

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Epi Teva® 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung****Epirubicinhydrochlorid****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff:

1 ml Injektionslösung oder Infusionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid

- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 10 mg Epirubicinhydrochlorid
- 1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 20 mg Epirubicinhydrochlorid
- 1 Durchstechflasche mit 25 ml Lösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid
- 1 Durchstechflasche mit 75 ml Lösung enthält 150 mg Epirubicinhydrochlorid
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml Lösung enthält 200 mg Epirubicinhydrochlorid

Sonstiger Bestandteil:

1 ml Injektionslösung oder Infusionslösung enthält 3,5 mg Natrium

- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 17,7 mg Natrium
- 1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 35,4 mg Natrium
- 1 Durchstechflasche mit 25 ml Lösung enthält 88,5 mg Natrium
- 1 Durchstechflasche mit 75 ml Lösung enthält 265,5 mg Natrium
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml Lösung enthält 354,1 mg Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Infusionslösung

Klare rote Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:

- Mammakarzinom
- Magenkarzinom

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

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

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die intravesikale Anwendung konnte nur für Patienten festgestellt werden, bei denen die Anwendung von abgeschwächtem BCG-Lebendimpfstoff kontraindiziert oder ungeeignet ist.

Epi Teva® 2 mg/ml kann im Rahmen von Polychemotherapieschemata angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Epirubicin ist nur zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Intravenöse Anwendung

Es wird empfohlen die rote Lösung, die klar und transparent sein muss, über den Katheter einer frei laufenden Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung über einen Zeitraum von bis zu 30 Minuten (abhängig von der Dosis und dem Volumen der Infusion) zu injizieren. Die Nadel muss ordnungsgemäß in der Vene platziert sein. Diese Art der Anwendung reduziert das Risiko von Thrombosen und Extravasationen, die zu schwerer Zellulitis und Nekrose führen können. Im Falle einer Extravasation ist die Verabreichung sofort abbrechen. Injektion in kleine Venen und wiederholte Injektion in dieselbe Vene kann zur Sklerosierung der Vene führen.

Konventionelle Dosierung

Wenn Epirubicin als Monotherapie angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis für Erwachsene 60–90 mg/m² Körperoberfläche. Epirubicin sollte intravenös über 3–5 Minuten gegeben werden. Die gleiche Dosis wird im 21-tägigen Intervall wiederholt.

Beim Erstellen des Dosierungsschemas sollten der hämatologische Befund und die Knochenmarksfunktion des Patienten berücksichtigt werden.

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

Hochdosis

Epirubicin sollte als Monotherapie in der Hochdosistherapie des Mammakarzinoms nach folgendem Schema verabreicht werden:

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

Mammakarzinom

In der adjuvanten Therapie des Frühstadiums des Mammakarzinoms mit positiven Lymphknoten werden intravenöse Dosen von Epirubicin 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-Fluorouracil sowie oralem Tamoxifen empfohlen.

Niedrigere Dosierungen (60–75 mg/m² für die konventionelle Therapie und 105–120 mg/m² für die Hochdosistherapie) oder Verschiebung der nächsten Dosis werden bei Patienten empfohlen, deren Knochenmarksfunktion infolge einer vorangegangenen Chemo- oder Strahlentherapie, altersbedingt oder durch neoplastische Knochenmarksinfiltration vermindert ist. Die Gesamtdosis pro Zyklus kann auf 2–3 aufeinander folgende Tage verteilt werden.

Die folgenden Dosierungen von Epirubicin werden üblicherweise in der Mono- und Kombinationstherapie verschiedener Tumore wie folgt eingesetzt:

Tumor-indikation	Epirubicindosis (mg/m ²)*	
	Mono-therapie	Kombi-nations-therapie
Magenkarzinom	60–90	50
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	

* Die Dosis wird üblicherweise an Tag 1 oder an Tag 1, 2 und 3 in 21-tägigen Intervallen gegeben.

Kombinationstherapie

Wenn Epi Teva® 2 mg/ml in Kombination mit anderen antitumoralen Substanzen verwendet wird, ist die Dosis entsprechend zu reduzieren. Üblicherweise verwendete Dosierungen sind in der vorstehenden Tabelle dargestellt.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Kinder

Ein Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicin bei Kindern wurde nicht erbracht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Ausscheidung von Epirubicin erfolgt hauptsächlich über die Leber. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Dosierung wie folgt reduziert werden, um einen Anstieg der allgemeinen Toxizität zu vermeiden:

Serum-bilirubin	AST (Aspartat-Amino-Transferase)	Dosis-reduktion
1,4–3 mg/100 ml	2- bis 4-faches des normalen oberen Grenzwertes	Dosisreduktion um 50 %
> 3 mg/100 ml	> 4-faches des normalen Grenzwertes	Dosisreduktion um 75 %

Eingeschränkte Nierenfunktion

In Anbetracht der begrenzten Menge Epirubicin, die über die Nieren eliminiert wird, ist eine mäßige Niereninsuffizienz kein Grund für eine Dosisreduktion. Jedoch wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 450 Mikromol/l) eine Dosisreduktion empfohlen.

Intravesikale Anwendung

Hinweise zur Verdünnung dieses Arzneimittels vor Verabreichung siehe auch Abschnitt 6.6.

Epirubicin kann intravesikal zur Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms, des Carcinoma-in-situ und prophylaktisch, um ein Wiederauftreten zu verhindern, nach transurethraler Resektion verabreicht wer-

den. Es darf nicht intravesikal verabreicht werden zur Behandlung invasiver Tumoren, die die Blasenwand penetriert haben; in dieser Situation kommt eher eine systemische Therapie oder eine Operation in Betracht.

Es werden verschiedene Dosierungsschemata angewendet. Die folgenden Schemata können als Richtlinie verwendet werden: Oberflächliches Blasenkarzinom: Wöchentliche Harnblasenspülung mit 50 mg/50 ml (verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung oder sterilem Wasser) über 8 Wochen. Im Falle einer lokalen Toxizität (chemisch verursachte Zystitis) 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).

Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion: 4 Gaben pro Woche von 50 mg/50 ml gefolgt von 11 monatlichen Instillationen in der gleichen Dosierung.

Siehe Verdünnungstabelle

Die Lösung sollte 1–2 Stunden intravesikal verbleiben. Zur Vermeidung einer übermäßigen Verdünnung mit Urin sollte der Patient angehalten werden, innerhalb von 12 Stunden vor der Instillation keinerlei Flüssigkeit zu trinken. Während der Instillation sollte der Patient gelegentlich umgedreht sowie angewiesen werden, am Ende der Instillationszeit, seine Blase zu entleeren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Epirubicin, andere Anthrazykline und/oder Anthracendione oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels

Stillzeit

Bei intravenöser Anwendung

- Persistierende Myelosuppression
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Starke Einschränkung der Herzfunktion (einschließlich muskulärer Herzinsuffizienz Klasse IV, akutem Myokardinfarkt und vorausgegangenem Myokardinfarkt, die zu einer muskulären Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV geführt haben, akuter entzündlicher Herzerkrankungen
- Kürzlicher Myokardinfarkt
- Instabile Angina pectoris
- Myokardiopathie
- Schwere Arrhythmien
- Patienten mit akuten systemischen Infektionen
- Vorherige Behandlung mit maximaler kumulativer Dosis Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4)

Bei intravesikaler Anwendung:

- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- Invasive, die Blase penetrierenden Tumoren
- Probleme bei der Katheterisierung
- Große Restharnvolumina
- Kontrahierte Blase

VERDÜNNUNGSTABELLE FÜR LÖSUNGEN ZUR BLASENINSTILLATION

Erforderliche Epirubicindosis	Menge an Epirubicin 2 mg/ml Injektionslösung	Menge des Verdünnungsmittels steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige sterile Kochsalzlösung	Gesamtmenge 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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Generell – Epirubicin darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung zytotoxischer Therapien fachkundigen Arztes verabreicht werden.

Epirubicin darf nicht subkutan oder intramuskulär angewendet werden.

Die Erstbehandlung erfordert eine sorgfältige Überwachung der Basiswerte verschiedener Laborparameter und der kardialen Funktion.

Wird Epirubicin als Dauerinfusion verabreicht, sollte dies bevorzugt mit einem zentralen Venenkatheter durchgeführt werden.

Patienten müssen sich adäquat von akuten Toxizitäten wie Stomatitis, Mukositis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierten Infektionen einer vorangegangenen zytotoxischen Therapie erholt haben, bevor eine Behandlung mit Epirubicin begonnen wird.

Zwar verursacht eine Therapie mit hoch dosiertem Dosis Epirubicin (z. B. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen) generell ähnliche unerwünschte Ereignisse wie eine Therapie mit Standarddosis ($< 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen), aber der Schweregrad der Neutropenie und Stomatitis/Mukositis kann höher sein. Bei einer Therapie mit hohen Dosen sollte insbesondere auf klinische Komplikationen infolge starker Myelosuppression geachtet werden.

Herzfunktion – Kardiotoxizität ist ein Risiko der Anthrazyklin-Therapie, das sich als Soforttyp oder Spättyp manifestieren kann. Sie geht einher mit anhaltender Verringerung der QRS-Amplitude, Verlängerung des systolischen Intervalls (PEP/LVET) über die normalen Grenzen hinaus und Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Eine frühzeitige klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz, die durch Zytostatika hervorgerufen wird, ist entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung mit Digitalis, Diuretika, peripheren Vasodilatoren, einer salzarmen Diät und ausreichender Bettruhe. Daher ist die Überwachung der Herzfunktion für Patienten, die eine Epirubicin-Therapie erhalten, äußerst wichtig und es ist empfehlenswert die Herzfunktion anhand von nicht invasiven Methoden zu beurteilen.

Soforttyp – Die frühe Form der Kardiotoxizität durch Epirubicin manifestiert sich hauptsächlich als Sinustachykardie und/oder EKG-Abweichungen wie unspezifische Änderungen der ST-Strecke. Es wurde über

Tachyarrhythmien einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen, Kammer-tachykardie und Bradykardie sowie über AV- und Linksschenkelblock berichtet. Diese Auswirkungen sind üblicherweise kein Anzeichen dafür, dass sich eine späte Kardiotoxizität entwickeln wird. Sie sind selten von klinischer Bedeutung und führen nicht generell zum Abbruch der Epirubicin-Therapie.

Spättyp – Die verzögerte Form der Kardiotoxizität entwickelt sich üblicherweise im späteren Verlauf einer Therapie oder 2–3 Monate beziehungsweise sogar erst mehrere Monate oder Jahre nach Abschluss der Therapie. Diese späte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine Reduktion der LVEF und/oder mit Zeichen und Symptomen einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, Stauungsödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Eine lebensbedrohliche Herzinsuffizienz ist die schwerste Form der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulative dosislimitierende Toxizität der Substanz dar.

Das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, erhöht sich sehr schnell, wenn die kumulative Gesamtdosis von Epirubicin 900 mg/m^2 übersteigt. Bei Patienten, die eine Strahlentherapie im mediastinalen Bereich erhielten, ist das Risiko auch schon bei geringeren kumulativen Dosen erhöht. Diese kumulative Dosis sollte nur unter äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Herzfunktion sollte vor einer Epirubicin-Therapie untersucht werden und muss mit EKG, Echokardiografie oder Messung der Auswurfraction mit Radionuklidangiografie während der Therapie kontrolliert werden, um das Risiko schwerer Herzfunktionsstörungen zu minimieren. Das Risiko kann durch die kontinuierliche Überwachung der LVEF während der Therapie und dem sofortigen Absetzen von Epirubicin bei ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung verringert werden. Eine angemessene quantitative Methode zur wiederholten Beurteilung der Herzfunktion (LVEF-Bestimmung) stellt die Multiple Radionuklid-Angiographie (MUGA) oder die Echokardiografie (ECHO) dar. Die Ermittlung der kardialen Ausgangssituation mit EKG und entweder MUGA oder ECHO wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität. Insbesondere bei hohen kumulativen Anthrazyklin-Dosen sollten wiederholte Bestimmungen der LVEF mit MUGA oder ECHO durchgeführt werden. Die verwen-

dete Untersuchungstechnik sollte während der gesamten Nachbeobachtung die gleiche sein.

Wegen des Risikos einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m² Epirubicin nur unter äußerster Vorsicht überschritten werden.

Bei Festlegung der maximal kumulativen Dosis von Epirubicin muss jedwede Begleittherapie mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln Berücksichtigung finden. Eine kumulative Dosis von 900–1.000 mg/m² sollte sowohl bei konventionellen als auch bei hohen Dosen von Epirubicin nur unter äußerster Vorsicht überschritten werden. Oberhalb dieser Schwelle steigt das Risiko einer irreversiblen kongestiven Herzinsuffizienz deutlich an.

Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität sind manifeste oder latente kardiovaskuläre Erkrankungen, vorausgegangene oder gleichzeitige Bestrahlung der mediastinalen/perikardialen Region, vorausgegangene Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen sowie gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die Herzkontraktion herabsetzen können oder deren Anwendung mit einer Kardiotoxizität assoziiert wird (z.B. Trastuzumab) mit einem erhöhten Risiko für ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die Trastuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhalten haben, wurde Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV (New York Heart Association) beobachtet. Diese kann mäßig bis schwer sein und war auch mit dem Tod assoziiert.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten gegenwärtig nicht als Kombinationstherapie eingesetzt werden, außer in einem gut kontrollierten klinischen Setting mit Überwachung der Herzfunktion. Auch für Patienten, die vor einer Trastuzumab-Behandlung bereits Anthrazykline erhalten haben, besteht das Risiko für Kardiotoxizität, ist aber geringer als beim gleichzeitigen Einsatz von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab ungefähr 4 bis 5 Wochen beträgt, kann die Substanz noch 20 bis 25 Wochen nach Abschluss der Trastuzumab-Behandlung im Blut vorhanden sein. Bei Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Abschluss einer Trastuzumab-Behandlung erhalten, könnte das Risiko für eine Kardiotoxie erhöht sein. Wenn möglich sollte eine Therapie mit Anthrazyklinen daher innerhalb von 25 Wochen nach Abschluss einer Trastuzumab-Behandlung vermieden werden. Wenn Anthrazykline wie Epirubicin eingesetzt werden, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Wenn sich während einer Trastuzumab-Behandlung nach einer Epirubicin-Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelt, sollte diese mit den Standard-Arzneimitteln für diese Indikation behandelt werden.

Die Überwachung der Herzfunktion muss bei Patienten unter hohen kumulativen Dosen und mit diesen Risikofaktoren besonders engmaschig sein. Ältere Patienten,

Kinder und Patienten mit einer Herzerkrankung in der Anamnese haben ebenfalls ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko.

Eine Kardiotoxizität durch Epirubicin kann auch bei geringeren kumulativen Dosen und unabhängig vom Vorhandensein kardialer Risikofaktoren auftreten.

Wahrscheinlich summiert sich die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen.

Hämatologische Toxizität – Wie andere Zytostatika kann auch Epirubicin zu Myelosuppression führen. Vor und während jedes Epirubicin-Zyklus sollte das hämatologische Profil einschließlich eines Differenzialblutbilds der Leukozyten (WBC) erstellt werden. Die hämatologische Toxizität von Epirubicin manifestiert sich vorrangig als dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) und ist der häufigste akute Grund für eine Dosisbegrenzung. Leukopenie und Neutropenie sind bei Therapien mit hohen Dosen generell schwerer und erreichen in den meisten Fällen 10 bis 14 Tage nach Verabreichung des Arzneimittels ihren Tiefpunkt. Dieser Zustand ist üblicherweise vorübergehend und die WBC-/Neutrophilen-Werte normalisieren sich meistens wieder bis zum 21. Tag. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Myelosuppression sind Fieber, Infektion, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagie, Gewebhypoxie oder Tod.

Sekundäre Leukämie – Über das Auftreten einer sekundären Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase wurde bei Patienten berichtet, die mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelt wurden. Eine sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn Anthrazykline in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen verabreicht werden, gleichzeitig eine Bestrahlung erfolgte, Patienten stark mit Zytostatika vorbehandelt waren oder die Anthrazyklin-Dosen erhöht wurden. Diese Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben (siehe Abschnitt 5.1)

Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt – Epirubicin ist emetisch. Mukositis/Stomatitis treten generell kurz nach der Verabreichung auf und können sich in schweren Fällen innerhalb weniger Tage zu Schleimhautgeschwüren entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich bis zur dritten Therapiewoche von dieser Nebenwirkung.

Leberfunktion – Die Ausscheidung von Epirubicin erfolgt hauptsächlich über die Leber und die Galle. Gesamtbilirubin im Serum, alkalische Phosphatase, ALT- und AST-Konzentrationen sollten vor und während der Behandlung mit Epirubicin überprüft werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST kann der Wirkstoffabbau verlangsamt sein, was die Toxizität insgesamt erhöht. Für solche Patienten werden niedrigere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten nicht mit Epirubicin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion – Das Serumkreatinin ist vor und während der Therapie zu messen. Eine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit einem Serumkreatininwert > 5 mg/dl (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle – Injektionen in kleine Venen und wiederholte Injektion in dieselbe Vene kann zu Phlebosklerose führen. Wird das Arzneimittel vorschriftsgemäß appliziert, ist das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Einstichstelle minimal (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation – Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Injektion kann zu lokalen Schmerzen, schweren Gewebeläsionen (Blasenbildung, schwere Zellulitis) und Nekrose führen. Bei Zeichen oder Symptomen einer Extravasation während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin muss die Arzneimittelinfusion sofort unterbrochen werden. Die unerwünschte Wirkung einer Extravasation von Anthrazyklinen kann verhindert oder verringert werden, wenn sofort eine entsprechende Behandlung eingeleitet wird, z. B. mit Dexrazoxan (bitte entsprechende Gebrauchsinformation beachten). Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlen des betroffenen Bereichs, die Verwendung von Hyaluronsäure und DMSO gelindert werden. Lokale Infiltration mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit einer Natriumbikarbonatlösung (8,4%ig), Hyaluronsäure und lokale Applikation von Dimethylsulfoxid (DMSO) und Kältepackungen wurden mit wechselndem Erfolg angewendet. Der Patient muss in der folgenden Zeit aufmerksam beobachtet werden, da eine Nekrose auch mehrere Wochen nach der Extravasation auftreten kann. Wenn notwendig, ist ein plastischer Chirurg hinzuzuziehen.

Anderes – Wie bei anderen Zytostatika wurde unter Anwendung von Epirubicin über Thrombophlebitis und thromboembolische Phänomene, einschließlich Lungenembolie (in einigen Fällen tödlich), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom – Epirubicin kann eine Hyperurikämie als Folge des verstärkten Purinabbaus induzieren, der mit dem durch das Arzneimittel ausgelösten raschen Zerfall der neoplastischen Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht. Die Blutkonzentrationen von Harnsäure, Kalium, Kalziumphosphat und Kreatinin sollten nach der ersten Behandlung gemessen werden. Hydratation, Urin-Alkalisierung und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Vorbeugung einer Hyperurikämie können die möglichen Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsupprimierende Effekte/erhöhte Infektionsanfälligkeit – Die Verabreichung von Lebend- oder attenuierten Impfstoffen bei durch eine Chemotherapie (einschließlich Epirubicin) immunsupprimierten Patienten kann schwere oder fatale Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.5). Die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten unter Epirubicin vermieden werden. Inaktive oder Tot-Impfstoffen können verwendet werden, aber hier ist zu berücksichtigen, dass der Impfschutz vermindert sein kann.

Reproduktionssystem – Epirubicin kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen unter Epirubicin müssen angemessene Methoden zur Empfängnisverhütung ergreifen. Patienten, die nach Abschluss der Therapie Kinder haben möchten, wird eine genetische Beratung empfohlen, wenn möglich und vorhanden (siehe Abschnitt 4.6).

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Verabreichung

Intravesikale Anwendung – Eine Verabreichung von Epirubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und eine kontrahierte Blase hervorrufen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf eventuelle Probleme bei der Katheterisierung zu richten (z. B. Ureterobstruktion aufgrund massiver intravesikaler Tumoren).

Intraarterielle Anwendung – Die intraarterielle Verabreichung von Epirubicin (arterielle Embolisation über einen Katheter zur lokalisierten oder regionalen Therapie bei primärem Leberzellkarzinom oder Lebermetastasen) kann (neben systemischer Toxizität in ähnlicher Qualität wie bei einer intravenösen Verabreichung von Epirubicin) lokalisierte oder regionale Ereignisse hervorrufen wie Magen-Darm-Geschwüre (wahrscheinlich durch Reflux des Arzneimittels in die Magenarterie) und Verengung von Gallengängen aufgrund einer arzneimittelbedingten sklerosierenden Cholangitis. Diese Art der Anwendung kann zu einer weitreichenden Nekrose des perfundierten Gewebes führen.

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml Lösung zur Injektion oder Infusion. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. Die Toxizität kann additiv sein, besonders in Bezug auf Knochenmark/Hämatologie und gastrointestinale Effekte (siehe Abschnitt 4.4). Die Gabe von Epirubicin als Kombinationschemotherapie mit anderen kardiotoxisch wirkenden Arzneimitteln sowie die gleichzeitige Gabe anderer herzaktiver Präparate (z. B. Kalziumantagonisten) erfordern besondere Aufmerksamkeit gegenüber der Herzfunktion während der gesamten Behandlung.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt. Jede gleichzeitige Medikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann ebenfalls die Metabolisierung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin beeinflussen und damit auch seine Wirksamkeit und/oder Toxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline einschließlich Epirubicin sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Bei Patienten, die Anthrazykline nach Abschluss einer

Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen erhalten (insbesondere Wirkstoffe mit langen Halbwertszeiten wie Trastuzumab), kann ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität bestehen. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt ungefähr 28,5 Tage und kann bis zu 24 Wochen im Blut vorhanden sein. Wenn möglich sollte eine Therapie mit Anthrazyklinen daher innerhalb von 24 Wochen nach Abschluss einer Trastuzumab-Behandlung vermieden werden. Wenn Anthrazykline vor Ablauf dieser Zeit eingesetzt werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten unter Epirubicin vermieden werden. Inaktive oder Tot-Impfstoffen können verwendet werden, aber hier ist zu berücksichtigen, dass der Impfschutz vermindert sein kann.

Arzneimittel, die das Enzym Cytochrom P-450 induzieren (wie Rifampicin und Barbiturate), können die Metabolisierung von Epirubicin verstärken, was zu einer verringerten Wirksamkeit führt.

Die zweimal tägliche Gabe von Cimetidin 400 mg vor Epirubicin 100 mg/m² alle 3 Wochen führt zu einer 50%igen Erhöhung der Epirubicin-AUC und einer 41%igen Erhöhung der Epirubicinol-AUC (letzteres mit $p < 0,05$). Die AUC für 7-Deoxydoxorubicinol und der Leberblutfluss waren nicht vermindert, sodass die Ergebnisse nicht durch eine verminderte Cytochrom P-450 Aktivität erklärt werden können.

Die Cimetidin-Gabe sollte während der Epirubicin-Therapie unterbrochen werden.

Wenn Paclitaxel vor Epirubicin verabreicht wurde, konnte Paclitaxel eine erhöhte Plasmakonzentration von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten hervorrufen, wobei letztere weder toxisch noch aktiv waren. In einer Studie war die hämatologische Toxizität erhöht, wenn Paclitaxel vor Epirubicin verabreicht wurde gegenüber der Gabe nach Epirubicin.

Eine gleichzeitige Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Epirubicin, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. Diese Kombination ist anzuwenden, wenn eine versetzte Verabreichung der beiden Arzneimittel erwünscht ist. Die Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden zwischen den beiden Arzneimitteln erfolgen.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise dessen knochenmarkssuppressive Wirkungen erhöhen.

Eine Studie zeigte, dass Docetaxel, wenn es sofort nach Epirubicin verabreicht wurde, die Plasmakonzentrationen der Epirubicin-Metabolite erhöhte.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon $\alpha 2b$ kann eine Verringerung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Clearance von Epirubicin hervorrufen.

Die Möglichkeit einer deutlichen Störung der Hämatopoese muss berücksichtigt werden bei einer (Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das Knochenmark haben (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyridinderivate, antiretrovirale Arzneimittel).

Eine vorangegangene Verabreichung höherer Dosen (900 mg/m² und 1200 mg/m²) Dexrazoxan kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und daher zu einer Abnahme der AUC führen.

Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Anthrazyklin und Dexrazoxan erhalten, kann die Myelosuppression zunehmen.

Die Kardiotoxizität von Epirubicin wird potenziert durch bestimmte Strahlenbehandlungen und durch vorherige oder gleichzeitige Anwendung von anderen Anthrazyklinderivaten (z. B. Mitomycin-C, Dacarbacin, Dactinomycin und möglicherweise Cyclophosphamid) oder anderen kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane). Epirubicin kann die Wirkung einer Bestrahlung der Mediastinalregion potenzieren.

Wenn Epirubicin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die eine Herzinsuffizienz verursachen können (wie Kalziumkanalblocker) muss die Herzfunktion während der gesamten Behandlungsdauer überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann zu einer übermäßigen Immunsuppression führen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

(siehe Abschnitt 5.3)

Fertilität

Epirubicin kann eine Chromosomenschädigung in menschlichem Spermia verursachen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung einsetzen und sich, wenn möglich und gewünscht, über die Konservierung von Spermia beraten lassen, da die Möglichkeit der Infertilität unter der Therapie mit Epirubicin besteht. Männlichen Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, wird geraten, während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen. Bei prämenopausalen Frauen kann Epirubicin eine Amenorrhöe oder eine vorzeitige Menopause auslösen. Männer und Frauen sollten während der Behandlung und über 6 Monate danach eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung einsetzen.

Schwangerschaft

Gebärfähigen Frauen ist anzuraten, eine Schwangerschaft während der Behandlung zu vermeiden und eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung einzusetzen. Daten aus Tierversuchen deuten darauf hin, dass die Verabreichung von Epirubicin bei schwangeren Frauen zu Schädigungen des Fetus führen kann. Wenn Epirubicin wäh-

rend der Schwangerschaft (insbesondere im ersten Trimenon) eingesetzt wird oder wenn die Patientin während der Epirubicin-Therapie schwanger wird, muss sie über die möglichen Gefahren für den Fetus informiert werden. Die Anwendung von Zytostatika darf nur unter strenger Indikation erfolgen, und der mögliche Nutzen für die Mutter muss gegen die möglichen Reproduktionsrisiken abgewogen werden.

Es liegen keine Studien an schwangeren Frauen vor. Epirubicin darf während der Schwangerschaft nur angewandt werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch des Menschen übergehen und weil die Möglichkeit schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen durch Epirubicin bei dem gestillten Säugling besteht, sollten Mütter das Stillen vor Anwendung dieses Arzneimittels einstellen.

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

Die Auswirkung von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht systematisch untersucht.

Epirubicin kann Episoden von Übelkeit und Erbrechen hervorrufen, die zeitweise zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Epirubicin beobachtet und mit folgender Häufigkeit gemeldet: 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 $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei mehr als 10 % der behandelten Patienten können Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression, Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, Anorexie, Alopezie, Infektion.

Siehe Tabelle

Intravesikale Verabreichung:

Da nach einer intravesikalen Instillation nur ein kleiner Teil des Wirkstoffs resorbiert wird, sind schwere unerwünschte Arzneimittelreaktionen und allergische Reaktionen selten. Häufig wurde über lokale Reaktionen wie Gefühl von Verbrennung und häufigeres Urinieren (Pollakisurie) berichtet. Gelegentlich wurde über bakterielle oder chemische Zystitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind meistens reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
	Nicht bekannt	Septischer Schock (kann als Folge von Myelosuppression auftreten), Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Akute lymphozytäre Leukämie, akute myeloische Leukämie mit oder ohne prä-leukämischer Phase bei Patienten, die mit Epirubicin in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Substanzen behandelt wurden. Diese Leukämien haben eine kurze (1 – 3 Jahre) Latenzzeit.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie)
	Gelegentlich	Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Hämorrhagie: und Gewebhypoxie als Folge einer Myelosuppression.
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaxie (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock, einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber und Schüttelfrost).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie, Dehydratation
	Selten	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindel
	Nicht bekannt	Periphere Neuropathie (nach hohen Dosen), Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Konjunktivitis, Keratitis
Herzkrankungen	Selten	Stauungsinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4) (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock.
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallung
	Gelegentlich	Phlebitis, Thrombophlebitis
	Nicht bekannt	Schock, Thromboembolie einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mukositis (kann 5 – 10 Tage nach Behandlungsbeginn auftreten), Ösophagitis, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhöe, die zu Dehydratation führen kann, Übelkeit (Übelkeit und Erbrechen treten häufig, d. h. bei nahezu allen Patienten, innerhalb der ersten 24 Stunden auf)
	Nicht bekannt	Defekte auf der Mundschleimhaut, Geschwüre im Mund, Schmerzen im Mund- und Rachenraum, Gefühl von Verbrennung auf den Schleimhäuten, Blutungen im Mund, Verfärbung der Wangenhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie (bei 60 – 90 % der behandelten Patienten); schließt schlechten Bartwuchs bei Männern ein. Alopezie ist dosisabhängig und in den meisten Fällen reversibel.
	Selten	Urtikaria, Pruritus, lokale erythematöse Reaktionen entlang der zur Injektion verwendeten Vene.
	Nicht bekannt	Lokale Toxizität, Ausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Erythem, Hitzewallungen, Veränderungen von Haut und Nägeln (Hyperpigmentation), Photosensibilität, Überempfindlichkeit gegen Hautbestrahlung („Recall-Phänomen“).

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Rotfärbung des Urins 1 bis 2 Tage nach Verabreichung.
	Nicht bekannt	Bei Patienten, die mit hohen Dosen behandelt wurden, wurde über das Auftreten von Proteinurie berichtet.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Amenorrhöe, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Infusionsstelle
	Selten	Unwohlsein, Asthenie, Fieber, Schüttelfrost, Hyperpyrexie
	Nicht bekannt	Lokale Schmerzen, schwere Zellulitis, Gewebenekrose, Phlebosklerose nach versehentlicher Injektion außerhalb der Vene.
Untersuchungen	Selten	Änderungen der Transaminasespiegel
	Nicht bekannt	Asymptomatischer Abfall in der links-ventrikulären Auswurfraction
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Chemisch verursachte Zystitis, manchmal hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine akute Überdosierung von Epirubicin führt zu schwerer Myelosuppression (hauptsächlich Leukopenie und Thrombozytopenie), toxische Effekte auf den Magen-Darm-Trakt (hauptsächlich Mukositis) und akute Herzkomplikationen. Während dieses Zeitraums ist eine Bluttransfusion ebenso wie eine Isolation in einem sterilen Raum erforderlich. Eine latente Herzinsuffizienz wurde unter Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen aufmerksam überwacht werden. Treten Anzeichen eines Herzinsuffizienz auf, muss der Patient entsprechend den Leitlinien behandelt werden.

Behandlung:
Symptombehandlung. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthracycline und verwandte Substanzen.
ATC-Code: L01DB03

Der Wirkmechanismus von Epirubicin beruht auf seiner Fähigkeit, an die DNA zu binden. Experimentelle Studien mit Zellkulturen zeigten, dass Epirubicin rasch die Zelle penetriert und im Zellkern wieder gefunden wird, wo es die Nukleinsäuresynthese und die Mitose hemmt. Die Wirksamkeit von Epirubicin wurde für viele experimentelle Tumore bewiesen, einschließlich L1210 und

P388 Leukämien, Sarkome SA180 (solide und aszitische Formen), B16 Melanom, Mammakarzinom, Lewis-Bronchialkarzinom und Kolonkarzinom 38. Ferner wurde ein Effekt auf menschliche Tumoren, die auf athymische Nacktmäuse transplantiert wurden (Melanom, Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Ovarialkarzinom), gezeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion folgt der Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravenöser Gabe von 60–150 mg/m² einem tri-exponentiellen Verlaufsmuster mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen Terminalphase bei einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Diese Dosen liegen innerhalb der Grenzen der pharmakokinetischen Linearität sowohl in Bezug auf die Plasmaclearancewerte als auch auf den metabolischen Stoffwechselweg. Verteilungsstudien bei Ratten zeigten, dass Epirubicin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Die hohen Plasmaclearancewerte von Epirubicin (0,9 l/min) und die langsame Elimination deuten auf hohes Verteilungsvolumen hin.

Biotransformation

Die wichtigsten Metaboliten, die identifiziert wurden, sind Epirubicinol (13-OH Epirubicin) und Glukuronide von Epirubicin und Epirubicinol. Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und kann die schnellere Elimination von Epirubicin und seine verminderte Toxizität erklären. Die Plasmaspiegel des wichtigsten Metaboliten, Epirubicinol, sind durchweg niedriger als die der unveränderten Substanz und verlaufen praktisch parallel.

Ausscheidung

Etwa 9–10 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 48 Stunden über den Urin ausgeschieden. Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Etwa 40 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 72 Stunden in der Galle wieder gefunden. Eine Leberfunktionsstörung führt

zu höheren Plasmaspiegeln und erfordert eine Dosisreduktion.

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, Niere, Leber und die Reproduktionsorgane. Epirubicin war auch kardiotoxisch bei Ratte, Kaninchen und Hund.

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

Peri/postnatale Studien an Ratten weisen auf unerwünschte Wirkungen bei klinischen Dosen auf die Nachkommen hin. Es ist nicht bekannt ob Epirubicin in die Muttermilch übergeht.

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

Tierstudien weisen darauf hin, dass Epirubicin im Vergleich zu Doxorubicin höhere therapeutische Ansprechraten, geringere systemische Effekte und eine geringere Kardiotoxizität aufweist.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Einstellung).
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Ein längerer Kontakt mit alkalischen Lösungen muss vermieden werden, da er zur Hydrolyse des Arzneimittels führen kann. **Epi Teva® 2 mg/ml** darf nicht mit Heparin gemischt werden, das dies möglicherweise zu Ausfällungen führen kann.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Zur intravenösen Anwendung kann **Epi Teva® 2 mg/ml** mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden. Zur intravesikalen Anwendung sollte dieses Arzneimittel mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder sterilem Wasser verdünnt werden.

Siehe Tabelle Seite 7

Aus mikrobiologischer Sicht sollte dieses Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und die -bedingungen während der Anwendung verantwortlich. Die Lagerung sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

Die chemische und physikalische Stabilität ist wie folgt:

Viaflo (Nicht-PVC) Beutel	Kühlschrank 2–8 °C	Raumtemperatur 15–25 °C, Raumlicht
0,9 % isotonische NaCl-Lösung für Injektionszwecke	28 Tage	14 Tage
5 % Glucoselösung für Injektionszwecke	28 Tage	28 Tage
Polypropylen-Spritze	Kühlschrank 2–8 °C	Raumtemperatur 15–25 °C, Raumlicht
0,9 % isotonische NaCl-Lösung für Injektionszwecke	28 Tage	14 Tage
Wasser für Injektionszwecke	28 Tage	7 Tage
unverdünnt	28 Tage	14 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Kühl lagern und transportieren.
Nicht einfrieren

Lagerungsbedingungen des verdünnten und des geöffneten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Eine Lagerung der Injektionslösung im Kühlschrank kann zur Bildung einer hochviskösen Flüssigkeit führen. Das hochvisköse Arzneimittel bildet sich nach 2 bis maximal 4 Stunden bei einer kontrollierten Raumtemperatur (15–25 °C) wieder zu einer niedrig viskösen bis beweglichen Flüssigkeit zurück.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Epi Teva® 2 mg/ml steht in farblosen Typ-1-Glasflaschen mit Bromobutyl-Gummistopfen, Aluminiumverschluss und Schnappdeckel mit 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml und 100 ml Injektionslösung oder Infusionslösung zur Verfügung.

Jede Faltschachtel beinhaltet eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung der Infusionslösung sollte nur von geschultem Personal unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Die Zubereitung der Infusionslösung sollte in einem hierfür ausgewiesenen aseptischen Bereich erfolgen.

Für Personen, die mit *Epi Teva® 2 mg/ml* arbeiten, sind Schutzhandschuhe, Schutzbrille und eine Maske erforderlich.

Zur intravenösen Anwendung kann *Epi Teva® 2 mg/ml* mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Die Lösung muss unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Zur intravesikalen Anwendung muss dieses Arzneimittel mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder sterilem Wasser verdünnt werden. Die Konzentration der Lösung muss zwischen 0,6–1,6 mg/ml liegen.

Epi Teva® 2 mg/ml enthält keine Konservierungsmittel und ist daher nur zur einmaligen

ligen Anwendung geeignet. Nach Anwendung ist der unverbrauchte Rest entsprechend den Anforderungen für Zytostatika zu entsorgen. Siehe auch unter „Entsorgung“.

Eine Inaktivierung des verschütteten oder ausgelaufenen Arzneimittels kann mittels einer 1%igen Natriumhypochloritlösung oder einfach mit einem Phosphatpuffer (pH > 8) bis zur Entfärbung der Lösung durchgeführt werden. Alle Materialien zur Reinigung sind wie unter „Entsorgung“ beschreiben zu verwerfen.

Zytotoxische Arzneimittel dürfen nicht von schwangeren Frauen gehandhabt werden.

Ausscheidungen und Erbrochenes sollten mit Vorsicht aufgeputzt werden.

Eine zerbrochene Flasche muss unter Berücksichtigung derselben Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden und muss wie kontaminierter Abfall behandelt werden. Kontaminierter Abfall muss in geeigneten besonders gekennzeichneten Abfallbehältern entsorgt werden. Siehe unter „Entsorgung“.

Entsorgung

Alle nicht verwendeten Arzneimittelreste, alle Materialien, die zur Zubereitung und Verabreichung verwendet wurden oder die in irgendeinen Kontakt mit der Epirubicinhydrochloridlösung kamen, sind entsprechend der örtlichen Richtlinien zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH,
Graf-Arco-Str. 3,
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

71687.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

31. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt