen. Weiterhin wurden Tachyarrhythmien (einschließlich vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykardie) sowie atrioventrikulärer- und Schenkelblock beobachtet. Diese Erscheinungen führen nicht notwendigerweise zur Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität, sie sind selten klinisch relevant und üblicherweise kein Grund, einen Abbruch der Epirubicin-Therapie zu erwägen.

Späte Ereignisse (Spättyp): Verzögerte kardiotoxische Ereignisse entwickeln sich üblicherweise später im Laufe der Behandlung mit Epirubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Beendigung der Therapie. Es wurden jedoch auch schon spätere Ereignisse (mehrere Monate bis Jahre nach Therapieende) berichtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich in Form einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und/oder als Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie beispielsweise Dyspnoe, Lungenödem,

Ödeme der Extremitäten, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Eine lebensbedrohliche dekompensierte Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer durch Anthrazykline ausgelösten Kardiomyopathie und repräsentiert die dosislimitierende, kumulative Toxizität des Arzneimittels.

Das Risiko einer dekompensierten Herzinsuffizienz nimmt mit einer kumulativen Epirubicin-Gesamtdosis über 900 mg/m² rapide zu. Diese Gesamtdosis sollte nur unter größter Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn, während und nach Beendigung der Therapie überwacht werden (EKG, Radionuklidangiographie oder Echokardiographie (zur Bestimmung der LVEF)), um das Risiko schwerer kardialer Störungen zu verringern. Dies gilt besonders für Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Toxizität oder bei erhöhten kumulativen Anthrazyclin-Dosen. Durch regelmäßige Kontrolle der LVEF und einem sofortigen Abbruch der Therapie mit Epirubicin beim Auftreten ersten Zeichen einer gestörten Organfunktion, kann das Risiko kardialer Störungen vermindert werden.

Im Hinblick auf das Risiko einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Epirubicin-Gesamtdosis von 900 mg/m² nur unter größter Vorsicht überschritten werden.

Aktive oder stumme Herz-Kreislauf-Erkrankungen, geplante oder momentan laufende Bestrahlungen im Bereich des Mediastinums oder Perikards, vorangegangene Therapien mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, sowie die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die kardiale Kontraktibilität verringern können, oder mit kardiotoxischen Substanzen (z.B. Trastuzumab) (siehe Abschnitt 4.5) stellen Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität dar. Abhängig vom Vorhandensein dieser Risikofaktoren, kann die Kardiotoxizität von Epirubicin auch schon bei niedrigeren kumulativen Gesamtdosen auftreten. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko.

Die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen ist wahrscheinlich additiv.

Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV) wurde bei Patienten beobachtet, die Trastuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhielten. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und zum Tod führen. Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten derzeit nicht in Kombination angewendet werden, außer in streng überwachten klinischen Studien mit kardialen Monitoring. Bei Patienten, die früher mit Anthrazyklinen behandelt wurden, besteht ebenfalls bei der Behandlung mit Trastuzumab das Risiko einer Kardiotoxizität, obwohl das Risiko geringer ist als bei der gleichzeitigen Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab etwa 4–5 Wochen beträgt, kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung noch bis zu 20–25 Wochen im Kreislauf

befinden. Patienten, die nach Absetzen von Trastuzumab Anthrazykline erhalten, sind wahrscheinlich einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität ausgesetzt. Wenn möglich, sollte der Arzt eine Anthrazyklin-Therapie noch bis zu 25 Wochen nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Wenn Anthrazykline wie Epirubicin eingesetzt werden, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Falls nach einer Epirubicin Therapie während der Therapie mit Trastuzumab eine symptomatische Herzinsuffizienz auftritt, sollte diese mit der geeigneten Standardmedikation für diesen Fall behandelt werden.

Bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten und solchen mit Risikofaktoren muss die Herzfunktion besonders streng überwacht werden. Kardiotoxizität durch Epirubicin kann jedoch auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten unabhängig davon ob Risikofaktoren für das Herz bestehen.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen, so kann auch Epirubicin zu einer Myelosuppression führen. Kontrollen des Blutbildes (insbesondere Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) sind vor und während jedes Behandlungszyklus erforderlich. Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die überwiegende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicin und die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind üblicherweise schwerer bei Hochdosis-Schemata und erreichen den Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung des Arzneimittels. Dies ist normalerweise vorübergehend, wobei das weiße Blutbild/die Neutrophilenzahl in den meisten Fällen bis zum 21. Tag auf normale Werte zurückgeht. Thrombopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Bei Patienten, die mit Anthracyclinen einschließlich Epirubicin behandelt wurden, wurden sekundäre Leukämien mit oder ohne präleukämischer Phase berichtet. Zu sekundären Leukämien kommt es häufiger, wenn diese Substanzen zusammen mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen oder mit einer Bestrahlung eingesetzt werden, bei Patienten, die mit hohen Dosen Zytostatika vorbehandelt sind oder wenn die Dosis des Anthracyclins erhöht wurde. Diese Leukämien haben eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin führt zu Erbrechen. Mucositis/Stomatitis treten bald nach der Applikation auf und können sich, wenn sie schwer verlaufen, innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulzera entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich bis zur dritten Therapiwoche von dieser Nebenwirkung.

