

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

ERACIN® Injektionslösung 10 mg, 2 mg/ml  
 ERACIN® Injektionslösung 20 mg, 2 mg/ml  
 ERACIN® Injektionslösung 50 mg, 2 mg/ml  
 ERACIN® Injektionslösung 200 mg, 2 mg/ml

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Milliliter Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche ERACIN Injektionslösung 10 mg mit 5 ml Injektionslösung enthält 10 mg Epirubicinhydrochlorid

1 Durchstechflasche ERACIN Injektionslösung 20 mg mit 10 ml Injektionslösung enthält 20 mg Epirubicinhydrochlorid

1 Durchstechflasche ERACIN Injektionslösung 50 mg mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid

1 Durchstechflasche ERACIN Injektionslösung 200 mg mit 100 ml Injektionslösung enthält 200 mg Epirubicinhydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriumverbindungen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung  
 Klare rote Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:

- Mammakarzinom
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Magenkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Bei intravesikaler Gabe hat sich Epirubicin als hilfreich erwiesen in der Therapie von:

- Papillärem Übergangszellkarzinom der Blase
- Carcinoma-in-situ der Blase
- Intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Blasenkarzinome nach transurethraler Resektion.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

ERACIN ist nur zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht untersucht.

**Intravenöse Anwendung**

Es wird empfohlen, ERACIN über den Schlauch einer frei laufenden Kochsalzinfusion zu verabreichen, nachdem geprüft wurde, dass die Nadel ordnungsgemäß in der Vene platziert ist. Es sollte sorgfältig darauf geachtet werden, eine Extravasation zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Extravasation ist die Infusion sofort abzubrechen.

Tumorindikation	Epirubicinhydrochloriddosis (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monotherapie	Kombinationstherapie
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	60–90	50–100
Magenkarzinom	60–90	50
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	120	120
Blasenkarzinom	50 mg/50 ml oder 80 mg/50 ml (Carcinoma in situ)	
	Prophylaxe: 50 mg/50 ml wöchentlich für 4 Wochen, danach monatlich über 11 Monate	

<sup>a</sup> Die Dosis wird üblicherweise an Tag 1 oder an Tag 1, 2 und 3 im 21-tägigen Intervall gegeben

**Konventionelle Dosierung**

Die empfohlene Dosis für Epirubicinhydrochlorid als Monotherapie, beträgt für Erwachsene 60–90 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Epirubicinhydrochlorid sollte intravenös über 3–5 Minuten gegeben werden. Die Therapie sollte im 21-tägigen Intervall verabreicht werden, in Abhängigkeit vom hämatologischen Befund und der Knochenmarksfunktion.

Wenn Anzeichen von Toxizität einschließlich schwerer Neutropenie/neutropenischem Fieber und Thrombozytopenie auftreten (die noch an Tag 21 persistieren können), ist eine Dosisanpassung oder ein Verschieben der folgenden Dosis auf einen späteren Zeitpunkt notwendig.

**Hochdosis**

Epirubicinhydrochlorid sollte als Monotherapie in der Hochdosistherapie des Bronchialkarzinoms nach folgendem Schema verabreicht werden:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (bislang unbehandelt): 120 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, alle 3 Wochen.

In der Hochdosistherapie kann Epirubicinhydrochlorid als intravenöser Bolus über 3–5 Minuten oder als Infusion mit bis zu 30 Minuten Dauer verabreicht werden.

**Mammakarzinom**

In der adjuvanten Therapie des Frühstadiums des Mammakarzinoms mit positiven Lymphknoten werden intravenöse Dosen von Epirubicinhydrochlorid von 100 mg/m<sup>2</sup> (als Einzeldosis an Tag 1) bis 120 mg/m<sup>2</sup> (verteilt auf zwei Dosen an Tag 1 und 8) alle 3–4 Wochen in Kombination mit intravenösem Cyclophosphamid und 5-Fluoruracil sowie oralem Tamoxifen empfohlen.

Niedrigere Dosen (60–75 mg/m<sup>2</sup> für die konventionelle Therapie und 105–120 mg/m<sup>2</sup> für die Hochdosistherapie) werden bei Patienten empfohlen, deren Knochenmarksfunktion durch eine vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie, altersbedingt oder durch neoplastische Knochenmarksinfiltration eingeschränkt ist. Die Gesamtdosis pro Zyklus kann auf 2–3 aufeinander folgende Tage verteilt werden.

Nachfolgend sind die üblicherweise eingesetzten Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid in der Mono- und Kombinationstherapie verschiedener Tumore wie folgt aufgeführt:

Siehe Tabelle oben

**Kombinationstherapie**

Wenn Epirubicinhydrochlorid in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet wird, soll-

te die Dosis entsprechend reduziert werden. Üblicherweise verwendete Dosierungen sind in der vorstehenden Tabelle dargestellt.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Die Elimination von Epirubicin erfolgt hauptsächlich über das hepatobiliäre System. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosierung anhand der Serumbilirubin- oder SGOT-Spiegel wie folgt reduziert werden:

Eine mäßige Leberfunktionseinschränkung (Bilirubin: 1,4–3 mg/100 ml) machen eine 50%ige, eine schwerwiegende Leberfunktionseinschränkung (Bilirubin: > 3 mg/100 ml) eine 75%ige Dosisreduktion erforderlich.

**SGOT\*****Dosisreduktion**

2–5fach oberhalb des Grenzwertes 50 %  
 > 5fach oberhalb des Grenzwertes 75 %

\*Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei einer moderaten Einschränkung der Nierenfunktion scheint keine Dosisreduktion erforderlich zu sein, da lediglich eine begrenzte Eliminierung von Epirubicin auf diesem Weg erfolgt. Jedoch kann bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl eine Dosisanpassung notwendig sein.

**Intravesikale Anwendung**

Epirubicinhydrochlorid kann zur Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms und des Carcinoma-in-situ als intravesikale Gabe verabreicht werden. Zur Behandlung invasiver Tumoren mit Penetration der Blasenwand ist die intravesikale Gabe nicht angezeigt, sondern eher die systemische oder operative (siehe Abschnitt 4.3). Epirubicinhydrochlorid wurde auch erfolgreich intravesikal als Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion oberflächlicher Tumore eingesetzt.

Zur Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms wird das folgende Schema unter Verwendung der unten stehenden Verdünnungstabelle empfohlen:

Einmal wöchentliche Instillationen von 50 mg/50 ml (verdünnt mit steriler Kochsalzlösung oder destilliertem, sterilem Wasser) über 8 Wochen.

Wenn lokale Toxizität beobachtet wird: Eine Dosisreduktion auf 30 mg/50 ml ist angeraten.

Carcinoma in situ: Bis zu 80 mg/50 ml (abhängig von der individuellen Verträglichkeit des Patienten).

## VERDÜNNUNGSTABELLE FÜR LÖSUNGEN ZUR BLASENINSTILLATION

Erforderliche Epirubicinhydrochloriddosis	Volumen an ERACIN	Volumen des Verdünnungsmittels steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%ige sterile Kochsalzlösung	Gesamtvolumen zur 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

Als Prophylaxe: 4-wöchentliche Gaben von 50 mg/50 ml gefolgt von 11 monatlichen Instillationen in der gleichen Dosierung.

Siehe Tabelle oben

Die Lösung sollte 1–2 Stunden intravesikal verbleiben. Zur Vermeidung einer ungewollten Verdünnung durch Urin ist der Patient anzuhalten, innerhalb von 12 Stunden vor der Instillation keinerlei Flüssigkeit zu trinken. Während der Instillation ist der Patient gelegentlich umzulagern und anzuweisen, am Ende der Instillationszeit seine Blase zu entleeren.

### 4.3 Gegenanzeigen

Epirubicin ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Anthrazykline oder Anthracendione oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit.

#### Intravenöse Anwendung:

- persistierende Knochenmarkssuppression.
- ausgeprägte Knochenmarkssuppression, hervorgerufen durch vorherige Chemo- oder Strahlentherapie.
- vorhergehende Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen (z. B. Doxorubicin oder Daunorubicin) und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4).
- bestehende oder vorangegangene Einschränkung der Herzfunktion:
  - Herzinsuffizienz Klasse IV nach New York Heart Association (NYHA),
  - akuter Myokardinfarkt und vorausgegangener Myokardinfarkt, die zu einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV geführt haben,
  - akute entzündliche Herzerkrankungen,
  - Arrhythmien mit schweren hämodynamischen Auswirkungen.
  - instabile Angina pectoris.
- Myokardschaden.
- akute systemische Infektionen.
- schwerer Leberfunktionsstörung.

Bei intravesikaler Anwendung ist Epirubicin kontraindiziert bei

- Hämaturie.
- Harnwegsinfektionen.
- invasiven die Blase penetrierenden Tumoren.
- Problemen bei der Katheterisierung.
- Blasenentzündung.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Allgemein:** ERACIN sollte nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von Zytosta-

tika erfahrenen Arztes eingesetzt werden. Diagnostische und therapeutische Einrichtungen zur Behandlung möglicher Komplikationen, verursacht durch die Knochenmarkssuppression insbesondere als Folge der Behandlung mit höheren Dosen Epirubicin, müssen gegeben sein.

Die Patienten müssen sich von den akuten Toxizitäten (wie schwere Stomatitis oder Mukositis, Neutropenie, Thrombozytopenie und Allgemeininfektionen) von früheren Zytostatikabehandlungen erholt haben, bevor eine Behandlung mit Epirubicin begonnen wird.

Während eine Behandlung mit hohen Epirubicindosen (z. B.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> alle 3 bis 4 Wochen) im Allgemeinen Nebenwirkungen verursacht, die denen bei einer Standarddosis (< 90 mg/m<sup>2</sup> alle 3 bis 4 Wochen) gleichen, kann die Schwere einer Neutropenie und Stomatitis verstärkt sein. Die Behandlung mit hohen Epirubicindosen erfordert daher eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich klinischer Komplikationen aufgrund einer profunden Knochenmarkdepression.

**Herzfunktion:** Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Anthrazyklinbehandlung, die in frühen (z. B. akut) oder späten (z. B. verzögert) Fällen auftreten kann.

**Frühe (z. B. akute) Fälle:** Eine frühe Kardiotoxizität von Epirubicin besteht hauptsächlich in einer Sinustachykardie und/oder Elektrokardiogramm(EKG)-Abweichungen wie nicht spezifische Veränderungen der ST-Strecke. Tachyarrhythmien einschließlich vorzeitiger Ventrikelkontraktionen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie, sowie atrioventrikulärem und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet. Diese Auswirkungen führen nicht notwendigerweise zur Entwicklung einer Kardiotoxizität, sind selten von klinischer Relevanz und erfordern im Allgemeinen keinen Abbruch der Behandlung.

**Späte (z. B. verzögerte) Fälle:** Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich normalerweise spät während des Behandlungszyklus mit Epirubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Behandlungsende, spätere Auswirkungen (einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung) wurden jedoch ebenfalls beobachtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Zeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödeme, Ödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Herzrasen. Eine lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-in-

duzierten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative Dosis-begrenzte Toxizität des Wirkstoffs. Einige Wochen nach Ende der Behandlung mit Epirubicin kann eine Herzinsuffizienz in Erscheinung treten; diese kann unzugänglich für eine spezifische medizinische Behandlung sein.

Bei Festlegung der maximal kumulativen Dosis von Epirubicin muss allen Begleittherapien mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln Rechnung getragen werden. Eine kumulierte Dosis von 900–1000 mg/m<sup>2</sup> sollte sowohl bei konventionellen als auch bei hohen Dosen Epirubicin nur unter äußerster Vorsicht überschritten werden. Oberhalb dieser Schwelle steigt das Risiko einer irreversiblen kongestiven Herzinsuffizienz deutlich an (siehe Abschnitt 5.1). Die Ableitung eines EKG wird vor und nach jedem Behandlungszyklus empfohlen. EKG-Veränderungen wie Abflachung oder Inversion der T-Welle, Senkungen des ST-Segementes oder das Auftreten von Arrhythmien, üblicherweise vorübergehend und reversibel, müssen nicht zwingend als Indikationen zum Therapieabbruch betrachtet werden. Vor Beginn und während einer Behandlung mit Epirubicin muss die Herzfunktion untersucht werden, um das Risiko auftretender schwerer kardialer Funktionseinschränkungen zu minimieren.

Eine durch Anthrazykline ausgelöste Kardiomyopathie geht einher mit anhaltender Verringerung der QRS-Amplitude, Verlängerung des systolischen Intervalls (PEP/LVET) über die normalen Grenzen hinaus und Verminderung der Ejektionsfraktion. Die Überwachung der Herzfunktion ist für Patienten, die eine Epirubicintherapie erhalten, äußerst wichtig, und die Überprüfung der Herzfunktion mit nicht invasiven Methoden wird empfohlen. EKG-Veränderungen können Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie sein. Das EKG ist jedoch keine sensitive oder spezifische Methode, eine Anthrazyklin-abhängige Kardiotoxizität zu erfassen. Das Risiko schwerer kardialer Funktionsstörungen kann durch regelmäßige Überprüfung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) während des Therapiezyklus und sofortigem Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung gesenkt werden. Die bevorzugte Methode zur wiederholten Bewertung der Herzfunktion ist die Beurteilung der LVEF-Messung durch mehrdimensionale Radionuklidangiographie (MUGA) oder Echokardiographie (ECHO). Die Erhebung der kardialen Ausgangssituation mittels EKG und MUGA-Scan oder ECHO wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren disponierend für eine erhöhte Kardiotoxizität. MUGA-Scan oder ECHO Bestimmung der LVEF sollten regelmäßig wiederholt werden, speziell bei höheren kumulativen Anthrazyklindosen. Die Untersuchungsmethode ist während der Verlaufsbeobachtung beizubehalten. Bei Patienten mit Risikofaktoren, insbesondere bei vorausgegangener Anwendung eines Anthrazyklins oder Anthracendions, hat die Überwachung der Herzfunktion sehr engmaschig zu erfolgen.

Angesichts des Kardiomyopathierisikos sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m<sup>2</sup>

nur mit besonderer Vorsicht überschritten werden.

Die Risikofaktoren einer kardialen Toxizität schließen eine aktive oder ruhende kardiovaskuläre Erkrankung, eine vorangegangene oder gleichzeitige Bestrahlungsbehandlung im mediastinal-perikardialen Bereich, eine vorangegangene Anthrazyklin- oder Anthracendionbehandlung sowie die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die die kardiale Kontraktionsfähigkeit supprimieren können, oder kardiotoxische Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab) ein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Überwachung der Herzfunktion muss insbesondere bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, sowie bei Patienten mit hohen Risikofaktoren besonders genau erfolgen. Die Kardiotoxizität von Epirubicin kann jedoch auch bereits bei niedrigerer Dosierung (< 900 mg/m<sup>2</sup>) in Erscheinung treten, ungeachtet dessen, ob kardiale Risikofaktoren bestehen oder nicht. Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen additiv ist. Bei Auftreten einer Herzinsuffizienz muss die Behandlung mit Epirubicin abgebrochen werden.

Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28–38 Tage. Trastuzumab kann bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen im Blutkreislauf des Patienten verbleiben. Bei Patienten, die nach dem Absetzen von Trastuzumab Anthrazyklone wie Epirubicin erhalten, besteht daher u. U. ein erhöhtes Risiko einer Kardiotoxizität. Ärzte sollten daher eine Anthrazyklin-basierte Behandlung bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden, sofern dies möglich ist. Während einer Behandlung mit Anthrazyklinen wie Epirubicin muss die Herzfunktion der Patienten streng überwacht werden.

**Geschlechtsorgane:** Epirubicin kann genotoxische Effekte haben. Daher wird männlichen Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, geraten, wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden und – wenn angebracht und möglich – sich hinsichtlich einer Konservierung von Spermien vor Beginn der Behandlung beraten zu lassen, da die Möglichkeit der Infertilität unter der Therapie mit Epirubicin besteht.

Frauen müssen während der Behandlung mit Epirubicin eine Schwangerschaft vermeiden. Männer und Frauen müssen wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Patienten mit Kinderwunsch sollte – wenn angebracht und möglich – angesichts der Behandlung geraten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen.

**Effekte an der Injektionsstelle:** Die Injektion in enge Gefäße oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene können zu einer Phlebosklerose führen. Das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis kann durch Einhalten der empfohlenen Verabreichungsprozedur verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Extravasation:** Die Extravasation von Epirubicin aus der Vene während der Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeschädigungen (Vesikation, schwerwiegende

Cellulitis) und Nekrose hervorrufen. Wenn während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin Anzeichen oder Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Bereichs über 24 Stunden gelindert werden. Der Patient muss während der folgenden Zeit sorgfältig überwacht werden, da eine Nekrose auch noch während der folgenden Wochen nach der Extravasation auftreten kann. Gegebenenfalls sollte ein Chirurg hinsichtlich einer möglichen Exzision konsultiert werden.

**Hämatotoxizität:** Wie andere Zytostatika kann Epirubicin eine Knochenmarksuppression hervorrufen. Bei einer Behandlung mit Epirubicin sollten die Anzahl roter und weißer Blutkörperchen, der Neutrophilen und der Blutplättchen sorgfältig vor und während jedes Therapiezyklus überwacht werden. Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) sind die überwiegenden Erscheinungsformen einer Hämatotoxizität und die häufigste dosis-limitierende Toxizität dieses Wirkstoffs.

Leukopenie und Neutropenie sind bei Hochdosisregimen im Allgemeinen schwerer und erreichen in den meisten Fällen 10 bis 14 Tage nach der Verabreichung den Höhepunkt; sie sind normalerweise vorübergehend und die Zahl der weißen Blutkörperchen/Neutrophilen erreicht in den meisten Fällen bis Tag 21 wieder die Normalwerte. Außerdem können eine Thrombozytopenie (< 100.000 Blutplättchen/mm<sup>3</sup>) und eine Anämie auftreten. Die klinischen Folgen einer schweren Knochenmarkdepression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebhypoxie oder Tod.

**Sekundäre Leukämie:** Bei mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelten Patienten wurde eine sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Werden derartige Arzneimittel in Kombination mit DNA-zerstörenden antineoplastischen Stoffen oder in Kombination mit einer Bestrahlungsbehandlung verabreicht, wurden die Patienten zuvor mit starken Zytostatika behandelt oder wurden die Dosen des Anthrazyklins erhöht, tritt eine sekundäre Leukämie häufiger auf. Die Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben (siehe Abschnitt 5.1).

**Tumorlyse Syndrom:** Wie andere Zytostatika kann auch Epirubicin wegen des starken Purinkatabolismus, der einen raschen Zerfall von Tumorzellen mit sich bringt (Tumorlyse Syndrom), eine Hyperurikämie hervorrufen. Der Harnsäurespiegel, Kalium, Kalziumphosphat und Kreatinin im Blut müssen daher nach Behandlungsbeginn überwacht werden, damit dieses Phänomen erkannt wird und entsprechend behandelt werden kann. Hydratation, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie minimieren potenzielle Komplikationen eines Tumorlyse Syndroms.

**Immunsupprimierende Effekte/erhöhte Infektanfälligkeit:** Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Le-

bendimpfstoffen bei durch Chemotherapie, einschließlich Epirubicin, immunsupprimierten Patienten kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5).

**Gastrointestinaltrakt:** Epirubicin ist emetogen. Mucositis/Stomatitis treten im Allgemeinen bald nach der Verabreichung auf und können, wenn sie schwer sind, nach einigen Tagen zu Schleimhautulzera führen. Die meisten Patienten erholen sich von diesen Nebenwirkungen bis zur dritten Therapiewoche.

**Leberfunktion:** Epirubicin wird vorwiegend über die Leber ausgeschieden. Vor Beginn der Epirubicin-Therapie und, wenn möglich während der Therapie, sollte die Leberfunktion überprüft werden (AST, SGT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin). Patienten mit verminderter Leberfunktion können eine langsamere Clearance des Wirkstoffs und eine erhöhte Gesamtoxizität aufweisen. Bei diesen Patienten wird eine Dosisreduzierung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

**Nierenfunktion:** Vor und während der Behandlung sollten die Serumkreatininspiegel regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin (> 5 mg/dl) wird eine Dosisreduzierung vorgeschlagen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Epirubicin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Sonstiges:** Wie bei anderen Zytostatika wurde bei Anwendung von Epirubicin über Thrombophlebitis und Thromboembolien berichtet.

Epirubicin kann nach Verabreichung für ein oder zwei Tage eine Rotfärbung des Urins verursachen.

#### Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Art der Anwendung

**Intravesikale Anwendung:** Eine Anwendung von Epirubicin kann Symptome einer chemischen Cystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nocturie, Strangurie, Harnblasenbeschwerden, Nekrosen der Harnblasenwand) und Blasenkonstriktion hervorrufen. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich Problemen bei der Katheterisierung erforderlich (z. B. Ureterobstruktion infolge eines massiven intravesikalen Tumors).

**Intraarterielle Verabreichung:** Eine intraarterielle Verabreichung von Epirubicin (arterielle Embolie durch einen Katheter zur lokalen oder regionalen Therapie primär hepatozellulärer Karzinome oder von Lebermetastasen) können (zusätzlich zur systemischen Toxizität, ähnlich der bei intravenöser Verabreichung von Epirubicin) örtliche oder regionale Auswirkungen haben, die Magen-Darm-Ulzera (wahrscheinlich wegen des Reflux des Arzneimittels in Magenarterien) und Verengung der Gallenwege durch arzneimittelinduzierte sklerotische Cholangitis umfassen. Diese Art der Verabreichung kann zu großflächigen Nekrosen der durchbluteten Gewebe führen.



#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt. Es kann eine zusätzliche Toxizität, insbesondere hinsichtlich Knochenmark und Blut sowie gastrointestinale Effekte beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Epirubicin mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluoruracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) oder die gleichzeitige (oder vorherige) Bestrahlung der Mediastinalregion sowie die gleichzeitige Anwendung anderer herzwirksamer Stoffe (z. B. Kalziumkanalblocker) macht während der Behandlung eine Überwachung der Herzfunktion notwendig.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt: Jede gleichzeitige Medikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann gleichzeitig die Metabolisierung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin beeinflussen und damit auch seine Wirksamkeit und/oder Toxizität.

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, dürfen nur in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, wenn die Herzfunktion des Patienten engmaschig überwacht wird. Bei Patienten, die nach einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen Epirubicin erhalten, kann ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität bestehen, insbesondere bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit, wie Trastuzumab. Die Halbwertszeit von Trastuzumab liegt bei etwa 28–38 Tagen und es kann bis zu 27 Wochen im Kreislauf vorhanden bleiben. Der Arzt sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 27 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung vermeiden. Wird während dieses Zeitraums ein Anthrazyklin verabreicht, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Wirkung derartiger Impfstoffe kann jedoch herabgesetzt sein.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise dessen knochenmarkdepressive Wirkungen erhöhen.

Eine Studie zeigte, dass Docetaxel bei Gabe unmittelbar im Anschluss an Epirubicin die Plasmakonzentrationen der Epirubicin-Metabolite erhöhte.

Die gleichzeitige Gabe von Interferon  $\alpha_2b$  kann eine Verringerung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Clearance von Epirubicin hervorrufen.

Wenn vor der Epirubicinbehandlung Paclitaxel verabreicht wurde, kann Paclitaxel zu erhöhten Plasmaspiegeln von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten (z. B. Epirubicinol) führen, wobei jedoch letzteres weder toxisch noch aktiv ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel und Docetaxel beeinflusste die Phar-

makinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. Eine Studie zeigte, dass die Paclitaxel-Clearance durch Epirubicin vermindert wird.

Diese Kombination kann verwendet werden, wenn die beiden Wirkstoffe abwechselnd verabreicht werden.

Die Epirubicin- und Paclitaxel-Infusion sollte in mindestens 24stündigem Abstand erfolgen.

Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut in die Gewebe beschleunigen und die Aufnahme von Epirubicin in die Erythrozyten beeinflussen.

Die zweimal tägliche Gabe von Cimetidin 400 mg vor Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen führt zu einer 50%igen Erhöhung der Epirubicin AUC und einer 41%igen Erhöhung der Epirubicinol AUC (letzteres mit  $p < 0,05$ ). Die AUC für 7-Deoxydoxorubicinol und der Leberblutfluss waren nicht vermindert, so dass die Ergebnisse nicht durch eine verminderte Cytochrom P-450 Aktivität erklärt werden können. Die Anwendung mit Cimetidin sollte während der Behandlung mit Epirubicin unterbrochen werden.

Die Möglichkeit einer deutlichen Störung der Hämatopoese muss berücksichtigt werden bei (Vor-) Behandlung mit Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das Knochenmark haben (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyridinderivate, antiretrovirale Arzneimittel).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Eingeschränkte Fertilität

Es gibt keine schlüssigen Informationen darüber, ob Epirubicin die menschliche Fertilität nachteilig beeinflusst.

Epirubicin kann Chromosomenbrüche in menschlichen Spermatozoen verursachen. Mit Epirubicin behandelte Männer müssen wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anwenden und sich – wenn angebracht und möglich – hinsichtlich einer Konservierung von Sperma vor Beginn der Behandlung beraten lassen, da die Möglichkeit der Infertilität unter der Therapie mit Epirubicin besteht.

Frauen müssen während der Behandlung mit Epirubicin eine Schwangerschaft vermeiden. Männer und Frauen müssen wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Patienten mit Kinderwunsch sollte – wenn angebracht und möglich – angesichts der Behandlung geraten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen. Sowohl Männer als auch Frauen, die Epirubicin erhalten, sollten auf die mögliche Gefahr einer nachteiligen Wirkung auf die Nachkommen hingewiesen werden. Epirubicin kann Amenorrhoe oder vorzeitige Menopause verursachen.

##### Schwangerschaft

Daten aus Versuchen mit Tieren legen nahe, dass Epirubicin den Fötus schädigen kann, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.3). Wird Epirubicin während einer Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Behandlung schwanger, muss die Patientin über die potenzielle Schädigung des Fötus aufgeklärt und auf die Möglich-

keit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.

Es liegen keine abschließenden Informationen darüber vor, ob Epirubicin teratogen ist. Wie die meisten anderen Zytostatika zeigte Epirubicin bei Tieren mutagene und karzinogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Studien an schwangeren Frauen liegen nicht vor. Epirubicin sollte während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneimittel, einschließlich Anthrazykline, in die Muttermilch übergehen und wegen der Möglichkeit schwerwiegender Auswirkungen von Epirubicin auf den Säugling, muss das Stillen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.

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

Die Auswirkungen von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden bisher nicht systematisch untersucht.

Epirubicin kann Episoden von Übelkeit und Erbrechen hervorrufen, die zeitweise zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder dem Bedienen von Maschinen führen können.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt.

Bei mehr als 10% der Behandelten sind Nebenwirkungen zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie, Infektionen.

Siehe Tabelle ab Seite 5

##### Intravesikale Verabreichung:

Da nach intravesikaler Instillation nur eine geringe Menge des aktiven Bestandteils reabsorbiert wird, sind schwere systemische Nebenwirkungen sowie allergische Reaktionen selten. Häufig werden lokale Reaktionen wie brennendes Gefühl und häufiger Harndrang (Pollakisurie) berichtet. Eine gelegentliche bakterielle oder chemische Zystitis wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkungen sind zumeist 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektionen				Pneumonie, Sepsis und septischer Schock können als Folge der Knochenmarks-suppression auftreten.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Akute lymphozytische Leukämie, akute myeloische Leukämie. Sekundäre akute myeloische Leukämie mit oder ohne präleukämischer Phase bei Patienten, die mit Epirubicin in Kombination mit DNA-schädigenden Zytostatika behandelt wurden. Diese Leukämien haben eine kurze (1–3 Jahre) Latenzzeit.		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Myelosuppression* (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie).		Thrombozytopenie			Hämorrhagie und Gewebhypoxie (als Folge der Myelosuppression) können auftreten.
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen nach intravesikaler Gabe.		Anaphylaxie (anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock, einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber und Schüttelfrost).		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Dehydration.		Hyperurikämie (als Ergebnis rascher Lyse neoplastischer Zellen) (siehe Abschnitt 4.4).		
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Schwindel		
Augenerkrankungen						Konjunktivitis, Keratitis

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen				Kardiotoxizität (EKG-Veränderungen, Tachykardie, Arrhythmie, Kardiomyopathie, kongestive Herzinsuffizienz [Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus], ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock) (siehe Abschnitt 4.4).		
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen	Phlebitis, Thrombophlebitis			Schock, thromboembolische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie [in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang]) sind aufgetreten.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, die zu Dehydratation führen kann, Appetitlosigkeit und Bauchschmerzen. Mukositis (kann 5–10 Tage nach Behandlungsbeginn auftreten und beinhaltet üblicherweise eine Stomatitis mit Bezirken schmerzhafter Erosionen, Ulzeration und Blutung, hauptsächlich entlang der Zungenseite und der sublingualen Schleimhaut), Stomatitis, Ösophagitis und Hyperpigmentation der Mundschleimhaut können ebenfalls auftreten.				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, normalerweise reversibel, tritt in 60–90 % der behandelten Fälle auf; wird bei Männern von fehlendem Bartwuchs begleitet.	Hyperpigmentation von Haut und Nägeln, Hautrötung, Photosensibilität, Überempfindlichkeit bestrahlter Hautareale (Reaktion auf Bestrahlungsbehandlung).		Urtikaria		Lokale Toxizität, Hautausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Hitzewallungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Rotfärbung des Urins über 1 bis 2 Tage nach Verabreichung.					
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Amenorrhö, Azoospermie.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Rötung entlang der Infusionsvene. Lokale Phlebitis, Phlebosklerose. Lokaler Schmerz und Gewebenekrose (nach akzidenteller paravenöser Infusion) können auftreten.		Fieber, Schüttelfrost, Hyperpyrexie, Krankheitsgefühl, Schwäche.		
Untersuchungen				Erhöhte Transaminasespiegel		Asymptomatische Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Chemische Zystitis, manchmal hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).				

\* Bei einer großen Zahl von zuvor unbehandelten Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren wurden hohe Dosen Epirubicin sicher verabreicht, die aufgetretenen Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen unter konventionellen Dosen mit Ausnahme von reversibler, schwerer Neutropenie (< 500 Neutrophile/mm<sup>3</sup> über < 7 Tage), die bei der Mehrzahl der Patienten auftrat. Nur bei wenigen Patienten war ein Krankenhausaufenthalt mit Supportivtherapie erforderlich aufgrund schwerer Infektionskomplikationen unter hohen Dosen.

#### 4.9 Überdosierung

Sehr hohe Einzeldosen von Epirubicin können innerhalb von 24 Stunden eine akute Myokardschädigung und innerhalb von 10–14 Tagen eine schwere Knochenmarksuppression verursachen. Die Therapie sollte darauf abzielen, den Patienten während dieser Phase zu unterstützen und Maßnahmen wie Antibiotikagabe, Bluttransfusionen und Umkehrisolationspflege beinhalten. Eine Spät-Herzinsuffizienz unter Anthrazyklinen wurde bis zu 6 Monaten nach Überdosierung beobachtet. Die Patienten sollten sorgfältig beobachtet und bei Anzeichen einer Herzinsuffizienz gemäß den üblichen Leitlinien behandelt werden. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazykline und verwandte Substanzen  
ATC-Code: L01DB03

Der Wirkmechanismus von Epirubicin steht in Zusammenhang mit seiner Fähigkeit, an die DNA zu binden. Zellkulturstudien zeigten eine rasche Zellpenetration, Einlagerung in den Zellkern und Hemmung der Nukleinsäuresynthese und der Mitose. Epirubicin hat sich bei einem breiten Spektrum von experimentellen Tumoren als wirksam erwiesen, einschließlich L1210 und P388 Leukämien, Sarkome SA180 (solide und

aszitische Formen), B16 Melanom, Mammakarzinom, Lewis-Bronchialkarzinom und Kolonkarzinom 38. Epirubicin zeigte ebenfalls Aktivität gegenüber menschlichen, auf athymische Nacktmäuse transplantierten Tumoren (Melanom, Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Ovarialkarzinom).

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion folgen nach intravenöser Gabe von 60–150 mg/m<sup>2</sup> die Plasmaspiegel einem tri-exponentiellen Verlaufsmuster mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen Terminalphase bei einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Diese Dosen liegen innerhalb der Grenzen

der linearen Pharmakokinetik sowohl in Bezug auf die Plasmaclearance als auch auf den metabolischen Stoffwechselweg. Zwischen 60 und 120 mg/m<sup>2</sup> gibt es eine ausgeprägte lineare Pharmakokinetik, wobei 150 mg/m<sup>2</sup> die Grenze der Dosislinearität ist. Die Hauptmetaboliten, die identifiziert wurden, sind Epirubicinol (13-OH Epirubicin) und Glukuronide von Epirubicin und Epirubicinol.

In Pharmakokinetikstudien bei Patienten mit Carcinoma-in-situ der Blase sind die Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravesikaler Instillation typischerweise niedrig (< 10 ng/ml), eine signifikante systemische Resorption ist daher nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blaseschleimhaut (z. B. Tumor, Zystitis, Operationen), kann eine höhere Resorptionsrate erwartet werden.

Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und dürfte zu der schnelleren Elimination von Epirubicin und seiner verminderten Toxizität beitragen. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten, des 13-OH Derivates (Epirubicinol) sind durchwegs niedriger und verlaufen praktisch gleich wie die der unveränderten Substanz.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert; die hohe Plasmaclearance (0,9 l/min) zeigt, dass die langsame Elimination hauptsächlich auf die ausgedehnte Gewebeverteilung zurückzuführen ist. Die Ausscheidung über den Urin beläuft sich auf etwa 9–10% der verabreichten Dosis über 48 Stunden.

Die biliäre Exkretion stellt den Haupteliminierungsweg dar, etwa 40% der verabreichten Dosis erschienen innerhalb von 72 Stunden in der Galle.

Das Arzneimittel 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 hämato-lymphopoetische System, der Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber und die Reproduktionsorgane. Epirubicin war auch kardiotoxisch bei Ratte, Kaninchen und Hund.

Epirubicin war, wie andere Anthrazykline, bei Ratten mutagen, genotoxisch, embryotoxisch und karzinogen.

Es wurden keine Fehlbildungen bei Ratten oder Kaninchen beobachtet, aber wie andere Anthrazykline und Zytostatika muss auch Epirubicin als potenziell teratogen betrachtet werden.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumlactat und Salzsäure zur Pufferung, Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Ein längerer Kontakt mit jeglichen Lösungen mit alkalischem pH, einschließlich Natriumbikarbonat enthaltender Infusionslösungen, muss vermieden werden, da er zur Hydrolyse des Arzneimittels führt. Nur die in Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmittel dürfen verwendet werden.

Weder die Injektionslösung noch verdünnte Lösungen dürfen mit irgendwelchen anderen Arzneimitteln gemischt werden. Eine physikalische Inkompatibilität mit Heparin wurde berichtet.

Epirubicin darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

**Haltbarkeit in der Originalverpackung:**  
3 Jahre

#### **Haltbarkeit nach Anbruch**

Die Durchstechflaschen sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und unverbrauchte Anteile der Durchstechflasche sollten umgehend entsorgt werden.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das Produkt umgehend verwendet werden, wenn der Gummistopfen durchstoßen wurde. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

#### **Haltbarkeit nach Verdünnung der Injektionslösung**

Nach Verdünnung von ERACIN mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung auf eine Konzentration von 0,35 mg/ml Epirubicinhydrochlorid beträgt die Haltbarkeit 14 Tage (Lagerung bei 2 °C – 8 °C unter Lichtschutz).

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Lagerbedingungen nach Anbruch der Packung und des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit Chlorobutylstopfen und Aluminium-Metallkappe mit farbiger Polypropylenscheibe.

#### **Packungsgrößen:**

ERACIN Injektionslösung 10 mg:  
Originalpackungen mit 1 × 1, 6 × 1, 12 × 1 Durchstechflasche/n  
Anstaltspackungen

ERACIN Injektionslösung 20 mg:  
Originalpackungen mit 1 × 1, 6 × 1, 12 × 1 Durchstechflasche/n  
Anstaltspackungen

ERACIN Injektionslösung 50 mg:  
Originalpackungen mit 1 × 1, 6 × 1, 12 × 1 Durchstechflasche/n  
Anstaltspackungen

ERACIN Injektionslösung 200 mg:  
Originalpackung mit 1 × 1 Durchstechflasche  
Anstaltspackungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Die Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel und unverbrauchte Anteile der Durchstechflasche sollten umgehend entsorgt werden.

#### **Intravenöse Verabreichung:**

Es wird empfohlen, ERACIN über den Schlauch einer frei laufenden Kochsalzinfusion zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Intravesikale Anwendung:**

ERACIN sollte vor der Anwendung in sterilem Wasser zur Injektion oder 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung von Zytostatika:

1. Die Zubereitung einer Infusionslösung sollte von entsprechend ausgebildetem Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
2. Die Zubereitung einer Infusionslösung sollte in einem eigens eingerichteten aseptischen Bereich erfolgen.
3. Entsprechende Einmalschutzhandschuhe, Schutzbrille, Kittel und Gesichtsmaske sollten getragen werden.
4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um den versehentlichen Kontakt des Arzneimittels mit den Augen zu verhindern. Im Falle eines Augenkontaktes ist mit großen Mengen von Wasser oder 0,9% Kochsalzlösung zu spülen. Anschließend ist eine ärztliche Untersuchung angeraten.
5. Im Falle von Hautkontakt waschen Sie das betroffene Areal gründlich mit Seife und Wasser oder Natriumbikarbonatlösung. Die Haut sollte jedoch nicht mit einer Bürste geschrubbt werden. Waschen Sie sich nach Entfernung der Handschuhe stets die Hände.
6. Verschüttete oder ausgelaufene Lösung sollte mit Natriumhypochloritlösung (1% freies Chlor) behandelt werden, vorzugsweise durch Einweichen, und anschließend mit Wasser. Alle Reinigungsmaterialien sind, wie unten stehend beschrieben zu entsorgen.
7. Schwangere sollten nicht in der Zytostatikazubereitung eingesetzt werden.
8. Bei der Entsorgung von Materialien (Spritzen, Nadeln etc.), die für die Zubereitung oder Verdünnung von Zytostatika verwendet wurden sollte entsprechende Sorgfalt und Vorsicht walten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Cancernova GmbH  
onkologische Arzneimittel  
Lil-Dagover-Ring 7  
82031 Grünwald



Tel.: 089/64186 - 109  
Fax: 089/64186 - 130

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

ERACIN Injektionslösung 10 mg:  
46396.00.00  
ERACIN Injektionslösung 20 mg:  
46396.01.00  
ERACIN Injektionslösung 50 mg:  
46396.02.00  
ERACIN Injektionslösung 200 mg:  
49331.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

ERACIN Injektionslösung 10 mg/20 mg/  
50 mg:  
16. März 2001/13. August 2012  
ERACIN Injektionslösung 200 mg:  
20. August 2001/13. August 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

09.2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt