# Epirubicin Hikma 2 mg/ml Injektionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicin-Hydrochlorid.
1 Durchstechflasche mit 5 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 10 mg Epirubicin-Hydrochlorid.
1 Durchstechflasche mit 10 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 20 mg Epirubicin-Hydrochlorid.
1 Durchstechflasche mit 25 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicin-Hydrochlorid.
1 Durchstechflasche mit 100 ml Epirubicin Hikma Injektionslösung enthält 200 mg Epirubicin-Hydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Injektionslösung / Lösung zur intravesikalen Anwendung
Klare, rote Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicin wird verwendet zur Behandlung von:
– Mammakarzinom
– Magenkarzinom

Die intravesikale Anwendung von Epirubicin hat sich in der folgenden Situation als nützlich erwiesen:
– Zur Prophylaxe von Rezidiven eines oberflächlichen Blasenkarzinoms nach transurethraler Resektion.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epirubicin ist ausschließlich für die intravenöse oder intravesikale Anwendung bestimmt.
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Epirubicin bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

***Intravenöse Anwendung (i.v.)***

Es wird empfohlen, Epirubicin über den Schlauch einer gut laufenden intravenösen Infusion mit Kochsalzlösung zu verabreichen. Zuvor ist zu prüfen, dass die Kanüle sicher in der Vene liegt. Eine Extravasation ist sorgfältig zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

***Herkömmliche Dosierung***

Bei Anwendung von Epirubicin als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosierung je Zyklus bei Erwachsenen 60 bis 90 mg/m$^2$ Körperoberfläche.
Epirubicin sollte intravenös über 3 – 5 Minuten injiziert werden. Die Verabreichung ist, in Abhängigkeit von Blutbild und Knochenmarksbefund des Patienten, alle 21 Tage mit derselben Dosis zu wiederholen.
Bei Hinweisen auf toxische Wirkungen, z.B. in Form von schwerer Neutropenie/neutropenischem Fieber und/oder Thrombopenie (die bis Tag 21 andauern können), kann es erforderlich sein, die nächste Behandlung mit einer niedrigeren Dosis durchzuführen oder sie auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben.

***Hochdosis-Therapie***

Epirubicin sollte als Monotherapie im Rahmen der Hochdosis-Therapie eines Mammakarzinoms nach folgenden Schemata verabreicht werden:
Bei der adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus werden intravenöse Epirubicin-Dosen von 100 mg/m$^2$ (als Einmaldosis an Tag 1) bis 120 mg/m$^2$ (in zwei Teildosen an den Tagen 1 und 8) alle 3 – 4 Wochen in Kombination mit intravenösem Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil sowie oralem Tamoxifen empfohlen.
Im Rahmen einer Hochdosis-Therapie kann Epirubicin als intravenöser Bolus über 3 – 5 Minuten oder als bis zu 30-minütige Infusion verabreicht werden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion infolge einer früheren Chemo- oder Strahlentherapie, einer neoplastischen Infiltration des Knochenmarks oder altersbedingter Veränderungen werden niedrigere Dosen (60 bis 75 mg/m$^2$ für die herkömmliche Therapie und 105 – 120 mg/ m$^2$ für die Hochdosis-Therapie) empfohlen. Die Gesamtdosis je Zyklus kann auf 2-3 aufeinander folgende Tage verteilt werden.
Im Rahmen einer chemotherapeutischen Mono- oder Kombinationstherapie werden üblicherweise die folgenden Epirubicin-Dosen verabreicht:

| ***Krebsart*** | ***Epirubicin-Dosis (mg/m$^2$)***[a] | |
|---|---|---|
| | Monotherapie | Kombinationstherapie |
| Magenkarzinom | 60 – 90 | 50 |

[a] Die Verabreichung erfolgt in der Regel an Tag 1 oder an den Tagen 1, 2 und 3 jedes 21-tägigen Zyklus.

***Kombinationstherapie***

Bei Anwendung von Epirubicin in Kombination mit anderen zytotoxischen Präparaten sollte die Dosis entsprechend reduziert werden. Die üblicherweise verabreichten Dosen sind obiger Tabelle zu entnehmen.

***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***

Epirubicin wird hauptsächlich über Leber und Galle eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis in Abhängigkeit vom Bilirubin-Serumspiegel wie folgt reduziert werden:

| ***Bilirubin-Serumspiegel*** | ***AST**** | ***Dosisreduktion*** |
|---|---|---|
| 1,4 – 3,0 mg/ 100 ml | | 50% |
| >3,0 mg/100 ml | Auf mehr als das 4-Fache der | 75% |

| | | |
|---|---|---|
| | oberen Normgrenze erhöht | |

*AST = Aspartataminotransferase

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

Bei mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion scheint in Anbetracht der geringen Epirubicin-Exkretion über die Nieren keine Dosisreduktion erforderlich zu sein. Allerdings sind bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Serumspiegel >450 μmol/l) niedrigere Anfangsdosen zu erwägen.

***Intravesikale Verabreichung***

Epirubicin wurde auch erfolgreich intravesikal zur Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion oberflächlicher Tumoren verabreicht. Bei invasiv wachsenden Tumoren, die in die Blasenwand eingedrungen sind, ist auf eine intravesikale Verabreichung zu verzichten. In diesen Fällen ist eine systemische oder operative Behandlung angemessener.

– Prophylaxe: 4 Dosen von 50 mg/50 ml in wöchentlichen Abständen, gefolgt von 11 Instillationen mit der gleichen Dosis in monatlichen Abständen.

***Verdünnungstabelle für Lösungen zur intravesikalen Instillation***

| ***Erforderliche Epirubicin-Dosis*** | ***Volumen der Epirubicin-Lösung mit 2 mg/ml*** | ***Volumen des sterilen Verdünnungsmittels – Wasser für Injektionszwecke oder sterile 0,9%ige Kochsalzlösung*** | ***Gesamtvolumen für die Blaseninstillation*** |
|---|---|---|---|
| 50 mg | 25 ml | 25 ml | 50 ml |

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

## 4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Anthracycline oder Anthracendione.
– Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Intravenöse Anwendung:

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

***Intravesikale Instillation:***

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

***Frühe Form der Kardiotoxizität (Soforttyp):*** Die frühe Form der Kardiotoxizität von Epirubicin besteht hauptsächlich in Sinustachykardien und/oder Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG) wie z. B. unspezifischen Veränderungen der ST-T-Wellen.

Tachyarrhythmien, einschließlich ventrikulärer Extrasystolen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie, sowie AV- und Schenkelblock wurden beobachtet. Diese Veränderungen sind in der Regel kein Indikator für

die Entstehung einer Kardiotoxizität vom Spättyp, sind selten klinisch relevant, und stellen im Allgemeinen keinen Grund dar, die Behandlung mit Epirubicin abzubrechen.
***Verzögerte Form der Kardiotoxizität (Spättyp):*** Eine verzögerte Form der Kardiotoxizität kann im späteren Verlauf der Therapie mit Epirubicin, innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Ende der Behandlung, aber auch einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung, auftreten. Eine verzögerte Kardiomyopathie zeigt sich durch eine reduzierte links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie zum Beispiel Dyspnoe, Lungenödeme, Stauungsödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprhythmus.
Die lebensbedrohliche dekompensierte Herzinsuffizienz ist die schwerwiegendste Form einer Anthracyclin-induzierten Kardiomyopathie und stellt die kumulativ dosislimitierende Toxizität dar.
Das Risiko, eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, steigt mit einer über 900 mg/m$^2$ hinausgehenden Erhöhung der kumulativen Dosis von Epirubicin; 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/m$^2$ 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 Anthrazykline wie Epirubicin sollten nicht gleichzeitig verwendet werden, es sei denn in einer kontrollierten klinischen Studie mit Überwachung der Herzfunktion. Patienten, die früher einmal Anthrazykline erhielten, weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität unter Trastuzumab auf, wenn auch das Risiko niedriger als bei gleichzeitiger Gabe von Trastuzumab und Anthrazyklinen ist.
Da die Halbwertszeit von Trastuzumb etwa 4 – 5 Wochen ist, bleibt Trastuzumab für etwa 20 – 25 Wochen nach Ende der Behandlung im Kreislauf. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Ende der Trastuzumab Therapie erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität. Wenn möglich, sollten die Ärzte eine Anthrazykline basierte Therapie während der ersten 25 Wochen nach Beendigung der Trastuzumabgabe vermeiden. Wenn Anthrazykline wie Epirubicin gegeben werden, muss die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.
Wenn symptomatisches Herzversagen während einer Trastuzumab Therapie nach Epirubicingabe auftritt, sollten diese mit der Standardmedikation für solche Fälle behandelt werden.
Bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, und bei solchen mit Risikofaktoren muss die Herzfunktion besonders streng überwacht werden. Eine Kardiotoxizität kann allerdings auch bei niedrigeren kumulativen Dosierungen von Epirubicin und unabhängig vom Vorliegen kardialer Risikofaktoren auftreten.
Es ist anzunehmen, dass sich die Toxizitäten von Epirubicin und anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen addieren.
***Hämatologische Toxizität:*** Durch Epirubicin kann, genau wie durch andere zytotoxische Wirkstoffe, eine Knochenmarkdepression hervorgerufen werden. Das hämatologische Profil sollte vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin beurteilt werden, einschließlich eines Differentialblutbilds der weißen Blutkörperchen. Die vorwiegende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicin und gleichzeitig die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels ist eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie). Leukopenie und Neutropenie sind im Allgemeinen unter einer Hochdosistherapie stärker ausgeprägt, wobei der Nadir meist zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung des Arzneimittels erreicht wird; dieser Zustand ist jedoch gewöhnlich vorübergehend und die Leukozyten und neutrophilen Granulozyten erreichen meist bis zum 21. Tag wieder normale Werte.
Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Als klinische Folgen einer schwerwiegenden Myelosuppression können Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischer Schock, Hämorrhagien oder Gewebshypoxie auftreten, die zum Tod führen können.
***Sekundäre Leukämie:*** Bei Patienten, die gleichzeitig mit Anthracyclinen einschließlich Epirubicin behandelt

wurden, wurde in Einzelfällen das Auftreten einer sekundären Leukämie (zum Teil auch mit präleukämischer Phase) beobachtet. Eine sekundäre Leukämie tritt häufiger in Kombination mit DNA-verändernden Zytostatika, in Kombination mit Strahlentherapie, nach intensiver Vorbehandlung mit zytotoxischen Arzneimitteln oder nach Dosissteigerung der Anthracycline auf.
Diese Leukämien können eine 1- bis 3-jährige Latenzzeit haben (siehe Abschnitt 5.1).
***Gastrointestinal:*** Epirubicin kann Erbrechen verursachen. Mukositis/Stomatitis tritt meist zu Beginn der Behandlung auf und kann sich in schweren Fällen innerhalb weniger Tage zu Schleimhaut-Ulzerationen entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich jedoch bis zur dritten Therapiewoche von diesen Nebenwirkungen.
***Leberfunktion:*** Epirubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System metabolisiert. Daher sollten vor und während der Behandlung mit Epirubicin die Werte für Gesamt-Bilirubin im Serum und die GOT-Werte bestimmt werden. Bei Patienten mit erhöhten Bilirubin- oder GOT-Spiegeln kann die Ausscheidung des Arzneimittels verzögert sein, wobei sich die Gesamttoxizität erhöht. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis zu erniedrigen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen darf Epirubicin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
***Nierenfunktion:*** Der Serumkreatininspiegel sollte vor und während der Therapie bestimmt werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin >5 mg/dl ist eine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.2).
***Reaktionen an der Injektionsstelle:*** Bei einer Injektion in ein kleines Gefäß oder durch wiederholte Injektion in dieselbe Vene kann eine Phlebosklerose auftreten. Das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle kann durch Einhaltung der im Abschnitt 4.2 beschriebenen Verfahrensweise minimiert werden.
***Extravasation:*** Eine Extravasation von Epirubicin während einer intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwerwiegende Gewebeschädigungen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrosen verursachen. Sollten während einer intravenösen Verabreichung von Epirubicin Anzeichen oder Symptome für eine Extravasation auftreten, muss die Arzneimittelinfusion 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 Epirubicin über Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen mit letalem Verlauf), berichtet.
***Tumorlyse-Syndrom:*** Epirubicin kann durch den ausgeprägten Purin-Katabolismus, der mit einer schnellen arzneimittelinduzierten Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht, eine Hyperurikämie hervorrufen. Nach Beginn der Behandlung sollten die Harnsäure-, Kalium-, Calcium-, Phosphat- und Kreatininwerte überprüft werden.
Hydratation, Alkalisierung des Urins und prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko potentieller Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms senken.
***Immunosuppressive Effekte / Höhere Anfälligkeit für Infektionen:*** Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die durch chemotherapeutische Wirkstoffe einschließlich Epirubicin immungeschwächt sind, kann zu ernsthaften oder tödlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Epirubicin erhalten, muss eine Impfung mit Lebendimpfstoff vermieden werden. Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann die Reaktion auf solche Impfstoffe herabgesetzt sein.
***Reproduktionssystem:*** Epirubicin kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Patienten mit Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung sollten auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.
***Intravesikale Installation:***
Die Verabreichung von Epirubicin kann zu Symptomen einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie,Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenverengung führen. BesondereAufmerksamkeit ist auf Probleme bei derKatheterisierung (z. B. urethrale Obstruktionaufgrund massiver Blasentumore) zu richten.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

einflusst, kann auch die Verstoffwechselung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin und infolgedessen Wirksamkeit und/oder Toxizität beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).
Anthracycline einschließlich Epirubicin sollten in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen nur verabreicht werden, wenn die Herzfunktion des Patienten eng überwacht wird. Patienten, die Anthracycline nach der Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen erhalten, besonders solche mit langen Halbwertszeiten wie Trastuzumab, können ebenfalls einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität unterliegen. Trastuzumab hat eine Halbwertszeit von ungefähr 28,5 Tagen und kann für bis zu 24 Wochen im Blutkreislauf zirkulieren. Daher sollte eine Behandlung mit Anthracyclinen für einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit Trastuzumab möglichst vermieden werden. Wenn Anthracycline vor Ablauf dieser Zeit eingesetzt werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.
Eine Impfung mit Lebendimpfstoff ist bei Patienten, die Epirubicin erhalten, zu vermeiden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreichtwerden, jedoch kanndie Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.
Cimetidin erhöht die AUC von Epirubicin um 50% und sollte während der Behandlung mit Epirubicin abgesetzt werden.
Wenn Paclitaxel vor Epirubicin verabreicht wird, kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten kommen, wobei die Letzteren aber weder toxisch noch wirksam sind. Eine kombinierte Verabreichung mit Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin jedoch nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde.
Diese Kombination kann angewendet werden, wenn eine zeitversetzte Verabreichung der beiden Wirkstoffe erfolgt. Zwischen der Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte ein Intervall von wenigstens 24 Stunden liegen.
Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise dessen myelosuppressive Effekte verstärken.
In einer Studie wurde beobachtet, dass unmittelbar nach Epirubicin verabreichtes Docetaxel die Plasmakonzentrationen von Epirubicin-Metaboliten erhöhen kann.
Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut ins Gewebe beschleunigen und die Aufnahme von Epirubicin in die roten Blutkörperchen beeinflussen.
Die gleichzeitige Anwendung von Interferon α2b kann zu einer Verminderung der terminalen Eliminationshalbwertszeit und der Gesamtclearance von Epirubicin führen.
Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, die die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten.
Ein Anstieg der Myelosuppression kann in Patienten, die eine Kombinationstherapie von Anthrazyklinen und Dexrazoxanen erhalten, vorkommen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen während der Behandlung mit Epirubicin nicht schwanger werden und müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.
Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin den Fötus schädigen kann, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Wenn Epirubicin während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patienten während der Anwendung schwanger wird, muss sie über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden
Es wurden keine Untersuchungen mit Schwangeren durchgeführt. Die Behandlung mit Epirubicin sollte bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt.

***Stillzeit***

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

***Fertilität***

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

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

Die Auswirkungen von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit wurden nicht systematisch ausgewertet.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse wurden folgendermaßen eingeteilt: Sehr häufig (≥1/10); häu-

fig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <100); selten (≥10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000 einschließlich gemeldeter Einzelfälle).

***Infektionen und parasitäre Erkrankungen:***

Häufig: Infektionen.

Nicht bekannt: Pneumonie, Sepsis und septischer Schock.

***Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):***

Selten: akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie.

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:***

Sehr häufig: Myelosuppression (Leukopenie, Granulopenie, und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie)

Häufig: Thrombozytopenie.

Nicht bekannt: Hämorrhagie und Gewebshypoxie als Folge der Myelosuppression.

***Erkrankungen des Immunsystems:***

Selten: Anaphylaxie (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock, z.B. Hautausschläge, Pruritus, Fieber und Schüttelfrost).

***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

Häufig: Anorexie, Dehydratation

Selten: Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)

***Erkrankungen des Nervensystems***

Selten: Schwindel

***Augenerkrankungen***

Nicht bekannt: Konjunktivitis/Keratitis

***Herzerkrankungen:***

Selten: dekompensierte Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprhythmus), 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: Schock, Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:***

Häufig: Mukositis, Ösophagitis, Stomatitis, Erbrechen, Durchfall, Übelkeit,

Nicht bekannt: Erosionen im Mund, Ulzerationen, Mundschmerzen, brennendes Gefühl, Blutungen und Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut.

***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 infundierten VeneSelten: allgemeines Krankheitsgefühl/Asthenie, Fieber, Schüttelfrost.

Nicht bekannt: Phlebosklerose, lokale Schmerzen, schwere Zellulitis, Gewebsnekrosen bei versehentlich paravasaler Injektion

***Untersuchungen:***

Selten: Veränderungen der Transaminasewerte.

Nicht bekannt: Asymptomatische Abnahme der Auswurffraktion 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 Epirubicin 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 aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gruppe 16.1.6 - Antineoplastische Mittel. Zytotoxika. DNA interkalierende Zytotoxika, ATC-Code: L01D B03
Der Wirkmechanismus von Epirubicin beruht auf seiner Fähigkeit, an DNA zu binden. Untersuchungen an Zellkulturen zeigten eine schnelle Penetration in die Zelle, Lokalisierung im Zellkern und Hemmung von Nukleinsäuresynthese und Mitose. Es wurde nachgewiesen, dass Epirubicin bei einem breiten Spektrum experimenteller Tumoren wie L1210- und P388-Leukämien, SA180-Sarkomen (soliden und Aszites-Formen), B16-Melanomen, Mammakarzinomen, Lewis-Lungenkarzinomen und Kolonkarzinom 38 wirksam ist. Darüber hinaus erwies sich die Substanz als wirksam bei humanen Tumoren, die auf athyme Nacktmäuse transplantiert worden waren (Melanome, Mammakarzinome, Lungenkarzinome, Prostatakarzinome und Ovarialkarzinome).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion fallen die Plasmaspiegel nach intravenöser Injektion von 60 bis 150 mg/m$^2$ des Arzneimittels tri-exponentiell mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen terminalen Phase ab, wobei die mittlere Halbwertzeit etwa 40 Stunden beträgt. Im genannten Dosierungsbereich ist die Pharmakokinetik linear, wie sowohl die Werte der Plasma-Clearance als auch die Konzentrationen der Metaboliten zeigen. Die nachgewiesenen Hauptmetaboliten sind Epirubicinol (13-OH-Epirubicin) und die Glukuronide von Epirubicin und Epirubicinol.
In Pharmakokinetik-Studien an Patienten mit In-situ-Karzinomen der Harnblase sind die Epirubicin-Plasmaspiegel nach intravesikaler Instillation in der Regel niedrig (<10 ng/ ml). Daher ist nicht von einer signifikanten systemischen Resorption auszugehen. Bei Patienten mit Schädigung der Harnblasenschleimhaut (z.B. durch Tumoren, Zystitis, Operationen) ist eine vermehrte Resorption zu erwarten.
Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und könnte für die schnellere Elimination von Epirubicin und seine geringere Toxizität verantwortlich sein. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten 13-OH-Epirubicin (Epirubicinol) liegen durchgehend unter den Plasmaspiegeln der unveränderten Substanz und verlaufen praktisch parallel zu diesen.
Epirubicin wird vorwiegend über die Leber eliminiert. Die hohe Plasma-Clearance (0,9 l/min) weist darauf hin, dass die langsame Elimination auf einer umfangreichen Gewebeverteilung beruht. Etwa 9 – 10% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 48 Stunden über die Nieren ausgeschieden.
Die Exkretion erfolgt vorwiegend über die Galle; etwa 40% der verabreichten Dosis sind innerhalb von 72 Stunden in der Galle nachweisbar. Die Substanz passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Epirubicin hat sich wie auch andere Anthrazykline und zytotoxische Substanzen sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Studien als genotoxisch und bei Ratten als karzinogen erwiesen. Epirubicin übt eine toxische Wirkung auf die Fortpflanzungsorgane aus und ist bei Ratten embryotoxisch. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen wurden Fehlbildungen beobachtet. Wie andere Anthrazykline und zytotoxische Arzneimittel ist Epirubicin als potentiell teratogen zu betrachten. Peri-/postnatale Studien an Ratten zeigen unter klinischen Dosen unerwünschte Wirkungen auf die Nachkommen. Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass Epirubicin einen vorteilhafteren therapeutischen Index und eine geringere systemische und kardiale Toxizität aufweist als Doxorubicin.
Eine Studie zur lokalen Verträglichkeit bei Ratten und Mäusen zeigte, dass eine Extravasation von Epirubicin Gewebenekrosen verursacht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2° C – 8° C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

***10 mg/5 ml***

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung

***20 mg/10 ml***

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösung

***50 mg/25 ml***

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 25 ml Lösung

***200 mg/100 ml***

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

***Leitlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung antineoplastischer Substanzen:***

1. Muss eine Infusionslösung zubereitet werden, so hat die Zubereitung unter aseptischen Bedingungen und durch geschultes Personal zu erfolgen.
2. Die Zubereitung von Infusionslösungen muss in einem speziell hierfür vorgesehenen aseptischen Bereich erfolgen.
3. Zum Schutz müssen geeignete Einmalhandschuhe, eine Brille, ein Kittel und ein Mundschutz getragen werden.
4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um zu vermeiden, dass das Arzneimittel versehentlich in Kontakt mit den Augen kommt. Im Fall eines Kontakts mit den Augen mit viel Wasser und/oder 0,9% Natriumchlorid-Lösung spülen. Anschließend ist eine Untersuchung durch einen Arzt erforderlich.
5. Bei Kontakt mit der Haut den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung waschen. Die Haut aber nicht mit einer Bürste schrubben. Nach dem Ablegen der Handschuhe stets die Hände waschen.
6. Ausgelaufene oder verschüttete Lösung sollte zunächst mit verdünnter Natriumhypochlorit-Lösung (1% verfügbares Chlorid) behandelt und nach einer gewissen Einwirkzeit mit Wasser aufgenommen werden. Alle zur Reinigung verwendeten Materialien müssen entsorgt werden, wie weiter unten angegeben.
7. Schwangere Mitarbeiterinnen dürfen nicht mit dem zytotoxischen Präparat arbeiten.
8. Die Entsorgung der zur Rekonstitution und/oder Verdünnung zytotoxischer Arzneimittel verwendeten Gegenstände (Spritzen, Kanülen usw.) hat mit angemessener Sorgfalt und unter angemessenen Vorsichtsmaßnahmen zu erfolgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. Inhaber der Zulassung**
Hikma Farmacêutica, Terrugem, Portugal.
**8. Zulassungsnummer**
1–27619
**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**
2. Juli 2008 / 27. April 2012
**10. Stand der Information**
September 2015
**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.