



Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 ml Lösung enthält 3,54 mg (0,154 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare rote Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicinhydrochlorid wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:

- Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Magenkarzinom
- kleinzelliges Lungenkarzinom

Bei intravesikaler Anwendung hat sich Epirubicinhydrochlorid bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen:

- papilläres Übergangszellkarzinom der Harnblase
- *Carcinoma in situ* der Harnblase
- intravesikale Instillation zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epirubicin-HCl HEXAL ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicinhydrochlorid bei Kindern wurde nicht untersucht.

Intravenöse Verabreichung

Es wird empfohlen, Epirubicin-HCl HEXAL über den Schlauch einer laufenden intravenösen Natriumchloridinfusion zu verabreichen, nachdem die korrekte Lage der Nadel in der Vene überprüft wurde. Besondere Sorgfalt 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 mg/m² Epirubicinhydrochlorid nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Standarddosierung

Wird Epirubicinhydrochlorid als Monotherapie verabreicht, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60-90 mg/m² Körperoberfläche. Epirubicinhydrochlorid sollte intravenös über 3-5 Minuten injiziert werden. In Abhängigkeit von Blutbild und Knochenmarkfunktion des Patienten sollte diese Dosierung alle 21 Tage intervallartig wiederholt werden.

Treten Toxizitätsanzeichen auf, einschließlich schwerer Neutropenie, neutropenischem Fieber und Thrombozytopenie (die bis Tag 21 anhalten können), kann eine Dosisanpassung oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich sein.

Hochdosis-Behandlung

Epirubicinhydrochlorid als Monotherapie in der Hochdosis-Behandlung von Lungenkrebs sollte nach dem folgenden Therapieschema verabreicht werden:

- kleinzelliges Lungenkarzinom (nicht vorherbehandelt): 120 mg/m² an Tag 1, alle 3 Wochen

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

Mammakarzinom

Für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom in frühem

Erkrankungsstadium mit positivem Lymphknoten-Befall werden Epirubicinhydrochlorid-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 Fluorouracil sowie oraler Gabe von Tamoxifen empfohlen.

Niedrigere Dosierungen (60-75 mg/m² bei Standarddosierung und 105-120 mg/m² bei Hochdosierung) wird bei Patientinnen empfohlen, deren Knochenmarkfunktion durch eine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie, durch das Alter oder durch neoplastische Infiltration des Knochenmarks beeinträchtigt wurde. Die Gesamtdosis für einen Zyklus kann aufgeteilt an 2-3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden.

Die folgenden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid werden für gewöhnlich in der Monotherapie und der Kombinationschemotherapie zur Behandlung verschiedener anderer Tumorarten wie folgt eingesetzt:
Siehe Tabelle 1

Kombinationstherapie

Wird Epirubicin-HCl HEXAL in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet, muss die Dosierung entsprechend reduziert werden. Die üblicherweise verwendeten Dosierungen sind in der unten stehenden Tabelle 1 dargestellt.

Leberinsuffizienz

Epirubicinhydrochlorid wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis in Abhängigkeit vom Wert des Serumbilirubins wie folgt reduziert werden:
Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Tabelle 1

Krebsindikation	Epirubicinhydrochlorid-Dosierung (mg/m ²) ^a	
	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 (<i>Carcinoma in situ</i>) 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.



Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

Tabelle 2

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 von Epirubicinhydrochlorid 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 oberflächlichen oder *In-situ*-Karzinomen der Harnblase kann Epirubicinhydrochlorid intravesikal verabreicht werden. Bei invasiven Tumoren, die in die Harnblasenwand eingedrungen sind, sollte Epirubicinhydrochlorid nicht intravesikal verabreicht werden. In diesen Fällen ist eine systemische Behandlung oder eine Operation die bessere Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.3). Epirubicinhydrochlorid wurde intravesikal ebenfalls erfolgreich zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion eingesetzt.

Für die Behandlung von oberflächlichem Blasenkrebs wird das folgende Therapie-schemata unter Verwendung der unten stehenden Verdünnungstabelle (Tabelle 3) empfohlen:

Eine Instillation von 50 mg/50 ml (verdünnt mit Natriumchloridlösung oder Wasser für Injektionszwecke) pro Woche über 8 Wochen.

Beim Auftreten lokaler Toxizität: Eine Dosisreduktion auf 30 mg/50 ml wird empfohlen.

Bei *Carcinoma in situ*: bis zu 80 mg/50 ml (abhängig von der Verträglichkeit für den Patienten)

Zur Rezidiv-Prophylaxe: Eine Instillation von 50 mg/50 ml pro Woche über 4 Wochen, gefolgt von einer Instillation pro Monat mit der gleichen Dosis über 11 Monate.

Die Lösung sollte 1-2 Stunden in der Blase verbleiben. Um eine unerwünschte Verdünnung mit Urin zu vermeiden, muss der Patient angewiesen werden, 12 Stunden vor der Instillation keine Flüssigkeit mehr zu sich zu nehmen. Während der Instillation sollte der Patient gelegentlich gedreht werden. Nach Ende der Verweilzeit sollte der Patient die Blase möglichst vollständig entleeren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere Anthrazykline oder Anthrazendione
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Intravenöse Anwendung

- persistierende Myelosuppression
- schwere Einschränkung der Leberfunktion
- Kardiomyopathie
- noch nicht lange zurückliegender Myokardinfarkt
- schwere Arrhythmien
- vorangegangene Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthrazendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina pectoris
- schwere Myokardinsuffizienz
- ausgeprägte Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich
- akute entzündliche Herzerkrankungen

Intravesikale Anwendung

- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- Hämaturie

- invasive Tumoren, die die Harnblase penetrieren
- Probleme bei der Katheterisierung
- großes Restharnvolumen
- Schrumpfbhase

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 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 Stomatitis, Neutropenie, Thrombopenie und generalisierte Infektionen) vorausgehender zytotoxischer Behandlungen erholt haben.

Obwohl die Behandlung mit hochdosiertem Epirubicinhydrochlorid (z. B. ≥ 90 mg/m² alle 3-4 Wochen) in der Regel Nebenwirkungen verursacht, die den bei Standarddosen (< 90 mg/m² alle 3-4 Wochen) gesehenen ähnlich sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie, Stomatitis/Mukositis erhöht sein. Die Behandlung mit hochdosiertem Epirubicinhydrochlorid erfordert besondere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher klinischer Komplikationen infolge einer hochgradigen Myelosuppression.

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 Epirubicin-bedingte Kardiotoxizität 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 atrio-ventrikulärer 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)

Tabelle 3 Verdünnungstabelle für Lösungen zur Blaseninstillation

Erforderliche Epirubicinhydrochlorid-Dosis	Volumen der Epirubicin-HCl HEXAL 2 mg/ml Injektionslösung	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



Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

berichtet worden sind. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF), wie Dyspnoe, Lungenödem, lageabhängige Ödeme, Kardio- und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Die schwerste Form Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie 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/m² Epirubicinhydrochlorid. Diese kumulativen Dosen sollten nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

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 Auswurfraction 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 kardiologische 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/m² Epirubicinhydrochlorid 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 Anthrazendionen und die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln

mit der Fähigkeit, die Herzkontraktilität zu supprimieren, oder kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab) (siehe Abschnitt 4.5) 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 Behandlung mit Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab etwa 28-38 Tage beträgt, kann Trastuzumab bis zu 27 Wochen nach Absetzen im Blutkreislauf verbleiben. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Ende der Trastuzumab-Behandlung erhalten, unterliegen möglicherweise einem erhöhten Risiko für eine Kardiotoxizität. Der Arzt sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 27 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung 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-Therapie 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 kardiologische Risikofaktoren vorliegen. Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen additiv ist.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen kann Epirubicin eine Myelosuppression hervorrufen. Hämatologische Profile, ein-

schließlich weißes Differenzialblutbild (Leukozyten), sollten vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin beurteilt werden. Die vorherrschende Manifestation hämatologischer Epirubicin-Toxizität ist eine dosisabhängige, reversible Leukopenie 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. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/Sep-tikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie, mit oder ohne prä-leukämische 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin ist emetogen. Mukositis/Stomatitis tritt in der Regel frühzeitig nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und kann sich, wenn sie schwer ist innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulzerationen entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur dritten Behandlungswoche.

Leberfunktion

Der hauptsächliche Eliminationsweg von Epirubicin ist über das hepatobiliäre 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 Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen Epirubicin nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).



Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

Nierenfunktion

Das Serumkreatinin sollte vor und während der Behandlung beurteilt werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Phlebosklerose kann bei Injektion in kleine Gefäße oder bei wiederholten Injektionen in dieselbe Vene auftreten. Das Risiko für Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle kann durch Befolgen der empfohlenen Verabreichungsmethode minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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, muss die Arzneimittelinfusion umgehend abgebrochen werden. Die Auswirkungen einer Extravasation von Anthrazyklinen können durch die unmittelbare Anwendung einer spezifischen Behandlung, z. B. Dexrazoxan (siehe die entsprechenden Produktinformationstexte), verhindert oder reduziert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Hautareals und Kühlhalten, 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 Thrombophlebitis und thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Lungenembolie (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, eine 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 können mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Wirkungen/Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Patienten, mit durch Chemotherapeutika, einschließlich Epirubicin, geschwächtem Immunsystem, zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5). 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. Patienten mit Kinderwunsch nach Beendigung der Therapie sollten 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 Zystitis (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).

Epirubicin-HCl HEXAL enthält Natrium

Pro Milliliter Injektionslösung sind 0,154 mmol (oder 3,54 mg) Natrium enthalten. Die verschiedenen Packungsgrößen von Epirubicin-HCl HEXAL enthalten die folgenden Mengen an Natrium:

- 5-ml-Durchstechflasche: 0,77 mmol (oder 17,7 mg)
- 25-ml-Durchstechflasche: 3,85 mmol (oder 88,5 mg)
- 100-ml-Durchstechflasche: 15,40 mmol (oder 354,0 mg)

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Epirubicin in einer Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) sowie die gleichzeitige Anwendung von anderen kardioaktiven 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 beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

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 beträgt etwa 28-38 Tage und es kann bis zu 27 Wochen im Kreislauf vorhanden bleiben. Ärzte sollten daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 27 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung 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 beeinflusste 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



Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

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. Dexverapamil 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 Gesamtclearance 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/m² bis 1.200 mg/m²) von Dexrazoxan kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und zu einer Abnahme der AUC führen.

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

Bei Patienten, die gleichzeitig oder früher eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten haben (oder zuvor erhalten hatten), kann sich das potenzielle Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine schlüssigen Informationen darüber vor, ob Epirubicin die Fertilität beim 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 antineoplastischen Wirkstoffe zeigte auch Epirubicin in Tierversuchen mutagene und karzinogene Eigenschaften. Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten auf das potenzielle Risiko von nachteiligen Wirkungen auf die Fortpflanzung hingewiesen werden.

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten während und bis zu 6 Monaten 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 Amenorrhö oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

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

Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin bei Verabreichung an Schwangere den Fötus 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 den Fötus 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 den Fötus 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.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Epirubicin mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mehr als 10 % der behandelten Patienten müssen damit rechnen, dass Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie und Infektionen. Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

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 (Pollakisurie) berichtet. Gelegentlich wurden bakterielle oder chemische Zystitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind überwiegend reversibel.

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 dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierung mit Epirubicin führt zu schwerer Myelosuppression (hauptsächlich Leukopenie und Thrombopenie), toxischen gastrointestinalen Wirkungen



Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen
	Nicht bekannt	septischer Schock, Sepsis, Pneumonie
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, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie)
	Gelegentlich	Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Hämorrhagie und Gewebshypoxie als Folge von Myelosuppression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost)
	Nicht bekannt	anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie, Dehydratation
	Selten	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindel
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Konjunktivitis, Keratitis
Herzkrankungen	Selten	kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Gallopprhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
	Gelegentlich	Phlebitis, Thrombophlebitis
	Nicht bekannt	Schock, Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen letaler Verlauf)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mukositis, Ösophagitis, Stomatitis, Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit
	Nicht bekannt	Mundschleimhauterosionen, Ulzerationen und Schmerzen im Mund, brennendes Gefühl auf der Schleimhaut, Blutungen im Mund, Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie
	Selten	Urtikaria
	Nicht bekannt	lokale Toxizität, Ausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Erythem, Flush, Haut- und Nagelhyperpigmentierung, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut (Radiation Recall-Reaktion)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Rotfärbung des Urins für 1-2 Tage nach der Verabreichung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Amenorrhö, Azoospermie
	Nicht bekannt	vorzeitiger Eintritt der Menopause bei prämenopausalen Frauen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Infusionsstelle
	Selten	Unwohlsein, Asthenie, Fieber, Schüttelfrost
	Nicht bekannt	Phlebosklerose, Kopfschmerzen, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis, Gewebnekrose nach akzidentieller paravenöser Injektion
Untersuchungen	Selten	Veränderungen der Transaminasespiegel
	Nicht bekannt	asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Nach intravesikaler Verabreichung wurde eine chemische Zystitis, manchmal hämorrhagischer Natur, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).



Epirubicin-HCl HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung

(hauptsächlich Mukositis) und akuten kardialen Komplikationen. Ein latentes Herzversagen wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). 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 Antidot ist nicht bekannt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zytotoxische Antibiotika
ATC-Code: L01DB03

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 L1210- und P388-Leukämien, 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. In diesem Dosispektrum liegt sowohl im Hinblick auf die Plasmaclearance als auch auf den Abbauweg eine lineare Pharmakokinetik vor. Zwischen 60 und 120 mg/m² besteht eine weitgehend lineare Pharmakokinetik, 150 mg/m² liegen an der Grenze der Do-

sislinearität. 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 mag die schnellere Elimination von Epirubicin und seine geringere Toxizität erklären. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten, des 13-OH-Derivats (Epirubicinol), sind durchweg niedriger und verlaufen nahezu parallel zu denen des unveränderten Wirkstoffs.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Hohe Plasmaclearancewerte (0,9 l/min) deuten darauf hin, dass die langsame Ausscheidung auf eine ausgeprägte Umverteilung ins Gewebe 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 in 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 zeigte, dass Extravasate von Epirubicin Gewebenekrosen verursachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Salzsäure 0,37 % (zur Einstellung des pH-Werts)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Längerer Kontakt des Arzneimittels mit Lösungen mit einem alkalischen pH-Wert (einschließlich Natriumbicarbonatlösungen) 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

3 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung

Epirubicin-HCl HEXAL kann unter aseptischen Bedingungen mit 5%iger Glucoselösung 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 2-8 °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 (2-8 °C). Hierbei kann die Lösung eine gelartige Konsistenz annehmen. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (15-25 °C) erhält die Lösung wieder ihre ursprüngliche Viskosität.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Klare Durchstechflaschen aus Glas (Typ I, Ph.Eur.) mit flourpolymerbeschichtetem Chlorobutyl-Gummistopfen, die 5 ml, 25 ml oder 100 ml Epirubicinhydrochlorid-Lösung in einer Konzentration von 2 mg/ml enthalten.

Packungsgrößen

1 Durchstechflasche mit 5 ml, 25 ml oder 100 ml.

1, 3 oder 6 Durchstechflaschen mit je 25 ml plus Blaseninstillationssystem plus Blasenkatheter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epirubicin-HCl HEXAL kann mit 5%iger Glucoselösung 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 verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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 Natriumbikarbonatlösung 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 Natriumhypochloritlösung (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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

80446.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
 12. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
 27. Oktober 2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig