

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Riboepi® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

- 1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 10 mg Epirubicinhydrochlorid.
- 1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid.
- 1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 100 mg Epirubicinhydrochlorid.
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml enthält 200 mg Epirubicinhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnen.

Klare, dunkelrote Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Monotherapie

1. Konventionelle Dosierung

Intervall-Therapie mit 75–90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche (KO) als Einzeldosis jede 3. Woche.

2. Dosisintensivierte Behandlung

2.1 von fortgeschrittenen, kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Intervall-Therapie mit 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² KO als Einzeldosis jede 3. 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 KO empfohlen.

2.2 beim Mammakarzinom (gilt nicht als Standardtherapie)

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

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 gewöhnlich nur wenige Patienten der Aufnahme in eine Klinik oder besonderer Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen. Eine Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchenzahl unter 100 000/μl) tritt nur bei wenigen Patienten auf und ist selten schwer.

Polychemotherapie

Wenn *Riboepi*® 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 Knochenmarkinfiltration 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 KO.

Beurteilung der Leberfunktion

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

Bilirubin:	Dosisreduktion 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 Datenlage 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 Dosisreduzierung auf 75 % erwogen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte nur durch Ärzte, 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 Epirubicinhydrochlorid 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 von (900–)1000 mg/m² KO darf nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung überschritten werden.

Intravenöse Applikation

Riboepi® wird intravenös appliziert. Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von *Riboepi*® muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden.

Riboepi® darf nicht subcutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

Da eine paravasale Injektion von Epirubicinhydrochlorid schwerwiegende Gewebsschädigungen und auch Nekrosen verursachen kann, wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Schlauch einer laufenden i. v.-Infusion mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung 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 Glukose-Lösung) verabreicht.

Die Gesamtmenge von *Riboepi*® 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Epirubicinhydrochlorid, sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels, anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Persistierende Knochenmarkdepression (z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie).
- Ausgeprägte Beeinträchtigung der Leberfunktion.
- Ausgeprägte Herzinsuffizienz (muskuläre Herzinsuffizienz Grad IV (Ruheinsuffizienz)).
- Akuter oder kurz zurückliegender Myokardinfarkt, der zur muskulären Herzinsuffizienz Grad III und IV geführt hat.
- Schwere Rhythmusstörungen mit gravierenden hämodynamischen Auswirkungen, auch in der Vorgeschichte.
- Vorausgegangene Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthracyclinen/Anthracendionen bis zur maximalen kumulativen Dosis (siehe Abschnitt 4.4).
- Akute systemische Infektionen und ausgeprägte Entzündungen der Schleim-

häute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich.

- Instabile Angina pectoris.
- Kardiomyopathie.
- Akute entzündliche Herzerkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid 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 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) im Allgemeinen ähnliche unerwünschte Nebenwirkungen wie bei einer Standarddosierung (< 90 mg/m² 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 Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid abzubrechen.

Verzögerte Form der Kardiotoxizität (Spättyp): Eine verzögerte Form der Kardiotoxizität kann im späteren Verlauf der Therapie mit Epirubicinhydrochlorid, 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, Lungenödem, Stauungsödem, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Gallopprhythmus.

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/m² 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 Anthracendionen, 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 Anthrazyklone wie Epirubicin sollten nicht gleichzeitig verwendet werden, es sei denn in einer kontrollierten klinischen Studie mit Überwachung der Herzfunktion. Patienten, die früher einmal Anthrazyklone 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 Tage ist, bleibt Trastuzumab für etwa 27 Wochen nach Ende der Behandlung im Kreislauf. Patienten, die Anthrazyklone wie Epirubicin nach Ende der Trastuzumab Therapie erhalten, haben möglicherweise

ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität. Wenn möglich, sollten die Ärzte eine Anthrazyklone basierte Therapie während der ersten 27 Wochen nach Beendigung der Trastuzumabgabe vermeiden. Wenn Anthrazyklone wie Epirubicinhydrochlorid gegeben werden, muss die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Wenn symptomatisches Herzversagen während einer Trastuzumab Therapie nach Epirubicinhydrochloridgabe 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 Epirubicinhydrochlorid und unabhängig vom Vorliegen kardialer Risikofaktoren auftreten.

Es ist anzunehmen, dass sich die Toxizitäten von Epirubicinhydrochlorid und anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen addieren.

Hämatologische Toxizität: Durch Epirubicinhydrochlorid kann, genau wie durch andere zytotoxische Wirkstoffe, eine Knochenmarkdepression hervorgerufen werden. Das hämatologische Profil sollte vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicinhydrochlorid beurteilt werden, einschließlich eines Differentialblutbilds der weißen Blutkörperchen. Die vorwiegende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid 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: Epirubicinhydrochlorid 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: Epirubicinhydrochlorid wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System metabolisiert. Daher sollten vor und während der Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid 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 Verfahrensweisen minimiert werden.

Extravasation: Eine Extravasation von Epirubicinhydrochlorid während einer intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwerwiegende Gewebeschädigungen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrosen verursachen. Sollten während einer intravenösen Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid Anzeichen oder Symptome für eine Extravasation auftreten, muss die Arzneimittelfusion sofort gestoppt werden. Den Nebenwirkungen einer Extravasation 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 Extravasation 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 Epirubicinhydrochlorid über Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen mit letalem Verlauf), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom: Epirubicinhydrochlorid 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.

Immunosuppressive Effekte/Höhere Anfälligkeit für Infektionen: Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Wirkstoffe einschließlich Epirubicinhydrochlorid immungeschwächt sind, kann zu ernsthaften oder tödlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Epirubicinhydrochlorid 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: Epirubicinhydrochlorid kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen, die mit Epirubicinhydrochlorid behandelt werden, müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Patienten mit Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung sollten auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid 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.

Das Risiko für das Auftreten einer Kardiotoxizität von Epirubicinhydrochlorid ist erhöht bei gleichzeitiger oder vorausgegangener Strahlentherapie des mediastinalen/perikardialen Bereiches.

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

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

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

rid jedoch nicht, wenn Epirubicinhydrochlorid vor dem Taxan verabreicht wurde.

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

Anthracycline einschließlich Epirubicinhydrochlorid 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.

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Interferon α_2b kann zu einer Verminderung der terminalen Eliminationshalbwertszeit und der Gesamtklearance von Epirubicinhydrochlorid 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 Dextrazoxanen erhalten, vorkommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicinhydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die menschliche Muttermilch übergehen und das Risiko für schwere Epirubicinhydrochlorid-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 systematischen Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Epirubicinhydrochlorid kann jedoch Übelkeit und Schwindel hervorrufen und dadurch vorübergehend zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Mehr als 10% der behandelten Patienten können Nebenwirkungen entwickeln. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie, Infektionen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen.
Nicht bekannt: Pneumonie, Sepsis und septischer Schock.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Selten: akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie).
Häufig: Thrombozytopenie.

Nicht bekannt: Hämorrhagie und Gewebshypoxie als Folge der Myelosuppression.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaxie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie, Dehydratation
Selten: Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Konjunktivitis/Keratitis.

Herzkrankungen

Selten: dekompensierte Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmie, Kardiomyopathie, siehe Abschnitt 4.4), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen.
Gelegentlich: Phlebitis, Thrombophlebitis.
Nicht bekannt: Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen letaler Verlauf), Schock.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit/Erbrechen, Mukositis/Stomatitis, die sich durch Schmerzen, brennendes Gefühl, Erosionen, Ulzerationen und Blutungen äußern können; Diarrhoe, Ösophagitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Alopezie.
Selten: Urtikaria.

Nicht bekannt: Lokale Toxizität, Hautrötung/Jucken, Hautveränderungen, Erytheme, Flush, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Photosensibilität, Überempfindlichkeit bestrahlter Haut (Radiation-Recall-Reaktion).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Rotfärbung des Harns für 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Amenorrhoe, Azoospermie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Rötung entlang der Vene, in die die Infusion verabreicht wurde.

Selten: allgemeines Krankheitsgefühl/Asthenie, Fieber, Schüttelfrost.

Untersuchungen:

Selten: Veränderungen der Transaminasewerte.

Nicht bekannt: Asymptomatische Abnahme der Auswurfraction der linken Herzkammer.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Häufig: Nach intravesikaler Anwendung wurden Fälle von chemisch bedingter, manchmal blutiger Zystitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei intravesikaler Anwendung:

Bei intravesikaler Anwendung sind schwere systemische Nebenwirkungen oder allergische Reaktionen selten zu beobachten, da Epirubicinhydrochlorid kaum resorbiert wird. Häufig wird über lokale Reaktionen wie Brennen oder häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) berichtet. Gelegentlich wurde über bakterielle oder chemische Zystitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkungen sind meist umkehrbar.

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 angefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Überdosierung

Eine akute Überdosierung von Epirubicinhydrochlorid führt zu einer schweren Myelosuppression (hauptsächlich Leukopenie und Thrombozytopenie), toxischen gastrointestinalen Effekten (vor allem Mukositis) 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 von Überdosierungen
Symptomatisch. Epirubicinhydrochlorid ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zytotoxisch wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Anthrazykline. ATC-Code: L01DB03

Epirubicinhydrochlorid ist ein 4'-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicinhydrochlorid ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und G2-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus ist 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 die Chelatbildung mit Metall-Ionen.

Epirubicinhydrochlorid ist gegen ein weites Spektrum experimenteller Tumoren wirksam, darunter die Leukämien L1210 und P388, Sarkom 5A180 (solide und aszitische Form), Melanom B16, Mammakarzinom, Lewis Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren die in athymische Nacktmäuse implantiert wurden, konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Epirubicinhydrochlorid 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 (V_d) von Epirubicinhydrochlorid beträgt 32–46 l/kg. Die Plasma-Clearance liegt bei 30–100 l/h. Epirubicinhydrochlorid 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 als Epirubicinhydrochlorid auf. 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 Epirubicinhydrochlorid waren die Zielorgane bei Ratten, Kaninchen und Hunden das hämatolymphatische System, der Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber und die Reproduktionsorgane. Epirubicinhydrochlorid war auch kardiotoxisch bei Ratten, Kaninchen und Hund.

Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid als potentiell teratogen betrachtet werden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumlactat, Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Inkompatibilität sollte Riboepi® nicht mit Heparin gemischt werden.

Wenn Riboepi® in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen. Ebenso sollte Riboepi® nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei einer Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glucoselösung für 96 Stunden bei 25 °C und unter Lichtschutz aufbewahrt nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus hydrolytischem Glas (Klasse I) mit Gummistopfen.

Packungen mit 1, 6 und 12 Durchstechflasche(n) mit 5 ml, 25 ml, 50 ml und 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung

Riboepi® ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss vor der Anwendung entsprechend verdünnt werden. Die Lösung hat einen pH-Wert von 3,0. Vor Verabreichung sollte die Lösung auf Raumtemperatur gebracht werden. Riboepi® enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Beim Umgang mit Riboepi® muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Riboepi® mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen. Bei Kontakt mit Haut oder Augen sollte sofort sorgfältig mit Wasser oder mit Wasser und Seife oder mit Natriumbikarbonatlösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden.

Die allgemeinen Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika sollten beachtet werden. Siehe auch Abschnitt 4.2.

Hinweis zur Entsorgung:

Nicht verwendetes Riboepi® und alle Materialien, die mit Riboepi® in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8A e 8B –
Fervença
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertreiber:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 17
82166 Gräfelfing

8. ZULASSUNGSNUMMER

52243.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig