

FACHINFORMATION**BW-picin 2 mg/ml, Injektionslösung****1. Bezeichnung des Arzneimittels**

BW-picin 2 mg/ml, Injektionslösung

Epirubicinhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml / 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml enthält 10 mg / 20 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg Epirubicinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil:

1 ml Lösung enthält 3,54 mg (0,154 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Eine klare rote Lösung.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:

- Mammakarzinom,
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom,
- Magenkarzinom,
- kleinzelliges Lungenkarzinom.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epirubicin ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

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

Intravenöse Verabreichung

Es wird empfohlen, Epirubicinhydrochlorid über den Schlauch einer laufenden intravenösen Natriumchlorid-Infusion zu verabreichen, nachdem die korrekte Lage der Nadel in der Vene überprüft wurde. Besondere Sorgfalt ist erforderlich, um Extravasate zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle eines Extravasats muss die Verabreichung sofort beendet werden.

Dosierung

Um eine kardiale Toxizität zu vermeiden, sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900 – 1000 mg/m² Epirubicinhydrochlorid nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Standarddosierung

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

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

Hochdosis-Behandlung

Epirubicinhydrochlorid als Monotherapie in der Hochdosisbehandlung von Lungenkrebs sollte nach den folgenden Therapieschemata verabreicht werden:

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

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

Mammakarzinom

Für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom in frühem Erkrankungsstadium mit positivem Lymphknoten-Befall werden Epirubicinhydrochlorid-Dosierungen zwischen 100 mg/m² (als Einzeldosis an Tag 1) und 120 mg/m² (verteilt auf zwei Dosen an Tag 1 und Tag 8) alle 3 - 4 Wochen in Kombination mit intravenöser Gabe von Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil sowie oraler Gabe von Tamoxifen empfohlen.

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

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

Krebsindikation	Epirubicinhydrochlorid-Dosierung (mg/m ²) ^a	
	Monotherapie	Kombinationstherapie
fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	60 – 90	50 – 100
Magenkarzinom	60 – 90	50
kleinzelliges Lungenkarzinom	120	120
Harnblasenkrebs	Intravesikale Verabreichung von 50 mg/50 ml oder 80 mg/50 ml (Carcinoma in situ) Prophylaxe: 50 mg/50 ml einmal wöchentlich über 4 Wochen, dann einmal monatlich über 11 Monate	

^a Die Dosierungen werden normalerweise an Tag 1, oder an Tag 1, 2 und 3 in 21-Tage-Intervallen verabreicht.

Kombinationstherapie

Wird Epirubicinhydrochlorid in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet, muss die Dosierung entsprechend reduziert werden. Die üblicherweise verwendeten Dosierungen sind in der oben stehenden Tabelle dargestellt.

Leberinsuffizienz

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

Serumbilirubin	SGOT	Dosisreduktion
1,4 – 3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4-facher oberer Normwert	75 %

Niereninsuffizienz

In Anbetracht der Tatsache, dass nur ein geringer Teil von Epirubicinhydrochlorid renal ausgeschieden wird, scheint bei mäßig ausgeprägter Niereninsuffizienz keine Dosisreduktion erforderlich zu sein. Jedoch kann eine Dosisanpassung bei Patienten mit einem Serumkreatininwert von > 5 mg/dl erforderlich sein.

Intravesikale Verabreichung

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

Für die Behandlung von oberflächlichem Blasenkrebs wird das folgende Therapieschema unter Verwendung der unten stehenden Verdünnungstabelle empfohlen:

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

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

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

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

VERDÜNNUNGSTABELLE FÜR LÖSUNGEN ZUR BLASENINSTILLATION

Erforderliche Epirubicin-hydrochlorid-Dosis	Volumen der 2 mg/ml Epirubicin-hydrochlorid-Injektion	Volumen des Lösungsmittels (Wasser für Injektionszwecke oder 0,9 %ige sterile Natriumchloridlösung)	Gesamtvolumen für die Blaseninstillation
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

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

4.3 Gegenanzeigen

Epirubicinhydrochlorid darf nicht angewendet werden:

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

Kontraindikationen bei intravenöser Verabreichung:

- persistierende Knochenmarkdepression
- schwere Leberfunktionsstörung
- Myokardschaden
- akuter Myokardinfarkt
- schweren Arrhythmien
- vorangegangene Behandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthrazendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina Pectoris

Kontraindikationen bei intravesikaler Verabreichung:

- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- invasive die Blase penetrierenden Tumoren
- Probleme bei der Katheterisierung

4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Allgemein

Epirubicinhydrochlorid darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arztes eingesetzt werden.

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

Während eine Behandlung mit hohen Epirubicinhydrochlorid-Dosen (z. B. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen) im Allgemeinen Nebenwirkungen verursacht, die denen bei Standarddosen ($< 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen) gleichen, kann die Schwere einer Neutropenie und Stomatitis oder Mukositis verstärkt sein. Die Behandlung mit hohen Epirubicinhydrochlorid-Dosen erfordert daher eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich klinischer Komplikationen aufgrund einer profunden Knochenmarkdepression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Anthrazyklinbehandlung, die in frühen (d.h. akuten) oder späten (d.h. verzögerten) Fällen auftreten kann.

Frühe (d.h. akute) Fälle: Eine frühe Kardiotoxizität von Epirubicinhydrochlorid äußert sich hauptsächlich in einer Sinustachykardie und/oder Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen, wie nicht spezifische Veränderungen der ST-Strecke. Tachyarrhythmien einschließlich vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie, sowie atrioventrikulärem Block und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet. Diese Auswirkungen führen nicht notwendigerweise zur Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität, sind selten von klinischer Relevanz und erfordern im Allgemeinen keinen Abbruch der Behandlung.

Späte (d.h. verzögerte) Fälle: Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich normalerweise spät während des Behandlungszyklus mit Epirubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Behandlungsende, spätere Ereignisse (mehrere Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung) wurden jedoch ebenfalls berichtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödeme, lageabhängige Ödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Eine lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative Dosis-limitierende Toxizität des Wirkstoffs.

Das Risiko für die Entwicklung einer irreversiblen kongestiven Herzinsuffizienz erhöht sich schnell mit ansteigenden kumulativen Dosen von mehr als 900 mg/m² Epirubicinhydrochlorid.

Diese kumulativen Dosen sollten nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bevor die Patienten einer Behandlung mit Epirubicin unterzogen werden, sollte die Herzfunktion beurteilt und während der gesamten Therapie überwacht werden, um das Risiko für das Auftreten einer schweren Beeinträchtigung der Herzfunktion zu minimieren.

Das Risiko kann durch regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) während des Behandlungsverlaufs und sofortiges Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionsstörung verringert werden. Die bevorzugten quantitativen Methoden zur wiederholten Beurteilung der Herzfunktion (Bewertung der LVEF) sind eine 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.

Angesichts des Kardiomyopathierisikos sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m² Epirubicinhydrochlorid 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 Anthrazendionbehandlung, die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die die kardiale Kontraktionsfähigkeit supprimieren können, oder kardiotoxische Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab) ein (siehe Abschnitt 4.5), mit erhöhtem Risiko für ältere Patienten.

Herzinsuffizienz (Klasse II-IV nach New York Heart Association [NYHA]) wurde bei Patienten beobachtet, die eine Trastuzumab-Behandlung alleine oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhalten haben. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und zum Tode führen. Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten nicht gleichzeitig in Kombination angewendet werden, es sei denn, dies geschieht im Rahmen gut kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion. Patienten, die bereits vorher Anthrazykline erhalten hatten, unterliegen durch eine Trastuzumab-Behandlung ebenfalls dem Risiko einer Kardiotoxizität, wobei das Risiko geringer ist als bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab etwa 28-38 Tage beträgt, kann Trastuzumab bis zu 27 Wochen nach Absetzen im Blutkreislauf verbleiben. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach Ende der Trastuzumab-Behandlung erhalten, unterliegen möglicherweise einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität. Der Arzt sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 27 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung vermeiden. Wenn Anthrazykline wie Epirubicin

angewendet werden, muss die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Sollte während der Trastuzumab-Therapie nach einer Epirubicin-Behandlung eine symptomatische Herzinsuffizienz auftreten, sollte diese mit den Standardarzneimitteln für diesen Zweck behandelt werden.

Die Überwachung der Herzfunktion muss insbesondere bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, und denen mit hohen Risikofaktoren besonders genau erfolgen. Die Kardiotoxizität von Epirubicin kann jedoch auch bereits bei niedrigeren kumulativen Dosen in Erscheinung treten, ungeachtet dessen, ob kardiale Risikofaktoren bestehen oder nicht.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen additiv ist.

Hämatotoxizität

Wie andere Zytostatika kann Epirubicin eine Knochenmarkdepression hervorrufen. Vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin sollten die hämatologischen Profile beurteilt werden, einschließlich weißes Differenzialblutbild (Leukozyten). Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorherrschende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicin und ist die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels.

Leukopenie und Neutropenie sind im Allgemeinen schwerer bei Hochdosischemata, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen Tag 10 und Tag 14 nach Verabreichung des Arzneimittels erreicht wird. Dies ist normalerweise vorübergehend, wobei die Anzahl der Leukozyten/Neutrophilen in den meisten Fällen bis Tag 21 auf Normalwerte zurückgeht. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen schwerer Myelosuppression schließen Fieber, Infektion, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Blutungen, Gewebshypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Bei mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelten Patienten wurde eine sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Eine sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn derartige Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Stoffen oder in Kombination mit einer Bestrahlungsbehandlung verabreicht werden, wenn die Patienten zuvor intensiv mit Zytostatika vorbehandelt oder die Anthrazyklin-Dosen erhöht wurden. Diese Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin ist emetogen. Mukositis/Stomatitis treten im Allgemeinen bald nach der Verabreichung auf und können sich, wenn sie schwer sind, innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulzera entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von diesen Nebenwirkungen bis zur dritten Therapiewoche.

Leberfunktion

Der hauptsächliche Eliminationsweg von Epirubicin ist über das hepatobiliäre System. Vor Beginn und während der Behandlung mit Epirubicin sollten die Gesamtbilirubin- und AST-Spiegel im Serum untersucht werden. Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST können eine verlangsamte Arzneimittel-Clearance mit einem Anstieg der Gesamtoxizität haben. Bei diesen Patienten werden niedrigere Dosen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Epirubicin behandelt werden (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 notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Injektion in enge Gefäße oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene können zu einer Phlebosklerose führen. Das Befolgen der empfohlenen Verabreichungsprozedur kann das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Die Extravasation von Epirubicin aus der Vene während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebsschädigungen (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose hervorrufen. Sollten während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin Anzeichen oder Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Arzneimittelinfusion sofort abgebrochen werden. Die Nebenwirkungen der Extravasation von Anthrazyklinen können durch den sofortigen Beginn einer spezifischen Behandlung z. B. Dexrazoxan (siehe entsprechende Produktinformationstexte für die Anwendung) verhindert oder reduziert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Bereichs und durch Verwendung von Hyaluronsäure und DMSO 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. Nötigenfalls sollte ein plastischer Chirurg hinsichtlich einer möglichen Exzision konsultiert werden.

Sonstiges

Wie bei anderen Zytostatika wurde bei Anwendung von Epirubicin über koinzidentielle Fälle von Thrombophlebitis und thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Lungenembolien (in einigen Fällen tödlich), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

Epirubicin kann aufgrund des starken Purinkatabolismus, den ein schneller Arzneimittel-induzierter 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. Hydratation, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können potenzielle Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsupprimierende Effekte/erhöhte Infektanfälligkeit

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei durch Chemotherapie, einschließlich Epirubicin, immunsupprimierten Patienten kann 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. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Wirkung derartiger Impfstoffe kann jedoch herabgesetzt sein.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, müssen wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Patienten mit Kinderwunsch sollten nach Beendigung der Therapie dazu angehalten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, falls dies angebracht und möglich ist.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Art der Anwendung

Intravesikale Verabreichung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt. Additive Toxizität kann insbesondere hinsichtlich Knochenmark und Blut sowie gastrointestinaler Effekte auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Epirubicin mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln sowie die gleichzeitige Anwendung anderer herzwirksamer Stoffe (z.B. Kalziumkanalblocker) erfordert während der Behandlung eine Überwachung der Herzfunktion.

Epirubicin wird maßgeblich über die Leber verstoffwechselt. Jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann die Metabolisierung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin und damit auch seine Wirksamkeit und/oder Toxizität beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, dürfen nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die nach einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen, insbesondere solchen mit langer Halbwertszeit, wie z.B. Trastuzumab, Anthrazykline erhalten, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität haben. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28-38 Tage und es kann bis zu 27 Wochen im Kreislauf vorhanden bleiben. Ärzte sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 27 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung vermeiden. Wird vor Ablauf 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.

Arzneimittelwechselwirkungen mit Epirubicin wurden mit Cimetidin, Dexverapamil, Dexrazoxan, Docetaxel, Interferon α_{2b} , Paclitaxel und Chinin beobachtet.

Cimetidin erhöhte die AUC von Epirubicin um 50 % und sollte während der Behandlung mit Epirubicin abgesetzt werden.

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

Vorhergehende Verabreichung von höheren Dexrazoxan-Dosierungen (900 mg/m² und 1200 mg/m²) kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und zu einer Verringerung der AUC führen. Eine verstärkte Knochenmarkdepression kann bei Patienten auftreten, die eine Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Dexrazoxan erhalten.

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

Die gleichzeitige Gabe von Interferon α_{2b} kann eine Verringerung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Gesamtclearance von Epirubicin hervorrufen.

Paclitaxel kann, wenn es vor Epirubicin gegeben wird, erhöhte Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten hervorrufen, wobei jedoch letztere weder toxisch noch aktiv sind. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel und Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. Diese Kombination kann verwendet werden, wenn die beiden Wirkstoffe zeitversetzt verabreicht werden. Die Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte mit einem mindestens 24-stündigen Abstand zwischen den beiden Substanzen erfolgen.

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

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

Bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) behandelt wurden oder die gleichzeitig oder früher eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten haben (oder zuvor erhalten hatten), kann sich das potenzielle Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen.

Bei der Kombination von Epirubicin und monoklonalen Antikörpern wie Trastuzumab kann das Risiko einer Herzfunktionstörung erhöht sein.

Wird Epirubicin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht, die zu einem Herzinfarkt führen können (z. B. Kalziumkanalblocker), muss die Herzfunktion während der gesamten Therapie überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten 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. Männern, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen. Eine Epirubicin-Behandlung kann zu Amenorrhoe oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung nicht schwanger zu werden und eine effektive kontrazeptive Methode anzuwenden.

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

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

Stillzeit

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

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

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

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 bei der Behandlung mit Epirubicin mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 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 Knochenmarkdepression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie, Infektionen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und Infestationen	Häufig	Infektionen
	Nicht bekannt	Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie)
	Gelegentlich	Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Hämorrhagie und Gewebshypoxie als Folge von Myelosuppression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaxis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie, Dehydratation
	Selten	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Selten	Schwindel
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Konjunktivitis, Keratitis
Herzerkrankungen	Selten	Kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie),

		ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
	Gelegentlich	Phlebitis, Thrombophlebitis
	Nicht bekannt	Schock, Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mukositis, Ösophagitis, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit
	Nicht bekannt	Mundschleimhauterosionen, Ulzerationen und Schmerzen im Mund, brennendes Gefühl auf der Schleimhaut, Blutungen im Mund, Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie
	Selten	Urtikaria
	Nicht bekannt	Lokale Toxizität, Ausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Erythem, Flush, Haut- und Nagelhyperpigmentierung, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut (Radiation Recall-Reaktion)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Rotfärbung des Urins für 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Amenorrhoe, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Infusionsstelle
	Selten	Unwohlsein, Asthenie, Fieber, Schüttelfrost
	Nicht bekannt	Phlebosklerose, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis, Gewebsnekrose 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 hämorrhagisch, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)

Intravesikale Verabreichung:

Da nach intravesikaler Instillation nur eine geringe Menge des aktiven Bestandteils resorbiert 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit Epirubicin verursacht eine schwere Knochenmarkdepression (vor allem Leukopenie und Thrombozytopenie), toxische gastrointestinale Wirkungen (vor allem Mukositis) und akute kardiale Komplikationen. Ein latentes Herzversagen wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden. Bei Anzeichen einer Herzinsuffizienz sollten die Patienten gemäß den konventionellen Leitlinien behandelt werden.

Behandlung: symptomatisch. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastischer Wirkstoff,
ATC-Code: L01DB03

Epirubicin ist ein zytotoxisch wirksames Antibiotikum aus der Gruppe der Anthrazykline.

Der Wirkmechanismus von Epirubicin hängt mit dessen Fähigkeit zusammen, sich an DNA zu binden. Studien mit Zellkulturen zeigten ein rasches Eindringen in die Zellen, Lokalisierung im Zellkern sowie Hemmung der Nucleinsäuresynthese und der Mitose. Epirubicin erwies sich bei einem weiten Spektrum experimenteller Tumoren als wirksam, darunter die L1210- und P388-Leukämien, Sarkom SA180 (solide und aszitische Formen), Melanom B16, Mammakarzinom, Lewis-Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren, die in athymische Nacktmäuse implantiert wurden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom), konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion nehmen die Plasmaspiegel nach der intravenösen Injektion von 60 - 150 mg/m² des Arzneimittels triexponentiell ab, mit einer sehr schnellen initialen Phase und einer langsamen terminalen Phase mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. In diesem Dosispektrum liegt sowohl im Hinblick auf die Plasmaclearance als auch auf den Abbauweg eine lineare Pharmakokinetik vor. Zwischen 60 und 120 mg/m² besteht eine weitgehend lineare Pharmakokinetik, 150 mg/m² liegen an der Grenze der Dosislinearität. Als Hauptmetaboliten wurden Epirubicinol (13-OH-Epirubicin) und Glucuronide von Epirubicin und Epirubicinol identifiziert.

In pharmakokinetischen Untersuchungen an Patienten mit Carcinoma in situ der Blase waren die Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravesikaler Instillation typischerweise niedrig (< 10 ng/ml). Eine signifikante systemische Resorption

ist deshalb nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blasenschleimhaut (z. B. Tumor, Zystitis, Operationen) ist eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

Die 4'-O-Glukuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und mag die schnellere Elimination von Epirubicin und seine geringere Toxizität erklären. Die Plasmaspiegel des Hauptmetaboliten, des 13-OH-Derivats (Epirubicinol), sind durchweg niedriger und verlaufen nahezu parallel zu denen des unveränderten Wirkstoffs.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Hohe Plasmaclearancewerte (0,9 l/min) deuten darauf hin, dass die langsame Ausscheidung auf eine ausgeprägte Umverteilung ins Gewebe zurückzuführen ist. Etwa 9-10 % der verabreichten Dosis werden im Verlauf von 48 Stunden über die Harnwege ausgeschieden.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Gallenblase eliminiert. Ca. 40 % der verabreichten Dosis werden in der 72-h-Galle nachgewiesen. Der Wirkstoff passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter Gabe von Epirubicin waren die Zielorgane bei Ratten, Kaninchen und Hunden das blutbildende System, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren, die Leber und die Reproduktionsorgane. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden erwies sich Epirubicin auch als kardiotoxisch.

Wie andere Anthrazykline zeigte sich Epirubicin bei Ratten als mutagen, genotoxisch und karzinogen. Embryotoxizität wurde bei Ratten in klinisch relevanten Dosierungen beobachtet.

Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Missbildungen beobachtet. Epirubicin muss jedoch wie andere Anthrazykline und zytotoxische Wirkstoffe als potenziell teratogen angesehen werden.

Eine lokale Toleranzstudie mit Ratten und Mäusen zeigte, dass Extravasate von Epirubicin Gewebsnekrosen verursachen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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 Lösungsmittel dürfen verwendet werden.

Über eine physikalische Inkompatibilität des Arzneimittels mit Heparin wurde berichtet.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung:

BW-picin kann unter aseptischen Bedingungen mit 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 48 Stunden nachgewiesen, sofern die Lösung bei 25°C und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung jedoch sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 - 8°C betragen, es sei denn, die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C).

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

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflaschen aus Glas (Typ I, Ph. Eur.) mit flourpolymerbeschichtetem Chlorobutyl-Gummistopfen, die 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml oder 100 ml Epirubicinhydrochlorid-Lösung in einer Konzentration von 2 mg/ml enthalten.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

BW-picin kann mit 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Zu Angaben zur Stabilität der Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.3.

Die Injektionslösung enthält keine Konservierungsstoffe. Nicht verbrauchte Mengen sind sofort und entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

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 Rekonstitution und/oder Verdünnung von zytotoxischen Arzneimitteln verwendet wurden, ist Vorsicht geboten, und angemessene Vorsichtsmaßnahmen müssen getroffen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfälle müssen gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

BHARDWAJ PHARMA GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland
Tel: 04102 695490
Fax: 04102 2185194
E-Mail: info@bhardwaj-pharma.de

8. Zulassungsnummer

80447.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Mai 2010
Verlängerung der Zulassung: 27. Oktober 2014

10. Stand der Information

Januar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig