

Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung

2 mg/ml

Wirkstoff: Epirubicinhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Epirubicin HEXAL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Epirubicin HEXAL beachten?
3. Wie ist Epirubicin HEXAL anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Epirubicin HEXAL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen



1 Was ist Epirubicin HEXAL und wofür wird es angewendet?

Epirubicin HEXAL ist ein zytostatisch wirksames Antitumorikum der Anthrazyklingruppe.

Epirubicin HEXAL wird angewendet bei

- Mammakarzinom
- kleinzelligem Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenem Magenkarzinom
- fortgeschrittenem Weichteilsarkom
- und zur intravesikalen Anwendung zur Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) oberflächlicher Harnblasenkarzinome (T_a, T₁) nach TUR.

2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Epirubicin HEXAL beachten?

Epirubicin HEXAL darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Epirubicin, einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels, andere Anthrazykline oder Anthracendione sind
- in der Stillzeit (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).

Intravenöse Anwendung

- persistierende Knochenmarkdepression
- schwere Einschränkung der Leberfunktion
- schwere Herzmuskelschwäche
- noch nicht lange zurückliegender Herzinfarkt
- schwere Herzrhythmusstörungen
- vorangegangene Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina pectoris
- Herzmuskelschädigung
- ausgeprägte Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich
- akute entzündliche Herzerkrankung

Intravesikale Anwendung

- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- invasive Tumore, die die Harnblase penetrieren
- Probleme bei der Katheterisierung
- großes Restharnvolumen
- Schrumpfblass

Epirubicin HEXAL darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Epirubicin HEXAL bei Ihnen angewendet wird.

Allgemein

Epirubicin darf nur unter der Aufsicht von qualifizierten Ärzten verabreicht werden, die in der Anwendung von zytotoxischen Therapien erfahren sind.

Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin sollten sich Patienten von akuten Toxizitäten (wie Mundschleimhautentzündung, Neutropenie, Mangel an Blutplättchen) und generalisierter Infektionen) vorangehender zytotoxischer Behandlungen erholt haben.

Obwohl die Behandlung mit hochdosiertem Epirubicin (z. B. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3-4 Wochen) in der Regel Nebenwirkungen verursacht, die den bei Standarddosen ($< 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3-4 Wochen) gesehenen ähnlich sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie, Mundschleimhautentzündung/Schleimhautentzündung erhöht sein. Die Behandlung mit hochdosiertem Epirubicin erfordert besondere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher klinischer Komplikationen infolge einer hochgradigen Knochenmarkdepression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Anthrazyklin-Behandlung, das sich durch frühe (d. h. akute) oder späte (d. h. verzögerte) Ereignisse manifestieren kann.

Frühe (d. h. akute) Ereignisse (Soforttyp)

Frühe kardiotoxische Ereignisse (Soforttyp) äußert sich hauptsächlich in Sinustachykardie und/oder Elektrokardiogramm-(EKG-)Veränderungen, wie nicht spezifische ST/T-Strecken-Veränderungen, Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykardie sowie atrioventrikulärer Block und Schenkelblock sind ebenfalls berichtet worden. Diese Nebenwirkungen lassen in der Regel nicht auf eine nachfolgende Entwicklung verspäteter Kardiotoxizität schließen, sind selten von klinischer Bedeutung und stellen im Allgemeinen keinen Grund für einen Abbruch der Epirubicin-Behandlung dar.

Späte (d. h. verzögerte) Ereignisse (Spättyp)

Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich gewöhnlich spät im Verlauf der Therapie mit Epirubicin oder innerhalb von 2-3 Monaten nach Behandlungsende, wobei auch spätere Ereignisse (mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende) berichtet worden sind. Eine verzögerte Herzmuskelschädigung manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF), wie Atemnot, Wasseransammlung in der Lunge, lageabhängige Wassereinträgung im Gewebe, Herz- und Lebervergrößerung, verminderte Harnproduktion, Bauchwassersucht, Pleurerguss und Galopprrhythmus. Die schwerste Form Anthrazyklin-induzierter Herzmuskelschädigung ist die lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz, die auch die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt.

Das Risiko für die Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz erhöht sich schnell mit ansteigenden kumulativen Gesamtdosen von mehr als 900 mg/m^2 Epirubicin. Diese kumulativen Dosen sollten nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Bevor die Patienten einer Behandlung mit Epirubicin unterzogen werden, sollte die Herzfunktion beurteilt und während der gesamten Therapie überwacht werden, um das Risiko für das Auftreten einer schweren Beeinträchtigung der Herzfunktion zu minimieren. Das Risiko kann durch regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Auswurfleistung während des Behandlungsverlaufs und sofortiges Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionsstörung verringert werden. Geeignete quantitative Verfahren zur wiederholten Beurteilung der Herzfunktion (Bewertung der LVEF) sind eine Multigated Radionuklid-Angiographie (MUGA) oder eine Echokardiographie (ECHO). Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für erhöhte Kardiotoxizität wird vor Behandlungsbeginn eine kardiale Untersuchung mittels EKG und entweder einem MUGA-Scan oder einem ECHO empfohlen. Besonders unter höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen sollten wiederholt Bestimmungen der LVEF durch MUGA oder ECHO durchgeführt werden. Die zur Beurteilung angewendete Methode sollte während der Verlaufskontrolle gleich bleiben.

Aufgrund des Risikos einer Kardiomyopathie, sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m^2 Epirubicin nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Risikofaktoren für Kardiotoxizität schließen eine aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankung, vorherige, geplante oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich, vorangegangene Behandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen und/oder gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln mit der Fähigkeit, die Herzkontraktilität zu supprimieren, oder kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab) (siehe „Anwendung von Epirubicin HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln“) ein, mit einem erhöhten Risiko bei älteren Patienten.

Herzversagen (New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV) wurde bei Patienten beobachtet, die Trastuzumab allein oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhalten haben. Das Herzversagen kann mäßig bis schwer sein und zum Tode führen.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten derzeit nicht zusammen verabreicht werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien mit entsprechender Überwachung der Herzfunktion. Für Patienten die vorher Anthrazykline bekommen haben, besteht ebenfalls das Risiko einer Kardiotoxizität wenn sie mit Trastuzumab behandelt werden, obwohl das Risiko geringer ist im Vergleich zur gleichzeitigen Gabe mit Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab etwa 4-5 Wochen beträgt, kann Trastuzumab für bis zu 20-25 Wochen im Kreislauf persistieren, nach dem die Behandlung mit Trastuzumab beendet wurde. Patienten, die nach Beendigung von Trastuzumab Anthrazykline wie Epirubicin erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Kardiotoxizität. Wenn möglich, sollten Ärzte eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 25 Wochen nach Beendigung von Trastuzumab vermeiden. Wenn Anthrazykline wie z. B. Epirubicin angewendet werden, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Wenn während der Behandlung mit Trastuzumab ein symptomatisches Herzversagen nach Epirubicin-Einnahme auftritt, sollte es mit den dafür gebräuchlichen Standardarzneimitteln behandelt werden.

Die Überwachung der Herzfunktion muss bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, und denen mit Risikofaktoren besonders konsequent erfolgen. Eine Epirubicin-bedingte Kardiotoxizität kann jedoch auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorliegen. Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen additiv ist.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen, kann Epirubicin eine Knochenmarkdepression hervorrufen. Hämatologische Profile, einschließlich weißes Differenzialblutbild (weiße Blutkörperchen), sollten vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin beurteilt werden. Die vorherrschende Manifestation hämatologischer Epirubicin-Toxizität ist eine dosisabhängige, reversible Leukopenie (Mangel an weißen Blutkörperchen) und/oder Granulozytopenie (Neutropenie), die auch die häufigste akute dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt. Bei Hochdosis-Schemata sind Leukopenie und Neutropenie in der Regel schwerer ausgeprägt, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach der Verabreichung des Arzneimittels erreicht wird. Dieser Abfall ist normalerweise vorübergehend und die Leukozyten-/Neutrophilen-Werte steigen bis zum 21. Tag wieder auf Normalwerte an. Mangel an Blutplättchen und Bluterkrankungen können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Knochenmarkdepression schließen Fieber, Infektionen, Blutvergiftung/Schleimhäute, septischen Schock, Blutungen, Sauerstoffmangel im Gewebe oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie, mit oder ohne präleukämische Phase, wurde bei Patienten berichtet, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Epirubicin, behandelt wurden. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen verabreicht werden, in Kombination mit Strahlentherapie, wenn Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt wurden, oder wenn die Anthrazyklin-Dosen gesteigert wurden. Derartige Leukämien können eine Latenzzeit von 1-3 Jahren aufweisen.

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin ist emetogen. Mund-/Schleimhautentzündung tritt in der Regel frühzeitig nach der Ver-

abreichung des Arzneimittels auf und kann sich, wenn sie schwer ist, innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulcerationen entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur dritten Behandlungswoche.

Leberfunktion

Der hauptsächlichste Eliminationsweg von Epirubicin ist über das hepatoobiliäre System. Gesamtbilirubin im Serum und AST-Spiegel sollten vor und während der Behandlung mit Epirubicin beurteilt werden. Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST können eine langsamere Arzneimittel-Clearance, mit einer Zunahme der Gesamtoxizität haben. Bei diesen Patienten werden geringere Dosen empfohlen (siehe „Wie ist Epirubicin HEXAL anzuwenden?“). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten Epirubicin nicht erhalten (siehe „Epirubicin HEXAL darf nicht angewendet werden“).

Nierenfunktion

Das Serumkreatinin sollte vor und während der Behandlung beurteilt werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin $> 5 \text{ mg/dl}$ ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Wie ist Epirubicin HEXAL anzuwenden?“).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Eine Verhärtung von Venen kann bei Injektion in kleine Gefäße oder bei wiederholten Injektionen in dieselbe Vene auftreten. Das Risiko für Venenentzündung/Venenentzündung mit Ausbildung eines Gefäßverschlusses durch Blutgerinnsel an der Injektionsstelle kann durch Befolgen der empfohlenen Verabreichungsmethode minimiert werden (siehe „Wie ist Epirubicin HEXAL anzuwenden?“).

Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeschäden (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Falls Anzeichen oder Symptome einer Extravasation während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin auftreten, sollte die Arzneimittelinfusion umgehend abgebrochen werden. Die Auswirkungen einer Extravasation von Anthrazyklinen können durch die unmittelbare Anwendung einer spezifischen Behandlung, z. B. Dexamethason (siehe die entsprechenden Gebrauchsanweisungen), verhindert oder reduziert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Hautareals und Kühlen, Anwendung von Hyaluronsäure und DMSO vermindert werden. Anschließend sollte der Patient noch engmaschig überwacht werden, da Nekrosen auch noch nach mehreren Wochen auftreten können. Wenn eine solche Nekrose aufgrund einer Extravasation auftritt, sollte im Hinblick auf eine mögliche Exzision ein plastischer Chirurg hinzugezogen werden.

Sonstiges

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen, wurde bei Verwendung von Epirubicin über koinzidentelle Fälle von Venenentzündung mit Ausbildung eines Gefäßverschlusses durch Blutgerinnsel und Thromboembolie (in Einzelfällen tödlich), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

Epirubicin kann aufgrund des extensiven Purin-Abbaustoffwechsels der mit der schnellen Arzneimittel-induzierten Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht, einen erhöhten Harnsäuregehalt im Blut (Hyperurikämie) hervorrufen. Nach Behandlungsbeginn sollten die Harnsäurespiegel im Blut, und die Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatininwerte beurteilt werden. Flüssigkeitszufuhr, Alkalisierung des Harns und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Vorbeugung einer Hyperurikämie kann mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Patienten, mit durch Chemotherapie, einschließlich Epirubicin, geschwächtem Immunsystem, zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen (siehe „Anwendung von Epirubicin HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln“). Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sollten bei Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, wobei der Impferfolg verringert sein kann. Der Kontakt des Patienten mit Polioimpfungen sollte vermieden werden.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen die mit Epirubicin behandelt werden, sollten wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Nach Beendigung der Therapie sollten Patienten mit Kinderwunsch dazu angehalten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht.

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei anderen Arten der Anwendung

Intravesikale Anwendung

Die Anwendung von Epirubicin kann zu Symptomen einer chemischen Entzündung der Harnblasenschleimhaut (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenkontraktion führen. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Problemen bei der Katheterisierung notwendig (z. B. Harnwegsobstruktion wegen großer intravesikaler Tumore).

Chemische Unverträglichkeiten (Inkompatibilitäten)

Wegen chemischer Unverträglichkeit sollte Epirubicin HEXAL nicht mit Heparin gemischt werden. Wenn Epirubicin HEXAL in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen. Ebenso sollte Epirubicin HEXAL nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

Anwendung von Epirubicin HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet. Additive Toxizität kann insbesondere in Hinblick auf das Knochenmark betreffende/hämatologische und gastrointestinale Wirkungen auftreten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Die Anwendung von Epirubicin in einer Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) sowie die gleichzeitige Anwendung von anderen kardiotoxischen Substanzen (z. B. Calciumkanalblocker) erfordert während der Behandlung eine Überwachung der Herzfunktion.

Epirubicin wird weitgehend über die Leber metabolisiert. Durch Begleittherapien hervorgerufene Veränderungen der Leberfunktion können den Metabolismus, die Pharmakokinetik, die therapeutische Wirksamkeit und/oder die Toxizität von Epirubicin beeinträchtigen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen, insbesondere solchen mit langen Halbwertszeiten wie z. B. Trastuzumab, Anthrazykline erhalten, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Kardiotoxizität zu entwickeln. Die Halbwertszeit von Trastuzumab liegt bei etwa 28 1/2 Tagen und es kann bis zu 24 Wochen im Blutkreislauf bleiben. Deswegen sollten Ärzte bis zu 24 Wochen nach Absetzen von Trastuzumab wenn möglich eine Anthrazyklin-basierte Therapie vermeiden. Wenn vor Ablauf dieser Zeit Anthrazykline verabreicht werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten bei Patienten, die Epirubicin erhalten, vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann jedoch verringert sein.

Cimetidin erhöht die AUC von Epirubicin um 50 % und sollte während einer Epirubicin-Behandlung abgesetzt werden.

Paclitaxel kann, wenn es vor Epirubicin gegeben wird, erhöhte Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten, wobei letztere jedoch weder toxisch noch aktiv sind, verursachen. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusst die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. Diese Kombination kann bei Verwendung einer versetzten Verabreichung beider Substanzen angewendet werden. Die Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte mit einem mindestens 24-stündigen Intervall zwischen den beiden Substanzen durchgeführt werden.

In einer Studie wurde festgestellt, dass Docetaxel die Plasmakonzentrationen der Epirubicin-Metaboliten erhöhen kann, wenn es direkt nach Epirubicin verabreicht wird.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil vermindert die systemische Verfügbarkeit von Epirubicin durch eine Erhöhung der Clearance. Dadurch kommt es zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit der Epirubicin-Metaboliten. Dexamethason kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise seine knochenmarkdepressive Wirkung verstärken.

Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut in das Gewebe beschleunigen und Auswirkungen auf die Verteilung von Epirubicin in den Erythrozyten haben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon $\alpha 2b$ kann eine Verminderung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Gesamtklearance von Epirubicin verursachen.

Die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese darf nicht außer Acht gelassen werden, wenn die Patienten zuvor mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Auswirkungen auf das Knochenmark haben (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Substanzen). Die Dosierung von Epirubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Epirubicin-Therapie verstärkt werden.

Eine vorhergegangene Verabreichung hoher Dosen (900 mg/m^2 bis 1.200 mg/m^2) von Dexamethason kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und zu einer Abnahme der AUC führen.

Bei Patienten, die Anthrazykline zusammen mit Dexamethason erhalten, kann die Myelosuppression erhöht sein.

Die Kardiotoxizität von Epirubicin wird durch bestimmte radiotherapeutische Behandlungen erhöht. Epirubicin kann die Wirkung von Bestrahlungen potenzieren.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Beeinträchtigung der Fertilität
Es gibt keine schlüssigen Informationen darüber, ob Epirubicin die menschliche Fertilität nachhaltig beeinflusst oder teratogen wirkt. Experimentelle Daten weisen jedoch darauf hin, dass Epirubicin den Fötus

schädigen kann. Wie die meisten anderen antineoplastischen Wirkstoffe zeigte auch Epirubicin bei Tieren mutagene und karzinogene Eigenschaften. Sowohl Männer als auch Frauen, die Epirubicin erhalten, sollten auf die mögliche Gefahr einer nachteiligen Wirkung auf die Nachkommen hingewiesen werden.

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung 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.

Eine Epirubicin-Behandlung kann zu Ausbleiben der Monatsblutung oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger zu werden und eine effektive Empfängnisverhütung zu betreiben.

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

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

Stillzeit

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

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht systematisch untersucht worden.

3 Wie ist Epirubicin HEXAL anzuwenden?

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

Es gelten folgende Empfehlungen:

Konventionelle Dosierung

Intervall-Therapie mit 75-90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche (KÖF) als Einzeldosis jede dritte Woche.

Polychemotherapie

Wenn Epirubicin HEXAL in Kombinationsschemata mit anderen Zytostatika angewandt wird, sollte die Dosis der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden.

Eine Dosisreduktion (80-75 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 Knochenmarkinfektion 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 KÖF

Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen

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

Besondere Hinweise

Bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion bereits durch vorhergehende Chemotherapie oder Bestrahlung bzw. durch Infiltration von Tumorzellen geschädigt ist, wird eine Dosisreduktion auf 105 mg Epirubicinhydrochlorid/m² KÖF empfohlen.

Dosisintensivierte Behandlung beim Mammakarzinom (gilt nicht als Standardtherapie)

- zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms:
 - 135 mg Epirubicinhydrochlorid/m² KÖF in der Monotherapie
 - 120 mg/m² KÖF in der Kombinationstherapie alle 3-4 Wochen
- zur adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus:
 - 100-120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² KÖF 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 der dosisintensivierten 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 Thrombopenie (Plättchenzahl unter 100.000/µl) tritt nur bei wenigen Patienten auf und ist selten schwer.

Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Die Instillationstherapie sollte 7-10 Tage nach TUR begonnen werden.

Dosierung

50 mg Epirubicinhydrochlorid (entsprechend 25 ml Epirubicin HEXAL).

Der Katheter wird mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Wenn eine weitere Verdünnung erforderlich ist, sollte die Epirubicin-Konzentration im Instillationsmedium 1,0 mg/ml nicht unterschreiten.

Folgendes Schema hat sich bewährt:

- 12 Instillationen in folgenden Abständen:
- 3 Instillationen im Abstand von 1 Woche
- 6 Instillationen im Abstand von 2 Wochen
- 3 Instillationen im Abstand von 4 Wochen

Die Gesamtdauer der Therapie ist 28 Wochen.

Weitere Dosierungsschemata sind in der Literatur beschrieben.

Beurteilung der Leberfunktion

Epirubicin wird vorwiegend über Galle und Leber ausgeschieden. Bei beeinträchtigter Leberfunktion oder Gallenabflussstörungen kann eine verzögerte Ausscheidung des Arzneimittels auftreten, wobei sich die Gesamtoxizität erhöht. Daher sollte die Leberfunktion (Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase) vor der Behandlung mit Epirubicin überprüft und bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion die Dosis erniedrigt werden.

Empfehlungen für die Dosisverringerung bei beeinträchtigter Leberfunktion richten sich nach den Plasma-Bilirubinspiegeln:

Bilirubin	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 Dosisreduktion auf 75 % erwogen werden.

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

Art der Anwendung

Epirubicin HEXAL Injektionslösung ist eine gebrauchsfertige Lösung und hat einen pH-Wert von 2,5-4,0. Vor Verabreichung sollte die Epirubicin HEXAL Injektionslösung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Epirubicin HEXAL enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Vor der Anwendung ist die Injektionslösung auf Partikelfreiheit zu überprüfen. Injektionslösungen, die Partikel aufweisen, dürfen nicht verwendet werden und sind entsprechend den Entsorgungsvorschriften für Zytostatika zu beseitigen.

Beim Umgang mit Epirubicin HEXAL muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Epirubicin HEXAL mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen. Eine Handbürste sollte nicht verwendet werden, um die Haut nicht zusätzlich mechanisch zu schädigen. Bei Kontakt mit Haut oder Augen sollte sofort sorgfältig mit Wasser oder mit Wasser und Seife oder mit Natriumcarbonatlösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden.

Die Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika des Merkblatts "Zytostatika im Gesundheitsdienst" der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

Intravenöse Applikation

Epirubicin HEXAL wird intravenös appliziert.

Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von Epirubicin HEXAL muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden.

Epirubicin HEXAL darf nicht oral, subcutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden!

Da paravasale Injektionen von Epirubicin schwerwiegende Gewebeschädigungen und auch Nekrosen verursachen können, wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Schlauch einer laufenden i.v.-Infusion mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung zu geben. Zur Überprüfung der korrekten Lage der Infusionsnadel werden zuvor einige Milliliter einer Infusionslösung (z. B. 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung oder 5%ige Glucose-Lösung) verabreicht. Die Gesamtmenge der Epirubicin HEXAL Injektionslösung wird innerhalb von 10-15 Minuten i.v. verabreicht. Venenklarierungen 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.

Intravesikale Applikation

Das Instillat sollte für 1-2 Stunden in der Blase verbleiben, jedoch nicht weniger als 30 Minuten. Die

Patienten sollten einige Stunden vor der Instillation möglichst wenig trinken, um eine Verdünnung des Instillats mit Urin zu vermeiden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Eine zeitliche Begrenzung der Anwendung ist nicht vorgesehen.

Die kumulative Maximaldosis (900 mg/m² KÖF) darf nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung überschritten werden.

Wenn bei Ihnen Epirubicin HEXAL in zu großer Menge angewendet wurde

Anzeichen einer Überdosierung
Akute Überdosierung mit Epirubicin führt zu schwerer Knochenmarkdepression (hauptsächlich Mangel an weißen Blutkörperchen und Blutplättchen), toxischen Wirkungen im Magen-Darm-Trakt (hauptsächlich Schleimhautentzündungen) und akuten kardialen Komplikationen. Ein latentes Herzversagen wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende beobachtet (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen eines Herzversagens auftreten, sollten die Patienten gemäß den konventionellen Leitlinien behandelt werden.

Behandlung

Symptomatisch. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt.

Bei ausgeprägter Knochenmarkdepression sollte die Substitution der fehlenden Blutbestandteile und die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum erwogen werden.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mehr als 10 % der behandelten Patienten müssen damit rechnen, dass Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, Appetitlosigkeit, Haarausfall und Infektionen.

Sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10)

- Knochenmarkdepression (Mangel an weißen Blutkörperchen, Granulozytopenie und Neutropenie, Blutarmut und febrile Neutropenie)
- Haarausfall
- Rotfärbung des Urins für 1-2 Tage nach der Verabreichung

Häufig (1 bis 10 Behandelte von 100)

- Infektionen
- Appetitlosigkeit
- Austrocknung
- Hitzewallungen
- Schleimhautentzündungen
- Entzündung der Speiseröherschleimhaut
- Entzündung der Mundschleimhaut
- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Durchfall
- Übelkeit
- Hautrötung an der Infusionsstelle
- chemische Entzündung der Harnblasenschleimhaut, manchmal mit Blutungen einhergehend, nach intravesikaler Verabreichung (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

- Mangel an Blutplättchen
- Venenentzündung
- Venenentzündung mit Ausbildung eines Gefäßverschlusses durch Blutgerinnsel

Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

- akute lymphatische Leukämie
- akute myeloische Leukämie
- anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost)
- erhöhter Hämälogehalt im Blut (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Schwindel
- kongestive Herzinsuffizienz (Atemnot, Wassereinlagerung im Gewebe, Lebervergroßerung, Gallenwassersucht, Lungenödem, Pleuraerguss, Gallopprhythmus)
- Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche)
- ventrikuläre Tachykardie
- Bradykardie
- AV-Block
- Schenkelblock
- Neurose
- Ausbleiben der Monatsblutung
- Fehlen der Spermien in der Samenflüssigkeit
- Unwohlsein
- Schwäche
- Fieber
- Schüttelfrost
- Veränderungen der Transaminasenspiegel

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- septischer Schock
- Blutvergiftung
- Lungenentzündung
- Blutungen und Sauerstoffmangel im Gewebe als Folge von Knochenmarkdepression
- anaphylaktischer Schock
- Bindegewebsentzündung
- Hornhautentzündung
- Schock
- Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen tödlich)
- Mundschleimhautulcerationen
- Geschwülbildung und Schmerzen im Mund
- brennendes Gefühl auf der Schleimhaut
- Blutungen im Mund
- Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
- lokale Toxizität
- Ausschlag
- Juckreiz
- Hautveränderungen
- Hautrötung
- Hitzewallungen
- Haut- und Nagelhyperpigmentierung
- Lichtempfindlichkeit
- Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut (Radiation Recall-Reaktion)
- vorzeitiger Eintritt der Menopause bei prämenopausalen Frauen
- Phlebosklerose, Kopfschmerzen, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis und Gewebsuntergang nach venöser Injektion neben die Vene
- asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung

Intravesikale Verabreichung

Da nach der intravesikalen Instillation nur eine kleine Menge des Wirkstoffs resorbiert wird, treten schwere systemische Arzneimittelnebenwirkungen und allergische Reaktionen nur selten auf. Häufig wurden lokale Reaktionen wie Fehlempfindungen in Form von Brennen und häufiges Wasserlassen berichtet. Gelegentlich wurden bakterielle oder chemische Entzündung der Harnblasenschleimhaut berichtet (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind überwiegend reversibel.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfam.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5 Wie ist Epirubicin HEXAL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Hierbei kann die Lösung eine gelartige Konsistenz annehmen. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C-25 °C) erhält die Lösung wieder ihre ursprüngliche Viskosität.

Hinweise auf Haltbarkeit nach Anbruch der Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei einer Mischung zu einer 0,9%igen Natriumchloridlösung und 5%igen Glucoselösung für 24 Stunden bei 2 °C-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution des Verdünnungsschleims 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.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Epirubicin HEXAL enthält

Der Wirkstoff ist: Epirubicinhydrochlorid

1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke

Wie Epirubicin HEXAL aussieht und Inhalt der Packung

Epirubicin HEXAL Injektionslösung ist eine klare, rote Lösung.

Originalpackungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Durchstechflaschen zu 25 ml mit 50 mg Epirubicinhydrochlorid.

Originalpackungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Durchstechflaschen zu 25 ml Injektionslösung plus Blaseninstillationssystem.

Originalpackungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Durchstechflaschen zu 25 ml Injektionslösung plus Blaseninstillationssystem plus Blasenkatheeter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hersteller

Salutas Pharma GmbH,
ein Unternehmen der Hexal AG
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2013.