



## Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung, 2 mg/ml

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid (2 mg/ml).

1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 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**

- Mammakarzinom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom
- intravesikale Anwendung zur Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) oberflächlicher Harnblasenkarzinome (Ta, T1) nach TUR

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Die Behandlung mit Epirubicin HEXAL sollte nur von Ärzten, die in der Tumorthherapie erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicin HEXAL bei Kindern ist nicht erwiesen.

Konventionelle Dosierung

Intervall-Therapie mit 75-90 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) 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 (60-75 mg/m<sup>2</sup> bzw. 105-120 mg/m<sup>2</sup> bei dosisintensivierten Schemata) oder längere Intervalle zwi-

schen den Behandlungszyklen können notwendig sein bei der Therapie von sehr alten Patienten, bei Patienten mit neoplastischer Knochenmarkinfiltration 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/m<sup>2</sup> KOF

Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Intervall-Therapie mit 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> KOF als Einzeldosis jede dritte Woche.

*Besonderer Hinweis*

Bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion bereits durch vorhergehende Chemotherapie oder Bestrahlung bzw. durch Infiltration von Tumorzellen geschädigt ist, wird eine Dosisreduktion auf 105 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> KOF empfohlen.

Dosisintensivierte Behandlung beim Mammakarzinom (gilt nicht als Standardtherapie)

- zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms:  
135 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> KOF in der Monotherapie bzw.  
120 mg/m<sup>2</sup> KOF in der Kombinationstherapie alle 3-4 Wochen
- zur adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus:  
100-120 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> KOF 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 50 mg HEXAL).

Der Katheter wird mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Wenn eine weitere Verdünnung erforderlich ist, sollte die Epirubicinhydrochlorid-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

Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid überprüft und bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion die Dosis erniedrigt werden.

Empfehlungen für die Dosisverringerng 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.



## Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung

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.

### Art der Anwendung

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

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

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

### Maximale kumulative Gesamtdosis

Die kumulative Maximaldosis (900 mg/m<sup>2</sup> KOF) darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung überschritten 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, subkutan, 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. Venensklerosierungen 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.

### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Epirubicin HEXAL ist eine gebrauchsfertige Lösung und hat einen pH-Wert von 2,5-4,0. Vor Verabreichung soll 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 Natriumbicarbonatlösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

Die Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika des Merkblattes „Zytostatika im Gesundheitsdienst“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### Intravenöse Anwendung

- persistierende Myelosuppression
- schwere Einschränkung der Leberfunktion
- schwere Myokardinsuffizienz
- noch nicht lange zurückliegender Myokardinfarkt
- schwere Arrhythmien

- vorangegangene Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina pectoris
- Kardiomyopathie
- 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
- Schrumpfbilase

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

### 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, Mukositis, Neutropenie, Thrombopenie und generalisierte Infektionen) vorausgehender zytotoxischer Behandlungen erholt haben.

Obwohl die Behandlung mit hochdosiertem Epirubicinhydrochlorid (z. B.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> alle 3-4 Wochen) in der Regel Nebenwirkungen verursacht, die den bei Standarddosen (< 90 mg/m<sup>2</sup> alle 3-4 Wochen) gesehenen ähnlich sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie und 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 spezifi-



sche 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, im Allgemeinen vorübergehend und umkehrbar und kein Grund für einen Abbruch der Epirubicin-Behandlung.

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 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, Pleurerguss 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/m<sup>2</sup> Epirubicinhydrochlorid. 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 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 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<sup>2</sup> Epirubicinhydrochlorid nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie ist verbunden mit einer persistierenden QRS-Niedervoltage, einer Verlängerung des systolischen Zeitintervalls über die normalen Werte hinaus (PEP) sowie mit einer Abnahme der Auswurfraction (LVEF). Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) können auf eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie hindeuten, jedoch ist das EKG keine sensitive oder spezifische Methode, eine durch Anthrazykline bedingte Kardiotoxizität nachzuverfolgen.

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 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 dürfen 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 Halbwertszeit von Trastuzumab etwa 28-38 Tage beträgt, kann Trastuzumab für bis zu 27 Wochen im Kreislauf persistieren, nach dem die Behandlung mit Trastuzumab beendet wurde. Patien-

ten, 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 27 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-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 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 Myelosuppression hervorrufen. Hämatologische Profile, einschließlich 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/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie 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 Kombi-



nation 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).

#### Gastrointestinal

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 sollten Epirubicin nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

#### 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 Produktinformationen), verhindert oder reduziert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Hautareals und Kühlhal-

ten, 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 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 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. 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 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 HEXAL enthält Natrium.

Ein Milliliter Injektionslösung enthält 0,154 mmol (3,54 mg) Natrium. 25 ml Injektionslösung enthalten 3,85 mmol (88,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) 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 liegt bei etwa 28-38 Tagen und es kann bis zu 27 Wochen im Blutkreislauf bleiben. Deswegen sollten Ärzte bis zu 27 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 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 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 die 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 wur-

den, die Auswirkungen auf das Knochenmark haben (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Aminopyrin-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 (900-1.200 mg/m<sup>2</sup>) 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.

Die Kardiotoxizität von Epirubicin wird durch bestimmte radiotherapeutische Behandlungen (Strahlentherapie des mediastinalen Bereichs) erhöht. Epirubicin kann die Wirkung von Bestrahlungen potenzieren.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 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 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 und die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte in Betracht gezogen 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

Epirubicin geht in die Milch von Ratten über. 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.

#### Fertilität

Es gibt keine schlüssigen Informationen darüber, ob Epirubicin die menschliche Fertilität nachteilig 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 Amenorrhö oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

#### 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.

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die 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.

Nebenwirkungen siehe Tabelle auf Seite 6.



Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen
	Nicht bekannt	Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich 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	Thrombopenie
	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, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock (siehe Abschnitt 4.4)
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, Hautausschlag, 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 und Gewebnekrosen nach akzidenteller 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).

**Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)**

Sekundäre akute myeloische Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase bei Patienten, die mit Epirubicin in Kombination mit die DNA schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen behandelt wurden.

den. Diese Leukämien haben eine kurze Latenzzeit (1-3 Jahre).

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Hohe Dosierungen von Epirubicin wurden bei einer großen Anzahl nicht vorbehandelter Patienten mit verschiedenen soli-

den Tumoren sicher verabreicht. Die auftretenden Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen bei Standarddosierungen, mit Ausnahme von reversibler schwerer Neutropenie (< 500 Neutrophile/mm<sup>3</sup> über < 7 Tage), die bei der Mehrzahl der Patienten auftrat. Nur wenige Patienten mussten hospitalisiert werden und be-



nötigten eine supportive Therapie aufgrund schwerer infektiöser Komplikationen bei Hochdosis-Behandlung.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Alopezie, die für gewöhnlich reversibel ist, tritt bei 60-90 % der Patienten auf; bei Männern wird sie von vermindertem Bartwuchs begleitet.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Mukositis kann 5-10 Tage nach Beginn der Behandlung auftreten und umfasst für gewöhnlich Stomatitis mit Bereichen schmerzhafter Erosionen, Ulzeration und Blutungen, vor allem entlang der Zungenseite und der Schleimhaut unterhalb der Zunge. Lokale Schmerzen und Gewebnekrose (infolge einer versehentlichen paravenösen Injektion) können auftreten.

**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 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 (innerhalb von 10-14 Tagen, hauptsächlich Leukopenie und Thrombopenie), toxischen gastrointestinalen Wirkungen (hauptsächlich Mukositis) und akuten kardialen Komplikationen (innerhalb von 24 Stunden). Ein latentes Herzversagen wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre

nach Behandlungsende beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen 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 und verwandte Substanzen, Anthracycline und verwandte Substanzen  
ATC-Code: L01DB03

Epirubicin ist ein 4'-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und G<sub>2</sub>-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese.

Die Interkalation scheint ferner mit dem Topoisomerase-DNA-„cleavable complex“ zu interferieren. Weitere Wirkmechanismen, die diskutiert werden, sind die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung sowie die Chelatbildung mit Metall-Ionen.

Epirubicin ist gegen ein weites Spektrum experimenteller Tumoren wirksam, darunter die Leukämien L1210 und P388, Sarkom SA180 (solide und aszitische Form), Melanom B16, Mammakarzinom, Lewis-Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren, die in athymische Nacktmäuse implantiert wurden, konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom).

Bei intravesikaler Instillation von Epirubicin für die Behandlung von oberflächlichen Harnblasenkarzinomen zeigt sich

vernachlässigbare systemische und geringe lokale Toxizität.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Verteilung**

Nach intravenöser Gabe wird Epirubicin rasch in den meisten Geweben angereichert. Trotz des großen Verteilungsvolumens von Epirubicin zeigen tierexperimentelle Untersuchungen, dass Epirubicin nur in sehr geringem Maß die Blut-Hirn-Schranke überwindet.

Epirubicin unterliegt einer triphasischen Plasma-Clearance charakterisiert durch eine schnelle initiale Verteilungsphase (t<sub>1/2α</sub>: 3,0-4,8 Minuten), gefolgt von einer intermediären Eliminationsphase (t<sub>1/2β</sub>: 1,1-2,6 Stunden) und einer langsamen terminalen Eliminationsphase (t<sub>1/2γ</sub>: 18-45 Stunden).

Das Verteilungsvolumen von Epirubicin V<sub>d</sub> beträgt 32-46 l/kg. Die Plasma-Clearance liegt bei 30-100 l/h.

**Biotransformation/Elimination**

Epirubicin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Ein aktiver Metabolit (Epirubicinol) und 6 inaktive Metaboliten (Epirubicinol-Glukuronid, Epirubicin-Glukuronid sowie 4 Aglykone) konnten identifiziert werden. Epirubicinol weist *in vitro* eine 10-mal geringere zytotoxische Aktivität auf als Epirubicin. Für die anderen Metaboliten konnte keine signifikante Aktivität oder Toxizität nachgewiesen werden.

Etwa 6-7 % einer verabreichten Dosis werden unverändert renal ausgeschieden, weniger als 5 % als Glukuronide und geringere Anteile als Epirubicinol. Nach hepatischer Metabolisierung werden ca. 35 % einer verabreichten Dosis durch biliäre Exkretion eliminiert. Die biliäre und renale Clearance betragen 8-33 bzw. 4-15 Stunden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nach wiederholter Gabe von Epirubicin waren die Zielorgane bei Ratten, Kaninchen und Hunden das hämatolymphatische System, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren, die Leber und die Reproduktionsorgane. Epirubicin war auch kardiotoxisch bei Ratten, 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 Gewebsnekrosen verursacht.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Natriumchlorid
- Salzsäure 10 %
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Wegen chemischer Inkompatibilität sollte Epirubicin HEXAL nicht mit Heparin gemischt werden.

Wenn Epirubicin HEXAL in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen.

Längerer Kontakt des Arzneimittels mit Lösungen mit einem alkalischen pH-Wert (einschließlich Natriumbicarbonat-Lösungen) muss vermieden werden. Dies würde zur Hydrolyse (Abbau) des Wirkstoffs führen. Nur die in Abschnitt 6.3 aufgeführten Lösungen dürfen verwendet werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt 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.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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.

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**  
Durchstechflaschen (Klarglas, Typ I)

Originalpackungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Durchstechflasche/n mit 25 ml Injektionslösung

Originalpackungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Durchstechflasche/n mit 25 ml Injektionslösung plus Blaseninstillationssystem

Originalpackungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Durchstechflasche/n mit 25 ml Injektionslösung 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**

**Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung antineoplastischer Wirkstoffe**

1. Muss eine Infusionslösung zubereitet werden, so muss dies durch speziell ausgebildetes Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
2. Die Zubereitung von Infusionslösungen muss in einem dafür vorgesehenen aseptischen Bereich erfolgen.
3. Angemessene Schutzkleidung (Einmalhandschuhe, Schutzbrille, Kittel und Schutzmaske) muss getragen werden.
4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Kontakt kommt. Sollte dies dennoch geschehen, so ist mit viel Wasser und/oder 0,9%iger Natriumchloridlösung zu spülen, und ein Arzt sollte aufgesucht werden.
5. Sollte das Arzneimittel mit der Haut in Kontakt kommen, so ist der betroffene Bereich sorgfältig mit Wasser und Seife oder mit Natriumbikarbonat-Lösung zu waschen. Jedoch sollte die Haut nicht durch die Verwendung einer Scheuerbürste verletzt werden. Nach dem Ausziehen der Handschuhe immer die Hände waschen.
6. Verschüttetes oder ausgelaufenes Arzneimittel sollte mit verdünnter Natriumhypochlorit-Lösung (1 % verfügbares Chlor), vorzugsweise durch einweichen, und anschließend mit Wasser behandelt werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen wie unten beschrieben entsorgt werden.
7. Schwangere Mitarbeiterinnen dürfen nicht mit der zytotoxischen Zubereitung arbeiten.
8. Bei der Entsorgung von Materialien (Spritzen, Nadeln usw.), die zur Rekon-

stitution 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**

50400.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
20. August 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig