

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epi-onkavis 2 mg/ml Injektionslösung

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.

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,
- 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 AnwendungDosierung

Epirubicinhydrochlorid ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicinhydrochlorid bei Kindern ist nicht erwiesen.

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 der Knochenmarksfunktion des Patienten sollte diese Dosierung alle 21 Tage intervallartig wiederholt werden.

Krebsindikation	Epirubicinhydrochlorid-Dosierung (mg/m ²) ^a	
	Monotherapie	Kombinationstherapie
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.

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 Epirubicinhydrochlorid an Tag 1, alle 3 Wochen.

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

Mammakarzinom

Für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Mammakarzinom in frühem Erkrankungsstadium mit positivem Lymphknoten-Befall werden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid 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 Patienten 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:

Siehe Tabelle oben

Kombinationstherapie

Wird Epirubicinhydrochlorid in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet, muss die Dosierung entspre-

chend 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:

Siehe Tabelle unten

Niereninsuffizienz

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

Intravesikale Verabreichung

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

Für die Behandlung von oberflächlichem Blasenkrebs wird das folgende Therapie-schemata unter Verwendung der auf Seite 2 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).

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

Epi-onkavis 2 mg/ml Injektionslösung

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.

Siehe nebenstehende Tabelle

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Intravenöse Anwendung:

- persistierende Myelosuppression,
- stark eingeschränkte Leberfunktion,
- schwere Herzinsuffizienz,
- kürzlich erlittener Myokardinfarkt,
- schwere Arrhythmien,
- vorhergehende Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthrazykline und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4),
- Patienten mit akuten systemischen Infektionen,
- instabile Angina pectoris,
- Myokardiopathie,
- akute entzündliche Herzerkrankungen.

Intravesikale Anwendung:

- Harnwegsinfektionen,
- invasive Tumoren, die in die Blasenwand eingedrungen sind,
- Probleme bei der Katheterisierung,
- Blasenentzündung,
- Hämaturie,
- Schrumpfbilase,
- große Restharmengen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Epirubicinhydrochlorid darf nur unter Aufsicht qualifizierter Ärzte, die in der Anwendung zytotoxischer Therapien erfahren sind, verabreicht werden.

Die Patienten sollten sich vor Beginn der Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid von akuten Toxizitäten (wie Stomatitis, Mukositis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) einer vorausgehenden zytotoxischen Behandlung erholt haben.

Obwohl die Behandlung mit hohen Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid (z. B. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen) unerwünschte Ereignisse verursacht, die denen unter Standarddosierungen ($< 90 \text{ mg/m}^2$ alle 3 bis 4 Wochen) gesehenen vergleichbar sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie und Stomatitis/Mukositis erhöht sein. Die Behandlung mit hohen Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid erfordert besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher kli-

Verdünnungstabelle für Lösungen zur Blaseninstillation

Erforderliche Epirubicinhydrochlorid-Dosis	Volumen der 2 mg/ml Epirubicinhydrochlorid-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

nischer Komplikationen infolge einer ausgeprägten Myelosuppression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Anthrazyklin-Behandlung, das sich durch früh (d. h. akute) oder spät auftretende (d. h. verzögerte) Nebenwirkungen äußern kann.

Früh auftretende (d. h. akute) Nebenwirkungen

Früh auftretende Kardiotoxizität von Epirubicinhydrochlorid besteht vorwiegend aus einer Sinustachykardie und/oder Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG) wie unspezifische ST-T-Wellenveränderungen. Tachyarrhythmien einschließlich ventrikulärer Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykardie sowie atrioventrikulärer Block und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet. Diese Wirkungen sagen gewöhnlich nichts über eine spätere Entwicklung verzögerter Kardiotoxizität aus, sind selten von klinischer Bedeutung, im Allgemeinen vorübergehend und umkehrbar und kein Grund für einen Abbruch der Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid.

Spät auftretende (d. h. verzögerte) Nebenwirkungen

Verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich normalerweise im späteren Verlauf einer Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Ende der Behandlung, jedoch wurde auch über später auftretende Nebenwirkungen (mehrere Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung) berichtet. Verzögert auftretende Kardiomyopathie äußert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, lageabhängige Ödeme, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels.

Das Risiko, eine kongestive Herzinsuffizienz zu entwickeln, steigt mit steigenden kumulativen Epirubicinhydrochlorid-Gesamtdosen von mehr als 900 mg/m^2 rasch an. Diese kumulative Dosis sollte nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Überwachung der Herzfunktion

Die Herzfunktion sollte beurteilt werden, bevor sich die Patienten einer Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid unterziehen, und muss, um das Risiko zu verringern, eine schwere kardiale Beeinträchtigung zu er-

leiden, während der gesamten Behandlung überwacht werden.

Das Risiko kann durch eine regelmäßige Überwachung der LVEF im Verlauf der Behandlung und ein sofortiges Absetzen von Epirubicinhydrochlorid beim ersten Anzeichen einer beeinträchtigten Funktion verringert werden. Die geeigneten quantitativen Methoden für die wiederholte Beurteilung der Herzfunktion (Bestimmung der LVEF) schließen die Multigate Radionuklidangiographie (MUGA) oder die Echokardiographie (ECHO) ein. Vor Beginn der Behandlung wird eine kardiale Beurteilung mittels EKG und entweder MUGA oder ECHO empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Kardiotoxizität. Insbesondere bei höheren, kumulativen Anthrazyklin-Dosen sollten wiederholte MUGA- oder ECHO-Bestimmungen der LVEF durchgeführt werden. Die zur Beurteilung verwendete Methode sollte bei allen Verlaufskontrollen gleich bleiben.

In Anbetracht des Risikos einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Epirubicinhydrochlorid-Dosis von 900 mg/m^2 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 Auswurfleistung (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 kardiale Toxizität schließen eine aktive oder latente Herz-Kreislaufkrankung, vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich, vorhergehende Behandlung mit anderen Anthrazykline oder Anthracendionen sowie die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel mit der Fähigkeit, die kardiale Kontraktilität zu unterdrücken oder kardiotoxische Arzneimittel (z. B. Trastuzumab) ein (siehe Abschnitt 4.5). Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko.

Die Herzfunktion muss besonders streng bei Patienten überwacht werden, die hohe kumulative Dosen erhalten sowie bei denjenigen mit Risikofaktoren. Jedoch kann Kardiotoxizität durch Epirubicinhydrochlorid auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob Risikofaktoren vorhanden sind.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicinhydrochlorid und anderen Anthrazykline oder Anthracendionen additiv ist.

Kardiale Toxizität in Verbindung mit Trastuzumab

Bei Patienten, die Trastuzumab alleine oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicinhydrochlorid erhielten, wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse II–IV) beobachtet. Diese kann mäßig bis schwer ausgeprägt sein und wurde mit Todesfällen in Verbindung gebracht.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicinhydrochlorid dürfen derzeit nur im Rahmen streng kontrollierter klinischer Studien mit kardiologischer Überwachung kombiniert werden. Für mit Anthrazyklinen vorbehandelte Patienten besteht bei einer Trastuzumab-Behandlung das Risiko einer Kardiotoxizität, auch wenn das Risiko geringer ist als bei einer gleichzeitigen Anwendung von Anthrazyklinen und Trastuzumab.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab ca. 28 bis 38 Tage beträgt, kann die Substanz noch bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen im Blut des Patienten zirkulieren. Patienten, die nach einer Behandlung mit Trastuzumab Anthrazykline wie Epirubicinhydrochlorid erhalten, können ebenfalls einem erhöhten Kardiotoxizitätsrisiko ausgesetzt sein. Wenn möglich, sollten Ärzte eine Behandlung mit Anthrazyklinen bis zu 27 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Trastuzumab vermeiden. Sollten Anthrazykline wie Epirubicinhydrochlorid angewendet werden, muss die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Falls sich während einer Trastuzumab-Behandlung im Anschluss an eine Epirubicinhydrochlorid-Behandlung eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelt, sollte diese mit den üblichen Maßnahmen behandelt werden.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Wirkstoffe kann Epirubicinhydrochlorid Myelosuppression verursachen. Vor jedem Behandlungszyklus und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicinhydrochlorid sollten die hämatologischen Profile beurteilt werden, einschließlich Differenzialblutbild der weißen Blutzellen (WBC). Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorherrschende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicinhydrochlorid und ist die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind im Allgemeinen schwerer bei Hochdosis-schemata, 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 WBC/Neutrophilen in den meisten Fällen bis Tag 21 auf normale Werte zurückgeht. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen schwerer Myelosuppression schließen Fieber, Infektion, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Blutungen, Gewebhypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Epirubicinhydrochlorid, behandelt wurden, wurde über sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Sekundäre Leukämie tritt häufiger

auf, wenn solche Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen in Kombination mit einer Strahlentherapie gegeben werden, wenn Patienten mit zytotoxischen Arzneimitteln stark vorbehandelt waren oder wenn die Dosierung der Anthrazykline gesteigert wurde. Diese Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinal

Epirubicinhydrochlorid ist emetogen. Mukositis/Stomatitis tritt im Allgemeinen kurz nach Verabreichung des Arzneimittels auf und kann sich, wenn sie schwer ist, innerhalb weniger Tage zu Schleimhautulzera entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur dritten Behandlungswoche.

Leberfunktion

Der hauptsächliche Eliminationsweg von Epirubicinhydrochlorid ist das hepatobiliäre System. Vor Beginn und während der Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid 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 stark eingeschränkter Leberfunktion sollten kein Epirubicinhydrochlorid 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 notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

Eine Phlebosklerose kann aus einer Injektion in eine kleine Vene oder wiederholten Injektionen in dieselbe Vene resultieren. Das Befolgen der empfohlenen Verabreichungsprozedur kann das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicinhydrochlorid während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwerwiegende Gewebeschädigungen (Bläschenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Sollten während der intravenösen Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid Anzeichen oder Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion des Arzneimittels sofort abgebrochen werden. Die unerwünschten Folgen einer Extravasation von Anthrazyklinen können durch die umgehende Einleitung einer gezielten Behandlung mit z. B. Dexrazoxan (zur Anwendung siehe jeweilige Produktinformation) verhindert oder verringert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Abkühlen des Bereichs und Kühlhalten sowie Anwendung von Hyaluronsäure und DMSO gelindert werden. Der Patient sollte während des Zeitabschnitts engmaschig überwacht werden, da eine Nekrose auch nach mehreren Wochen auftreten kann. Wenn eine Extravasation auftritt, sollte im Hinblick auf eine mögliche Exzision

ein plastischer Chirurg hinzugezogen werden.

Sonstiges

Wie bei anderen zytotoxischen Wirkstoffen wurde gleichzeitig mit der Anwendung von Epirubicinhydrochlorid über Thrombophlebitis und thromboembolische Phänomene, einschließlich Lungenembolie (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf), berichtet.

Tumor-Lyse-Syndrom

Epirubicinhydrochlorid kann infolge des extensiven Purinkatabolismus, der mit der raschen, arzneimittelinduzierten Lyse neoplastischer Zellen einhergeht (Tumor-Lyse-Syndrom), eine Hyperurikämie verursachen. Nach der ersten Behandlung sollten die Harnsäurespiegel, Kalium, Kalziumphosphat und Kreatinin im Blut beurteilt werden. Hydratation, Alkalisierung des Urins und eine Prophylaxe mit Allopurinol, um eine Hyperurikämie zu vermeiden, können mögliche Komplikationen eines Tumor-Lyse-Syndroms minimieren.

Immunsupprimierende Wirkungen / Erhöhte Infektionsanfälligkeit

Auf die Verabreichung von Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten, die bereits durch chemotherapeutische Wirkstoffe, einschließlich Epirubicinhydrochlorid, immungeschwächt sind, verzichtet werden, da dies zu schweren oder tödlich verlaufenden Infektionen führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Totimpfstoffe bzw. inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.

Geschlechtsorgane

Epirubicinhydrochlorid kann genotoxisch sein. Männer und Frauen, die mit Epirubicinhydrochlorid behandelt werden, sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patienten, die nach Abschluss der Behandlung einen Kinderwunsch haben, sollte geraten werden, genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, falls erforderlich und möglich.

Zusätzliche Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Anwendung**Intravesikale Anwendung**

Die Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid kann zu Symptomen einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenverengung führen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Probleme bei der Katheterisierung (z. B. urethrale Obstruktion aufgrund massiver Blasen Tumore) zu richten.

Sonstiges

Epi-onkovic enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche mit 5 ml Inhalt.

Epi-onkovic enthält 35,4 mg / 88,5 mg / 177 mg / 354 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml Inhalt, entsprechend 1,8 % / 4,4 % / 8,9 % / 17,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Epi-onkovic 2 mg/ml Injektionslösung

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet. Additive Toxizität kann auftreten, insbesondere hinsichtlich Wirkungen auf das Knochenmark sowie hämatologischer und gastrointestinaler Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die gleichzeitig andere kardiotoxische Arzneimittel (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) oder die gleichzeitig (oder zuvor) eine Strahlentherapie des mediastinalen Bereichs erhalten haben, kann sich das potenzielle Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen. Sowohl die Anwendung von Epirubicin als Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln als auch die gleichzeitige Anwendung anderer kardiotoxischer Substanzen (z. B. Kalziumkanalblocker) erfordert eine Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Behandlung.

Epirubicin wird extensiv über die Leber metabolisiert. Durch gleichzeitige Behandlungen verursachte Veränderungen der Leberfunktion können den Metabolismus, die Pharmakokinetik, die therapeutische Wirksamkeit und/oder Toxizität von Epirubicin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die Anthrazykline erhalten, nachdem eine Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen, insbesondere solche mit langen Halbwertszeiten wie Trastuzumab, beendet wurde, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Kardiotoxizität zu entwickeln. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28 bis 38 Tage und es kann bis zu 27 Wochen im Blutkreislauf verbleiben. Daher sollten Ärzte möglichst bis zu 27 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit Trastuzumab eine anthrazyklinbasierte Behandlung vermeiden. Werden Anthrazykline vor Ablauf dieser Frist angewendet, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoff ist bei Patienten, die Epirubicin erhalten, zu vermeiden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.

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

Paclitaxel kann, wenn es vor Epirubicin gegeben wird, zu erhöhten Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten führen, wobei letztere jedoch weder toxisch noch aktiv sind. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusst die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde.

Diese Kombination kann angewendet werden, wenn eine zeitlich versetzte Verabreichung der beiden Wirkstoffe erfolgt. Die

Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte mit einem Intervall von mindestens 24 Stunden zwischen den 2 Wirkstoffen durchgeführt werden.

Eine Studie zeigte, dass Docetaxel die Plasmakonzentrationen von Epirubicin-Metaboliten erhöhen kann, wenn es unmittelbar nach Epirubicin verabreicht wird.

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

Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut in die Gewebe beschleunigen und einen Einfluss auf die Aufnahme von Epirubicin in die roten Blutkörperchen haben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon α_{2b} kann eine Verminderung der terminalen Eliminationshalbwertszeit und der Gesamtclearance von Epirubicin verursachen.

Wenn Patienten zuvor mit Medikamenten behandelt wurden, die die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten.

Bei Patienten, die Anthrazykline und Dexrazoxane in Kombination erhalten, kann eine verstärkte Myelosuppression auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Siehe auch Abschnitt 5.3.

Wie die meisten anderen antineoplastischen Wirkstoffe zeigte auch Epirubicin in Tierversuchen mutagene und karzinogene Eigenschaften. Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten auf das potenzielle Risiko von nachteiligen Wirkungen auf die Fortpflanzung hingewiesen werden und sollten während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin den Fötus schädigen kann, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung nicht schwanger zu werden. Weiterhin sollten sie umfassend über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden, und die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte in Betracht gezogen werden, falls eine Patientin während der Behandlung mit Epirubicin schwanger wird. Die chemotherapeutische Behandlung von Krebs mit Epirubicin sollte nicht bei Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden könnten, angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter ist größer als die möglichen Risiken für den Fötus. Es wurden keine Untersuchungen mit Schwangeren durchgeführt.

Stillzeit

Epirubicin geht in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch ausgeschieden werden und aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Epirubicin, sollte vor der Anwendung dieses Arzneimittels abgestellt werden.

Fertilität

Epirubicin kann bei menschlichen Spermien zu chromosomalen Schäden führen. Männlichen Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor einer Behandlung aufgrund der Möglichkeit einer Infertilität durch die Behandlung mit Epirubicin hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

Epirubicin kann bei prämenopausalen Frauen eine Amenorrhö oder vorzeitige Menopause verursachen.

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

Die Auswirkungen von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit wurden nicht systematisch ausgewertet.

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 folgenden Häufigkeiten des Auftretens beobachtet und berichtet:

Sehr häufig	(\geq 1/10)
Häufig	(\geq 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(\geq 1/1.000 bis < 100)
Selten	(\geq 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 können erwarten, dass Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Appetitlosigkeit, Alopezie und Infektionen.

Siehe Tabelle auf Seite 5

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 DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen behandelt wurden.

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 soliden Tumoren sicher verabreicht. Die auftretenden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen
	Nicht bekannt	Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie, Thrombozytopenie)
	Nicht bekannt	Blutungen und Gewebehypoxie als Folge der Myelosuppression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaxie (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock, einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Fieber und Schüttelfrost), allergische Reaktionen nach intravesikaler Anwendung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie
	Häufig	Dehydratation
	Selten	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindel
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis, Keratitis
Herzkrankungen	Häufig	Kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Extrasystolen, Galopprrhythmus)
	Selten	Kardiotoxizität (z. B. Veränderungen im EKG, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
	Gelegentlich	Phlebitis, Thrombophlebitis
	Sehr selten	Schock
	Nicht bekannt	Thromboembolie einschließlich Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mukositis, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, was zu Appetitverlust und Bauchschmerzen führen kann
	Häufig	Schmerzen im Mund, Brennen der Mundschleimhaut, Ösophagitis
	Gelegentlich	Gastrische Erosionen und Ulzerationen, gastrointestinale Blutungen, Hyperpigmentation der Mundschleimhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie
	Häufig	Lokale Haut- und Gewebetoxizität, Exanthem, Pruritus
	Gelegentlich	Hautveränderungen, Erytheme, Flush, Hyperpigmentierung der Haut und der Nägel, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit bestrahlter Hautpartien („Recall-Phänomen“)
	Selten	Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Rotfärbung des Urins für 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Amenorrhö
	Selten	Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Rötung an der Infusionsstelle, paravenöse Injektion, die zu Gewebnekrose führen kann. Unwohlsein, Asthenie, Fieber
	Selten	Schüttelfrost
	Nicht bekannt	Phlebosklerose, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis
Untersuchungen	Häufig	Veränderungen in den Transaminasenspiegeln, asymptomatische Abfälle der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Chemische Zystitis, manchmal hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler Verabreichung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen bei Standarddosierungen, mit Ausnahme von reversibler schwerer Neutropenie (< 500 Neutrophile/mm³ über < 7 Tage), die bei der Mehrzahl der Patienten auftrat. Nur wenige Patienten mussten hospitalisiert werden und benötigten 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 intravesikaler Instillation nur eine geringe Menge des Wirkstoffs resorbiert wird, sind schwerwiegende systemische Nebenwirkungen sowie allergische Reaktionen selten. Häufig wird über lokale Reaktionen wie Brennen oder häufiges Wasser-

lassen (Pollakisurie) berichtet. Gelegentlich wurde über bakterielle oder chemische Zystitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkungen sind meist umkehrbar.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierung mit Epirubicin führt zu schwerer Myelosuppression (innerhalb von 10–14 Tagen, vorwiegend als Leukopenie und Thrombozytopenie), toxischen Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (vorwiegend Mukositis) und akuten kardialen Komplikationen (innerhalb von 24 Stunden). Latente Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit der Anwendung von Anthrazyklinen wurde einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Treten Anzeichen einer Herzinsuffizienz auf, sollten die Patienten nach konventionellen Behandlungsleitlinien 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 Nukleinsäuresynthese und der Mitose. Epirubicin erwies sich bei einem weiten Spektrum experimenteller Tumoren als wirksam, darunter die L1210- und P388-Leukämien, Sarkom SA180 (solide und aszotische 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 intravesikularer Instillation typischerweise niedrig (< 10 ng/ml). Eine signifikante systemische Resorption ist deshalb nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blasen-schleimhaut (z. B. Tumor, Zystitis, Operationen) ist eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 0,36% (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

2 Jahre

Nach Anbruch:

Zum Einmalgebrauch.

Nicht verbrauchte Mengen sind sofort und entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

Gebrauchsfertige Lösung:

Epi-onkovis 2 mg/ml Injektionslösung 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 °C–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 °C–8 °C).

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflaschen aus Glas Typ I mit fluorpolymerbeschichtetem Chlorobutylgummistopfen, 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

Epi-onkovis 2 mg/ml Injektionslösung 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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

onkovis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Tel.: (0)8856 901 748-0
Fax: (0)8856 901 748-18

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000512.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.03.2021

10. STAND DER INFORMATION

11/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt