Epirubicin Kohne DC 2 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
1 ml Lösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.
Eine Durchstechflasche mit 5 ml / 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml enthält 10 mg / 20 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg Epirubicinhydrochlorid.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Injektionslösung
Eine klare rote Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:
- Mammakarzinom,
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom,
- Magenkarzinom,
- kleinzelliges Lungenkarzinom.

Bei intravesikaler Anwendung hat sich Epirubicin bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen:
- papilläres Übergangszellkarzinom der Harnblase
- Carcinoma in situ der Harnblase
- intravesikale Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Epirubicin ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicin bei Kindern wurde nicht untersucht.

Intravenöse Verabreichung
Es wird empfohlen, Epirubicin über den Schlauch einer laufenden intravenösen Natriumchlorid-Infusion zu verabreichen, nachdem die korrekte Lage der Nadel in der Vene überprüft wurde. Besondere Vorsicht ist erforderlich, um Extravasate zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle eines Extravasats muss die Verabreichung sofort beendet werden.

Dosierung
Um eine kardiale Toxizität zu vermeiden sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900 – 1000 mg/m² Epirubicin nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Standarddosierung
Wird Epirubicin als Monotherapie verabreicht, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60 - 90 mg/m² Körperoberfläche. Epirubicin sollte intravenös über 3 - 5 Minuten injiziert werden. Die Dosierung sollte alle 21 Tage wiederholt werden, abhängig vom Blutbild des Patienten und seiner Knochenmarksfunktion.
Treten Toxizitätsanzeichen, einschließlich schwerer Neutropenie/neutropenischem Fieber und Thrombozytopenie, auf (die bis Tag 21 anhalten können), kann eine Dosisanpassung oder ein Aufschub der nächstfolgenden Dosis erforderlich sein.

Hochdosierung
Epirubicin als Monotherapie in der Hochdosisbehandlung von Lungenkrebs sollte nach den folgenden Therapieschemata verabreicht werden:
- kleinzelliges Lungenkarzinom (nicht vorbehandelt): 120 mg/m^2 Tag 1, alle 3 Wochen.

In der Hochdosisbehandlung kann Epirubicin als intravenöse Bolusinjektion über 3 - 5 Minuten oder als Infusion über bis zu 30 Minuten verabreicht werden.

Mammakarzinom
Für die adjuvante Behandlung von Patienten in frühem Erkrankungsstadium mit positivem Lymphknoten-Befund werden intravenöse Epirubicin-Dosierungen zwischen 100 mg/ m² (als Einzeldosis an Tag 1) und 120 mg/m² (verteilt auf zwei Dosen an Tag 1 und Tag 8) alle 3 - 4 Wochen in Kombination mit intravenöser Gabe von Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil sowie oraler Gabe von Tamoxifen empfohlen.
Niedrigere Dosierungen (60 - 75 mg/m² bei Standarddosierung und 105 - 120 mg/m² bei Hochdosierung) wird bei Patienten empfohlen, deren Knochenmarksfunktion durch eine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie, durch das Alter oder durch neoplastische Infiltration des Knochenmarks beeinträchtigt wurde. Die Gesamtdosis für einen Zyklus kann an 2 - 3 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden.
Die folgenden Dosierungen von Epirubicin werden für gewöhnlich in der Monotherapie und der Kombinationschemotherapie zur Behandlung verschiedener anderer Tumorarten eingesetzt:

	Epirubicin-Dosierung (mg/m^2)[a]	
Krebsindikation	***Monotherapie***	***Kombinationstherapie***
fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	60 – 90	50 – 100
Magenkarzinom	60 – 90	50
kleinzelliges Lungenkarzinom	120	120
Harnblasenkrebs	Intravesikale Verabreichung von 50 mg/50 ml oder 80 mg/50 ml (Carcinoma in situ) Prophylaxe: 50 mg/50 ml einmal wöchentlich über 4 Wochen, dann einmal monatlich über 11 Monate	

[a] Die Dosierungen werden normalerweise an Tag 1, oder an Tag 1, 2 und 3 in 21-Tage-Intervallen verabreicht.

Kombinationstherapie
Wird Epirubicin in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet, muss die Dosierung entsprechend angepasst werden. Die üblicherweise verwendeten Dosierungen sind in der oben stehenden Tabelle angegeben.

Leberinsuffizienz
Epirubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis in Abhängigkeit des Serumbilirubins wie folgt reduziert werden:

Serumbilirubin	SGOT	Dosisreduktion
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
>3 mg/100 ml	>4facher oberer Normwert	75%

Niereninsuffizienz
In Anbetracht der Tatsache, dass nur ein geringer Teil des Epirubicin renal ausgeschieden wird, scheint bei mäßig ausgeprägter Niereninsuffizienz keine Dosisreduktion erforderlich zu sein. Jedoch kann eine Dosisanpassung bei Patienten mit einem Serumkreatininwert von > 5 mg/dl erforderlich sein.

Intravesikale Verabreichung
Für die Behandlung von oberflächlichem Harnblasenkarzinom und Carcinoma in situ kann Epirubicin intravesikal verabreicht werden. Bei invasiven Tumoren, die in die Harnblasenwand eingedrungen sind, sollte Epirubicin nicht intravesikal verabreicht werden. In diesen Fällen ist eine systemische Behandlung oder eine Operation die bessere Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.3). Epirubicin wurde intravesikal ebenfalls erfolgreich zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion eingesetzt.
Für die Behandlung von oberflächlichem Blasenkrebs wird das folgende Therapieschema empfohlen, unter Verwendung der unten stehenden Verdünnungstabelle:
1 Instillation von 50 mg/50 ml (verdünnt mit Natriumchloridlösung oder Wasser für Injektionszwecke) pro Woche über 8 Wochen.
Bei lokaler Toxizität: Eine Dosisreduktion auf 30 mg/50 ml wird empfohlen.
Carcinoma in situ: bis zu 80 mg/50 ml (abhängig von der Verträglichkeit für den Patienten)
Prophylaxe: 1 Instillation von 50 mg/50 ml pro Woche über 4 Wochen, gefolgt von 1 Instillation pro Monat mit der gleichen Dosis über 11 Monate.

VERDÜNNUNGSTABELLE FÜR LÖSUNGEN ZUR BLASENINSTILLATION

erforderliche Epirubicin-Dosis	Volumen der 2 mg/ml Epirubicin-Injektion	Volumen des Lösungsmittels (Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige sterile Natriumchloridlösung)	Gesamtvolumen für die Blaseninstillation
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Die Lösung sollte 1 - 2 Stunden in der Blase verbleiben. Um eine unerwünschte Verdünnung mit dem Urin zu vermeiden, soll der Patient 12 Stunden vor der Instillation keine Flüssigkeit mehr einnehmen. Während der Instillation sollte der Patient gelegentlich gedreht werden und sollte nach der Verweilzeit angehalten werden, zu urinieren.

4.3 Gegenanzeigen
Epirubicin ist kontraindiziert:
- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit ausgeprägter Myelosuppression aufgrund einer Vorbehandlung mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen oder Strahlentherapie.
- bei Patienten, die mit den maximalen kumulativen Dosen anderer Anthrazykline wie Doxorubicin oder Daunorubicin behandelt wurden.
- bei Patienten mit gegenwärtig bestehender oder früherer Herzinsuffizienz in der Anamnese (einschließlich Herzinsuffizienz Grad IV, akuter Myokardinfarkt und abgelaufener Myokardinfarkt, der zu einer Herzinsuffizienz vom Grad III oder IV geführt hat, akute entzündliche Herzerkrankungen, Rhythmusstörungen mit gravierenden hämodynamischen Auswirkungen).
- bei Patienten mit akuten systemischen Infektionen.
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Für die intravesikale Verabreichung ist Epirubicin kontraindiziert bei:
– Harnwegsinfektionen,
– invasiven Tumoren, die in die Blasenwand eingedrungen sind,
– Katheterisierungsproblemen,

– Blasenentzündung,
– großen Restharnmengen,
– Schrumpfblase.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epirubicin darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes verabreicht werden, der im Umgang mit Chemotherapeutika erfahren ist. Die Räumlichkeiten für Diagnostik und Therapie sollten für das Management der Therapie und möglicher Komplikationen aufgrund von Myelosuppression, insbesondere bei einer Behandlung mit höheren Epirubicin-Dosierungen, ausgestattet sein.

Extravasation von Epirubicin aus der Vene während der Injektion kann schwerwiegende Gewebeschädigungen und -nekrosen verursachen. Venensklerosierungen können durch Injektion in kleine Venen oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene verursacht werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin sollten verschiedene Laborwerte sowie die Herzfunktion sorgfältig untersucht werden.

Im Laufe der Behandlung mit Epirubicin sollte die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, der Neutrophilen und der Thrombozyten vor und während jedes Therapiezyklus sorgfältig überwacht werden. Leukopenie und Neutropenie sind bei Standard- und Hochdosisschemata normalerweise vorübergehend. Der Nadir wird zwischen dem 10. und dem 14. Tag erreicht, und die Werte sollten sich bis zum 21. Tag wieder normalisieren. Leukopenie und Neutropenie sind bei Hochdosisschemata schwerwiegender. Eine Thrombozytonpenie (<100.000 Thrombozyten/mm^3) trat selbst bei hohen Dosierungen von Epirubicin nur bei sehr wenigen Patienten auf.

Vor Beginn der Behandlung sollten sich die Patienten ausreichend von einer schweren Stomatitis oder Mukositis erholt haben.

Bei der Festlegung der maximalen kumulativen Dosis von Epirubicin muss jegliche gleichzeitige Behandlung mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln berücksichtigt werden. Eine kumulative Dosis von 900 – 1.000 mg/m² sollte sowohl bei Standard- als auch bei Hochdosierungen von Epirubicin nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden. Oberhalb dieses Wertes erhöht sich das Risiko für eine irreversible kongestive Herzinsuffizienz erheblich. Es wird empfohlen, vor und nach jedem Therapiezyklus ein EKG aufzuzeichnen. Veränderungen im EKG wie ein Abflachen oder eine Umkehrung der T-Welle, ST-Strecken-Senkung oder das Entstehen von Arrhythmien, die für gewöhnlich vorübergehend und reversibel sind, müssen nicht zwangsläufig als Zeichen gedeutet werden, die Therapie abzubrechen. Bei kumulativen Dosen <900 mg/m² tritt Kardiotoxizität selten auf. Jedoch muss die Herzfunktion während der Behandlung sorgfältig überwacht werden, um das Risiko eines Myokardinfarkts des für andere Anthrazykline beschriebenen Typs zu verringern. Im Falle einer Herzinsuffizienz sollte die Behandlung mit Epirubicin abgebrochen werden.

Eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie ist verbunden mit einer andauernden QRS-Niedervoltage, einer Verlängerung des systolischen Zeitintervalls über die normalen Werte hinaus (PEP/LVET) sowie mit einer Abnahme der Auswurffraktion. Die Überwachung der Herzfunktion ist bei Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, von großer Wichtigkeit, und es wird empfohlen, für die Beurteilung der Herzfunktion nicht invasive Methoden anzuwenden. Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) können auf eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie hindeuten, doch ist das EKG weder genau noch spezifisch genug, um eine durch Anthrazykline hervorgerufene Kardiotoxizität zu verfolgen. Das Risiko für schwere Herzschädigungen kann durch eine regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) im Verlauf der Behandlung und ein sofortiges Absetzen von Epirubicin bei den ersten Anzeichen einer verminderten Herzfunktion verringert werden. Die Methode der Wahl für die wiederholte Beurteilung der Herzfunktion ist die Bestimmung der LVEF mittels Multigate Radionuklidangiographie (MUGA) oder Echokardiographie (ECHO). Es wird empfohlen, die Herzleistung vor Beginn der Behandlung mittels EKG und MUGA oder ECHO zu beurteilen, insbesondere bei Patienten, die Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität aufweisen. Die LVEF sollte insbesondere bei der Gabe von höheren, kumulativen Anthrazyklin-Dosen regelmäßig mittels MUGA oder ECHO bestimmt werden. Die Bewertungsmethode sollte während der Nachbeobachtung immer dieselbe sein. Bei Patienten mit Risikofaktoren, insbesondere bei vorheriger Behandlung mit Anthrazyklinen oder Anthracendionen, muss die Überwachung der Herzfunktion besonders engmaschig durchgeführt werden.

Wie andere zytotoxische Wirkstoffe kann Epirubicin zu einer Hyperurikämie infolge einer schnellen Lyse der neoplastischen Zellen führen. Daher sollten die Harnsäurespiegel im Blut bestimmt werden, so dass dieses Phänomen erkannt und angemessen behandelt werden kann. Hydratation, Alkalisierung des Urins und prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko potenzieller Komplikationen eines Tumor-Lyse-Syndroms senken.

Epirubicin kann für ein oder zwei Tage nach der Behandlung den Urin rot färben.

Eine Herzinsuffizienz kann mehrere Wochen nach Beendigung der Epirubicin-Therapie auftreten und spricht möglicherweise auf eine spezifische medizinische Behandlung nicht an. Das potenzielle Risiko für Kardiotoxizität kann bei Patienten steigen, die gleichzeitig eine Strahlentherapie der mediastinalen/pericardialen Region erhalten oder zuvor erhalten haben und/oder mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin und wenn möglich auch während der Behandlung sollte die Leberfunktion (SGOT, SGT, alkalische Phosphatase, Bilirubin) beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, kann die Epirubicin-Clearance vermindert sein. Für diese Patienten wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Serumkreatinin-Spiegel sollten regelmäßig vor und während der Behandlung kontrolliert werden. Für Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin (>5 mg/dl) wird eine Dosisreduktion vorgeschlagen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen, da ein Risiko für eine möglicherweise tödlich verlaufende generalisierte Impfkrankheit besteht. Bei Patienten, die bereits durch die Grunderkrankung immungeschwächt sind, ist dieses Risiko erhöht. Falls verfügbar sollten inaktivierte Impfstoffe verwendet werden (z.B. inaktiver Poliomyelitis-Impfstoff).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin kann in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs angewendet werden, doch sollten die Patienten hinsichtlich additiver Toxizität, insbesondere Knochenmarkstoxizität und gastrointestinaler Toxizität, überwacht werden.

Arzneimittelwechselwirkungen mit Epirubicin wurden mit Cimetidin, Dexverapamil, Dexrazoxan, Docetaxel, Interferon α_{2b}, Paclitaxel und Quinin beobachtet.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und erhöht möglicherweise dessen knochenmarksupprimierenden Wirkungen.

Vorhergehende Verabreichung von höheren Dexrazoxan-Dosierungen (900 mg/m^2 und 1200 mg/m^2) kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und zu einer Verringerung der AUC führen.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon α_{2b} kann zu einer Verkürzung der terminalen Eliminierungshalbwertszeit sowie zu einer Verminderung der Gesamtclearance von Epirubicin führen.

Es hat sich gezeigt, dass Paclitaxel die Plasmakonzentrationen von Epirubicin erhöht, wenn es vor Epirubicin verabreicht wird. Bei Verabreichung von Paclitaxel nach Epirubicin wurden keine nachweisbaren Veränderungen der Epirubicin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung das letztere Verabreichungsschema empfohlen.

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

Die Gabe von zweimal täglich 400 mg Cimetidin vor der Gabe von 100 mg/m² Epirubicin alle 3 Wochen führte zu einer Erhöhung der AUC von Epirubicin um 50% und zu einer Erhöhung der AUC von Epirubicinol um 41% (in diesem Fall $p<0,05$). Die AUC von 7-desoxy-Doxorubicinol Aglykon und der Leberblutfluss waren nicht vermindert, so dass diese Ergebnisse nicht mit einer verminderten Aktivität von Cytochrom P-450 erklärt werden können.

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.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) behandelt wurden oder die gleichzeitig eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten haben (oder zuvor erhalten hatten), kann sich das potenzielle Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen.

Bei der Kombination von Epirubicin und monoklonalen Antikörpern wie Trastuzumab kann das Risiko einer Herzfunktionstörung erhöht sein.

Wird Epirubicin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht, die zu einem Herzinfarkt führen können (z. B. Calcium-Kanal-Blocker), muss die Herzfunktion während der gesamten Therapie überwacht werden.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Verstoffwechselung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin und infolgedessen seine Wirksamkeit und/ oder Toxizität beeinflussen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine eindeutigen Informationen darüber vor, ob Epirubicin die Fertilität des Menschen beeinträchtigen kann oder teratogen ist. Jedoch deuten experimentelle Daten darauf hin, dass Epirubicin den Fötus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Wie die meisten anderen Wirkstoffe gegen Krebs zeigte auch Epirubicin in Tierversuchen mutagene und karzinogene Eigenschaften. Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten auf das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen auf die Reproduktionsorgane hingewiesen werden und sollten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männlichen Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor einer Behandlung aufgrund der Möglichkeit einer Infertilität durch die Behandlung mit Epirubicin hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten umfassend über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden, und die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte in Betracht gezogen werden, falls eine Patientin während der Behandlung mit Epirubicin schwanger wird. Bei der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs sollte Epirubicin nicht bei Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden könnten, angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter ist größer als die möglichen Risiken für den Fötus.

Epirubicin geht in die Muttermilch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Vor und während der Behandlung mit Epirubicin muss das Stillen abgebrochen werden.

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

Es liegen keine Berichte zu besonderen Nebenwirkungen vor, die die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen betreffen.

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 Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen wurden wie folgt eingeteilt:
Häufigkeiten:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
gelegentlich (≥1/1.000, <100)
selten (≥10.000, <1/1.000)
sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig: Infektionen, als Folge einer Myelosuppression, können zusammen mit Fieber auftreten.
Sehr selten, nicht bekannt: Pneumonie, Sepsis und septischer Schock können als Folge einer Myelosuppression auftreten.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen):
Selten: Sekundäre akute myeloische Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase bei Patienten, die mit Epirubcin in Kombination mit die DNA schädigenden antineoplastischen Substanzen behandelt wurden.
Diese Leukämien haben eine kurze Latenzzeit (1 – 3 Jahre).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Sehr häufig: Myelosuppression (Leukozytopenie, Granulozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie).
Sehr selten, nicht bekannt: Blutungen und Gewebehypoxie können als Folge der Myelosuppression auftreten.
Einer großen Anzahl nicht vorbehandelter Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren konnte Epirubicin in hohen Dosierungen sicher verabreicht werden. Die auftretenden Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen bei Standarddosierungen, mit Ausnahme von reversibler schwerer Neutropenie (<500 Neutrophile/mm³ über <7 Tage), die bei der Mehrzahl der Patienten auftrat. Nur wenige Patienten mussten hospitalisiert werden und benötigten eine supportive Therapie aufgrund schwerer infektiöser Komplikationen bei hohen Dosierungen.
Erkrankungen des Immunsystems:
Häufig: Allergische Reaktionen nach intravesikaler Anwendung.
Gelegentlich: Lichtempfindlichkeit oder Überempfindlichkeit bei Strahlentherapie („Recall-Phänomen“).
Selten: Anaphylaxie (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock, einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Fieber und Schüttelfrost).
Herzerkrankungen:
Selten: Kardiotoxizität (Veränderungen im EKG, Tachykardie, Arrhythmien, Kardiomyopathie, kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprhythmus), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock (siehe Abschnitt 4.4)).
Gefäßerkrankungen:
Gelegentlich: Thrombophlebitis
Über thromboembolische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie [in Einzelfällen mit letalem Verlauf]) wurde berichtet.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, die zu Dehydratation führen kann, Appetitverlust und Bauchschmerzen. Ösophagitis und Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut können ebenfalls auftreten.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Sehr häufig: Alopezie, die für gewöhnlich reversibel ist, tritt bei 60 – 90% der Patienten auf; bei Männern wird sie von vermindertem Bartwuchs begleitet.
Häufig: Flush
Gelegentlich: Hyperpigmentierung der Haut und der Nägel. Rötung der Haut.
Selten: Urticaria.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: Mukositis – kann 5 – 10 Tage nach Beginn der Behandlung auftreten und umfasst für gewöhnlich Stomatitis mit Regionen schmerzhafter Erosionen, Ulzeration und Blutungen, vor allem entlang der Zungenseite und der Schleimhaut unterhalb der Zunge.
Rötung entlang der Infusionsvene. Lokale Phlebitis, Phlebosklerose. Lokale Schmerzen und Gewebsnekrose (infolge einer versehentlichen paravenösen Injektion) können auftreten.
Gelegentlich: Kopfschmerzen
Selten: Fieber, Schüttelfrost, Schwindel, Amenorrhö, Azoospermie, Hyperurikämie (als Folge einer schnellen Lyse neoplastischer Zellen). Hyperpyrexie, Unwohlsein, Schwäche und erhöhte Transaminasen wurden ebenfalls berichtet.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:
Häufig: Chemische Zystitis, manchmal hämorrhagisch, wurde nach intravsikaler Anwendung beobachtet.

4.9 Überdosierung
Sehr hohe Einzeldosen von Epirubicin können eine akute Myokarddegeneration innerhalb von 24 Stunden und eine schwere Myelosuppression innerhalb von 10-14 Tagen verursachen. Die Behandlung sollte unterstützende Maßnahmen umfassen wie die Gabe von Antibiotika, Bluttransfusionen und die Verlegung in einen keimfreien Raum. Im Falle einer Überdosierung von Anthrazyklinen wurde späteres Herzversagen bis zu 6 Monate danach beobachtet. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und nach konventionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, sollten Anzeichen eines Herzversagens auftreten. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel. ATC-Code: L01D B03
Epirubicin ist ein zytotoxisch wirksames Antibiotikum aus der Gruppe der Anthrazykline.
Der Wirkmechanismus von Epirubicin hängt mit dessen Fähigkeit zusammen, sich an DNA zu binden. Studien mit Zellkulturen zeigten ein rasches Eindringen in die Zellen, Lokalisierung im Zellkern sowie Hemmung der Nukleinsäuresynthese und der Mitose. Epirubicin erwies sich bei einem weiten Spektrum experimenteller Tumoren als wirksam, darunter die Leukämien L1210 und P388, Sarkom SA180 (solide und aszitische Formen), Melanom B16, Mammakarzinom, Lewis-Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren, die in athymische Nacktmäuse implantiert wurden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom), konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion nehmen die Plasmaspiegel nach der intravenösen Injektion von 60 - 150 mg/m² des Arzneimittels triexponentiell ab, mit einer sehr schnellen initialen Phase und einer langsamen terminalen Phase mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Diese Dosierungen liegen innerhalb der linearen Pharmakokinetik, sowohl in Bezug auf die Plasmaclearance als auch auf den Stoffwechselweg. Zwischen 60 und 120 mg/m² besteht eine weitgehend lineare Pharmakokinetik, 150 mg/m² liegen an der Grenze der Dosislinearität. Als Hauptmetaboliten wurden Epirubicinol (13-OH-Epirubicin) und Glucuronide von Epirubicin und Epirubicinol identifiziert.
In pharmakokinetischen Untersuchungen an Patienten mit Carcinoma in situ der Blase waren die Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravesikaler Instillation typischerweise niedrig (< 10 ng/ml). Eine signifikante systemische Resorption ist deshalb nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blasenschleimhaut (z. B. Tumor, Zystitis, Operationen) ist eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.
Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und kann die schnellere Elimination von Epirubicin und seine geringere Toxizität erklären. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten, das 13-OH-Derivat (Epirubicinol), bleiben ständig niedriger und gleichen sich praktisch denen des unveränderten Wirkstoffs an.
Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Hohe Plasmaclearancewerte (0,9 l/min) deuten darauf hin, dass die langsame Ausscheidung auf eine umfangreiche Gewebeverteilung zurückzuführen ist. Etwa 9 - 10% der verabreichten Dosis werden im Verlauf von 48 Stunden über die Harnwege ausgeschieden.
Epirubicin wird hauptsächlich über die Gallenblase eliminiert. Ca. 40% der verabreichten Dosis werden in der 72-h-Galle nachgewiesen. Der Wirkstoff passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Nach wiederholter Gabe von Epirubicin waren die Zielorgane bei Ratten, Kaninchen und Hunden das blutbildende System, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren, die Leber und die Reproduktionsorgane. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden erwies sich Epirubicin auch als kardiotoxisch.
Wie andere Anthrazykline zeigte sich Epirubicin bei Ratten als mutagen, genotoxisch und karzinogen. Embryotoxizität wurde bei Ratten bei klinisch relevanten Dosierungen beobachtet.
Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Missbildungen beobachtet. Epirubicin muss jedoch wie andere Anthrazykline und zytotoxische Wirkstoffe als potenziell teratogen angesehen werden.
Eine lokale Toleranzstudie mit Ratten und Mäusen zeigten, das Extravasate von Epirubicin Gewebenekrosen verursachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten
Längerer Kontakt des Arzneimittels mit Lösungen mit einem alkalischen pH-Wert (einschließlich Natriumbicarbonat-Lösungen) muss vermieden werden. Dies würde zur Hydrolyse (Abbau) des Wirkstoffs führen. Nur die in Abschnitt 6.3 aufgeführten Lösungsmittel dürfen verwendet werden.
Über eine physikalische Inkompatibilität des Arzneimittels mit Heparin wurde berichtet.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
18 Monate
Gebrauchsfertige Lösung:
Epirubicin Kohne DC kann unter aseptischen Bedingungen mit 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 48 Stunden nachgewiesen, sofern die Lösung bei 25° C und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung jedoch sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2° C - 8° C betragen, es sei denn, die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Klare Durchstechflaschen aus Glas Typ I mit flourpolymerbeschichtetem Chlorobutyl-Gummistopfen, die 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml oder 100 ml Epirubicinhydrochlorid-Lösung in einer Konzentration von 2 mg/ml enthalten.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Epirubicin Kohne DC kann mit 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Zu Angaben zur Stabilität der Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.3.
Die Injektionslösung enthält keine Konservierungsstoffe. Nicht verbrauchte Mengen sind sofort und entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.
Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung antineoplastischer Wirkstoffe:
1. Muss eine Infusionslösung zubereitet werden, so muss dies durch speziell ausgebildetes Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
2. Die Zubereitung von Infusionslösungen muss in einem dafür vorgesehenen aseptischen Bereich erfolgen.
3. Angemessene Schutzkleidung (Einmalhandschuhe, Schutzbrille, Kittel und Schutzmaske) muss getragen werden.
4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Kontakt kommt. Sollte dies dennoch geschehen, so ist mit viel Wasser und/oder 0,9%iger Natriumchloridlösung zu spülen, und ein Arzt sollte aufgesucht werden.
5. Sollte das Arzneimittel mit der Haut in Kontakt kommen, so ist der betroffene Bereich sorgfältig mit Wasser und Seife oder mit Natriumbikarbonat-Lösung zu waschen. Jedoch sollte die Haut nicht durch die Verwendung einer Scheuerbürste verletzt werden. Nach dem Ausziehen der Handschuhe immer die Hände waschen.
6. Verschüttetes oder ausgelaufenes Arzneimittel sollte mit verdünnter Natriumhypochlorit-Lösung (1% verfügbares Chlor), vorzugsweise durch einweichen, und anschließend mit Wasser behandelt werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen wie unten beschrieben entsorgt werden.
7. Schwangere Mitarbeiterinnen dürfen nicht mit der zytotoxischen Zubereitung arbeiten.
8. Bei der Entsorgung von Materialien (Spritzen, Nadeln usw.), die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von zytotoxischen Arzneimitteln verwendet wurden, ist Vorsicht geboten, und angemessene Vorsichtsmaßnahmen müssen getroffen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfälle müssen gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung: Kohne Pharma, Haan, Deutschland.
8. Zulassungsnummer: 1–27417
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 15. Februar 2008.
10. Stand der Information: August 2008.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.