Leberfunktion

Epirubicin wird größtenteils über das hepato biliäre System eliminiert. Vor und während der Behandlung mit Epirubicin sollten Gesamtbilirubin und die AST-Spiegel kontrolliert werden. Bei Patienten mit erhöhten Bilirubin- oder AST-Werten kann die Clearance verzögert sein, mit der Konsequenz einer erhöhten Gesamtoxizität. Bei diesen Patienten werden niedrigere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2). Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten Epirubicin nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

Vor und während der Behandlung mit Epirubicin sollte das Serumkreatinin kontrolliert werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Auswirkungen an der Injektionsstelle

Zu einer Phlebosklerose (venösen Sklerose) kann es durch eine Injektion in ein kleines Gefäß oder durch wiederholte Injektionen in die gleiche Vene kommen. Durch genaues Befolgen der empfohlenen Anwendungshinweise kann das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Gabe kann zu lokalen Schmerzen, schweren Gewebeschäden (Vesikation, schwere Cellulitis) und Nekrosen führen. Sollten bei der intravenösen Gabe von Epirubicin Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die Nebenwirkungen einer Extravasation können durch die sofortige Anwendung einer speziellen Behandlung z. B. der Gabe von Dextrazoxan (siehe entsprechende Fachinformation) verhindert oder gemildert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung und kühl halten des betroffenen Hautareals, die Anwendung von Hyaluronsäure und DMSO vermindert werden. Anschließend sollte der Patient noch engmaschig überwacht werden, da Nekrosen auch noch nach mehreren Wochen auftreten können.

Beim Auftreten einer Extravasation sollte wegen einer möglichen Exzision ein plastischer Chirurg herangezogen werden.

Sonstiges

Thrombophlebitis und thromboembolische Erscheinungen einschließlich Lungenembolie (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf) wurden, wie auch bei anderen zytotoxischen Substanzen, unter der Therapie mit Epirubicin berichtet.

Tumor-Lyse-Syndrom

Wegen des extensiven Purin-Katabolismus bei schneller, arzneimittelinduzierter Lyse neoplastischer Zellen (Tumor-Lyse-Syndrom) kann es unter Epirubicin zu einer Hyperurikämie kommen. Nach Beginn der Behandlung sollten die Harnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatininwerte überprüft werden. Hydratation, Alkalisierung des Urins und prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko potenzieller Komplikationen des Tumor-Lyse-Syndroms senken.

Immunsuppressive Effekte/Erhöhte Infektanfälligkeit

Die Verabreichung von Lebendimpfstoff oder attenuiertem Lebendimpfstoff an Patienten, die durch Chemotherapeutika, einschließlich Epirubicin, immunsupprimiert sind, kann zu schweren oder tödlich verlaufenden Infektionen führen.

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten, die Epirubicin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Vakzine können angewendet werden, jedoch kann der Impferfolg verringert sein.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann genotoxisch sein. Männer und Frauen sollten unter der Behandlung mit Epirubicin einen wirksamen Empfängnischutz betreiben. Nach Beendigung der Therapie sollte bei Patienten mit Kinderwunsch gegebenenfalls und soweit verfügbar, eine genetische Beratung erfolgen.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der intravesikalen Anwendung

Die intravesikale Anwendung von Epirubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden und Blasenkrämpfe) hervorrufen. Bei Problemen bei der Katheterisierung ist besondere Vorsicht geboten (z. B. Verschluss des Harnleiters wegen eines massiven intravesikalen Tumors).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Epirubicin meist als Teil einer Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika verwendet wird, kann sich die Gesamtoxizität, insbesondere hinsichtlich der Myelosuppression und gastrointestinalen Toxizität, verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Epirubicin und anderen kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) oder einer Strahlentherapie des Mediastinums verstärken die Kardiotoxizität von Epirubicin. Daher ist hier, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen kardiotoxischen Substanzen (z. B. Kalziumantagonisten) eine besonders sorgfältige Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Therapie erforderlich.

Auch Patienten, die erst nach Beendigung einer Therapie mit anderen kardiotoxischen Substanzen, speziell solchen mit einer langen Halbwertszeit (z. B. Trastuzumab), Anthrazykline erhalten, können einem erhöhten Risiko für kardiotoxische Erscheinungen unterliegen. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28,5 Tage und die Substanz kann bis zu 24 Wochen im Körper verbleiben. Daher sollte eine Anthrazyklin-Therapie wenn möglich bis zu 24 Wochen nach dem Absetzen von Trastuzumab vermieden werden. Wenn Anthrazykline vor diesem Zeitpunkt angewendet werden, wird eine engmaschige Kontrolle der Herzfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Ami-

dopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Die Dosierung von Epirubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Epirubicintherapie verstärkt werden.

Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Dexrazoxan erhalten, kann die Myelosuppression verstärkt sein.

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.

Die Kombination von Epirubicin mit potentiell hepatotoxischen Arzneimitteln kann bei Beeinträchtigung des hepatischen Metabolismus und/oder der biliären Ausscheidung von Epirubicin zu einer Erhöhung der Toxizität der Substanz führen. Dies kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Zytostatika erhöht sich das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen.

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

Epirubicin bindet an Heparin; es kann zu Ausfällungen und Wirkungsverlust beider Wirkstoffe kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil vermindert die systemische Verfügbarkeit von Epirubicin durch eine Erhöhung der Clearance. Dadurch kommt es zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit der Epirubicin-Metaboliten. Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und dessen Knochenmark supprimierenden Effekt eventuell verstärken.

Cimetidin erhöht die AUC („Area under the curve“) von Epirubicin um 50 %. Aus diesem Grund sollte eine Behandlung mit Cimetidin bei Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid unterbrochen werden.

Wird Paclitaxel vor der Gabe von Epirubicin verabreicht, kann dies erhöhte Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und dessen Metaboliten hervorrufen. Die Metaboliten sind jedoch weder toxisch noch pharmakologisch aktiv. Die gleichzeitige Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusst die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn das Taxan nach dem Anthrazyklin verabreicht wurde.

Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die beiden Wirkstoffe zeitlich versetzt (mindestens 24 Stunden) verabreicht werden.

Patienten, die Epirubicin erhalten, sollten nicht mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden. Abgetötete oder inaktivierte Vakzine können verabreicht werden – der Impferfolg kann jedoch verringert sein.

Eine Studie zeigte, dass Docetaxel die Plasmakonzentrationen der Metaboliten von Epirubicin erhöhen kann, wenn es unmittelbar nach Epirubicin verabreicht wird.

Chinin kann die initiale Verteilung des Epirubicin vom Blut in das Körpergewebe beschleunigen und die Verteilung von Epirubicin auf die roten Blutkörperchen beeinflussen.

Durch die gleichzeitige Gabe von Interferon-Alpha-2b kann es sowohl zu einer Verringerung der terminalen Halbwertszeit als auch der Gesamtklearance von Epirubicin kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten wirksame Verhütungsmethoden anwenden, und falls dies zweckmäßig und zur Verfügung steht, sich einer Beratung zu Spermakonservierung unterziehen, da die Möglichkeit einer Therapie-bedingten irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht. Männern, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen.

Eine Epirubicin-Behandlung kann zu Amenorrhoe oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu 6 Monaten nach der Behandlung nicht schwanger zu werden und eine effektive kontrazeptive Methode anzuwenden.

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen kann. Wird Epirubicin während der Schwangerschaft angewendet oder tritt während der Anwendung dieses Arzneimittels eine Schwangerschaft ein, sollte die Patienten über potenzielle Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Es liegen keine Daten aus Studien an Schwangeren vor. Epirubicin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die menschliche Muttermilch übergehen und das Risiko für schwere Epirubicin-induzierte Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, müssen Mütter vor Beginn der Anwendung dieses Arzneimittels das Stillen abbrechen.

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.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 10 %)
Häufig (≥ 1 % – < 10 %)
Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)
Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)
Sehr selten (< 0,01 %)
Unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen können bei mehr als 10 % der Patienten erwartet werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression, gastrointestinale Störungen, Anorexie, Alopezie und Infektionen.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Bei intravesikaler Anwendung sind sowohl systemische Nebenwirkungen als auch allergische Reaktionen selten, da das Arzneimittel kaum resorbiert wird. Am häufigsten wurde über lokale Reaktionen, wie brennendes Gefühl und Pollakisurie berichtet. Gelegentlich wurde bakterielle oder chemische Zystitis beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Sehr hohe Einzeldosen von Epirubicin 2 mg/ml können eine akute Myokarddegeneration innerhalb von 24 Stunden und eine schwere Myelosuppression (vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie) innerhalb von 10–14 Tagen verursachen.

Eine akute Überdosierung kann zu toxischen gastrointestinalen Erscheinungen (vor allem Mukositis) und akuten Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems führen.

Im Falle einer Überdosierung wurde späteres Herzversagen nach mehreren Monaten bis zu Jahren nach der Behandlung mit Anthrazyklinen beobachtet.

Therapie

Bei Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von Epirubicin sofort abgebrochen werden und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden. Epirubicin kann nicht durch Dialyse herausgefiltert werden.

Bei kardialer Beteiligung ist ein Kardiologe hinzuzuziehen.

Bei ausgeprägter Myelosuppression sollte die Substitution der fehlenden Blutbestandteile und die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum erwogen werden. Epirubicin ist in vivo nicht effektiv dialysierbar.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Unbekannt	Infektionen Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr häufig Gelegentlich Unbekannt	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie, febrile Neutropenie) Thrombozytopenie Hämorrhagien und Gewebshypoxie als Folge einer Myelosuppression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig Selten	Appetitlosigkeit, Dehydratation Hyperurikämie (infolge schneller Lyse neoplastischer Zellen (Tumor-Lyse-Syndrom))
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindel
Augenerkrankungen	Unbekannt	Konjunktivitis, Keratitis
Herzkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)	Selten	dekompensierte Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Ascites, Lungenödem, Pleuraergüsse, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblöcke
Gefäßerkrankungen	Häufig Gelegentlich Unbekannt	Hitzewallungen Phlebitis, Thrombophlebitis Schock, thromboembolische Ereignisse einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen letaler Verlauf)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig Unbekannt	Mukositis, Ösophagitis und Stomatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit Schleimhauterosionen, Ulzerationen, Schmerzen, brennendes Gefühl, Blutungen im Mund, Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Selten Unbekannt	Alopezie Urtikaria Lokale Reaktionen, Rötungen, Juckreiz, Hautveränderungen, Erytheme, Flush, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit bei Bestrahlung (Recall-Phänomen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr häufig	Rotfärbung des Urins für 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)	Selten	Amenorrhoe, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig Selten Unbekannt	Rötungen entlang der Infusionsvene Unwohlsein, Schwäche, Fieber, Schüttelfrost Phlebosklerose, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis und Gewebnekrosen nach akzidentieller paravenöser Injektion
Untersuchungen	Selten Unbekannt	Änderungen in den Transaminasenspiegeln asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfaktion
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Chemische Zystitis, manchmal wurden Hämorrhagien nach intravesikaler Anwendung beobachtet

Paravasate

Eine paravenöse Fehlinjektion führt zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis. Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin.

Therapie von Paravasaten

Bei erfolgten Paravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen; die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, DMSO 99% über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Débridement in Erwägung gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion, sequentiell mit der DMSO-Applikation erfolgen (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigen Wert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Zytostatikum — Zytostatisch wirksames Antitumorikum der Anthrazyklengruppe.
ATC-Code: L01DB03

Epirubicin ist ein 4-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicin ist allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S-G2-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese. Die Interkalation scheint ferner mit dem Topoisomerase-DNA-„cleavable complex“ zu interferieren. Weitere Wirkmechanismen, die diskutiert werden, sind die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung sowie Chelatbildung mit Metall-Ionen.

Epirubicin ist gegen ein weites Spektrum experimenteller Tumoren wirksam, darunter die Leukämien L1210 und P388, Sarkom SA 180 (solide und aszitische Form), Melanom B16, Mammakarzinom, Lewis Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren die athymischen Nacktmäusen implantiert wurden, konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe wird Epirubicin rasch in den meisten Geweben angereichert. Trotz des großen Verteilungsvolumens von Epirubicin zeigen tierexperimentelle Untersuchungen, dass Epirubicin nur in sehr geringem Maß die Blut-Hirnschranke überwindet.

Epirubicin unterliegt einer triphasischen Plasma-Clearance charakterisiert durch eine schnelle initiale Verteilungsphase ($t_{1/2\alpha}$: 3,0–4,8 Minuten), gefolgt von einer intermediären Eliminationsphase ($t_{1/2\beta}$: 1,1–2,6 Stunden) und einer langsamen terminalen Eliminationsphase ($t_{1/2\gamma}$: 18–45 Stunden).

Das Verteilungsvolumen von Epirubicin V_d beträgt 32–46 l/kg. Die Plasma-Clearance liegt bei 30–100 l/h.

Epirubicin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Ein aktiver Metabolit (Epirubicinol) und 6 inaktive Metaboliten (Epirubicinol-Glukuronid, Epirubicin-Glukuronid sowie 4 Aglykone) konnten identifiziert werden. Epirubicinol weist in vitro eine 10-mal geringere zytotoxische Aktivität auf als Epirubicin. Für die anderen Metaboliten konnte keine signifikante Aktivität oder Toxizität nachgewiesen werden.

Etwa 6–7 % einer verabreichten Dosis werden unverändert renal ausgeschieden, weniger als 5 % als Glukuronide und geringere Anteile als Epirubicinol. Nach hepatischer Metabolisierung werden ca. 35 % einer verabreichten Dosis durch biliäre Exkretion eliminiert. Die biliäre und renale Clearance betragen 8–33 bzw. 4–15 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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 potenziell teratogen betrachtet werden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Zur Vermeidung von versehentlichem paravasaler Injektion wird Epirubicin bevorzugt in den Schlauch einer laufenden 0,9% Natriumchlorid oder 5% Glucoselösung gegeben.

Untersuchungen über die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Infusionslösungen liegen nicht vor (siehe auch 4.2).

Wegen chemischer Inkompatibilität sollte Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung nicht mit Heparin gemischt werden.

Wenn Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung in Kombination mit anderen

Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen.

Ebenso sollte Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren. Nach Öffnen des Behältnisses: Zum sofortigen und einmaligen Gebrauch!

Gebrauchsfertige Lösung:

Epirubicinhydrochlorid kann unter aseptischen Bedingungen mit Glucose 5 % oder Natriumchlorid 0,9 % verdünnt werden. Diese Infusionslösung ist, wenn sie unter kontrollierten aseptischen Bedingungen hergestellt wurde, über 48 Stunden bei lichtgeschützter Lagerung bei 25 °C chemisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung allerdings sofort gebraucht werden. Falls die Lösung nicht sofort appliziert wird, trägt der Anwender die Verantwortung für Lagerbedingungen und Lagerdauer. Diese Lösung sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C gelagert werden.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt. Restmenge verwerfen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechtechflaschen Typ I Pharm. Eur. mit grauem Fluorotec beschichteten Chlorbutyl Kautschuk Stopfen und Aluminiumbördelkappe

Packungsgrößen:

5 ml Durchstechflaschen (10 mg Epirubicinhydrochlorid) 1 **[N 1]**, 6 und 12 **[N 3]**
10 ml Durchstechflaschen (20 mg Epirubicinhydrochlorid) 1 **[N 1]**, 6 und 12 **[N 3]**
25 ml Durchstechflaschen (50 mg Epirubicinhydrochlorid) 1 **[N 1]**, 6 und 12 **[N 3]**
50 ml Durchstechflaschen (100 mg Epirubicinhydrochlorid) 1 **[N 1]**, 6 und 12 **[N 3]**
100 ml Durchstechflaschen (200 mg Epirubicinhydrochlorid) 1 **[N 1]**, 6 und 12 **[N 3]**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Richtlinien für die sichere Handhabung zytostatischer Substanzen:

1. Das Arzneimittel darf nur von geschultem Personal angewendet werden.
2. Die Anwendung sollte in hierfür ausgewiesenen Bereichen erfolgen.
3. Es müssen geeignete Schutzhandschuhe getragen werden.
4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Berührung kommt. Im Fall eines Kontaktes mit den Augen, sind diese mit Wasser und/oder Kochsalzlösung auszuwaschen.

5. Das zytotoxische Arzneimittel sollte nicht von schwangeren Personalmitgliedern gehandhabt werden.

6. Angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Entsorgung der Artikel (Spritzen, Nadeln usw.) zu treffen, die zur Herstellung der Lösung verwendet wurden. Restmengen und feste Abfälle sollten in doppelte, versiegelte Polyethylenbeutel gegeben und bei einer Temperatur von 1000 °C verbrannt werden. Flüssige Abfälle können mit reichlichen Mengen Wasser weggespült werden.

7. Auf allen Spritzen und Infusionsgeräten Luer-Lock-Ansatzstücke verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

onkovis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Telefon (0 88 56) 9017480
Telefax (0 88 56) 90174818

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

56664.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.12.2004/11.09.2013

10. STAND DER INFORMATION

05/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt