

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Farmorubicin® 50 mg Stechampulle

Farmorubicin® 200 mg Stechampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 50 mg bzw. 200 mg Epirubicinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Farmorubicin 50 mg Stechampulle enthält 88,5 mg Natrium pro 25 ml Durchstechflasche.

Farmorubicin 200 mg Stechampulle enthält 354 mg Natrium pro 100 ml Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer klaren Infusionslösung oder einer klaren Lösung zur intravesikalen Anwendung

Klare und sterile rote Lösung

pH-Wert: 2,5 - 3,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicinhydrochlorid wird bei Erwachsenen angewendet.

Epirubicinhydrochlorid ist als Einzelsubstanz und vorwiegend in der Kombinationstherapie für die Behandlung von folgenden malignen Erkrankungen angezeigt:

- Mammakarzinom im Früh- und Fortgeschrittenenstadium
- Magentumoren
- kleinzelliges und nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
- Ovarialkarzinom
- hormonrefraktäres Prostatakarzinom
- kolorektale Karzinome
- Weichteilsarkome

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

- papilläres Übergangszellkarzinom der Harnblase
- Carcinoma-in-situ der Harnblase
- intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Blasenkarzinome nach transurethraler Resektion

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epirubicinhydrochlorid ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

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

Intravenöse Verabreichung

Dosierung

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

Die Höhe der Gesamtdosis in einem Zyklus hängt von der Verwendungsart (d. h. als Einzeltherapie oder als Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen) und von der Indikation ab.

Standarddosierung

In der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60 - 90 mg/m² Körperoberfläche. Epirubicinhydrochlorid sollte intravenös über 3 - 5 Minuten injiziert werden. Die Dosierung sollte alle 21 Tage wiederholt werden, abhängig vom Blutbild des Patienten und seiner Knochenmarksfunktion.

Treten Toxizitätsanzeichen, einschließlich schwerer Neutropenie/neutropenischem Fieber und Thrombozytopenie, auf (die bis Tag 21 anhalten können), kann eine Dosisanpassung oder ein Aufschub der nächstfolgenden Dosis erforderlich sein.

Hochdosierung

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (nicht vorbehandelt)

Bei Anwendung als Monotherapeutikum zur Hochdosistherapie des Bronchialkarzinoms sollte Epirubicinhydrochlorid nach folgendem Schema angewendet werden: 120 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1; jede 3. Woche

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

Mammakarzinom

- Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Bis zu 135 mg/m² Körperoberfläche Epirubicinhydrochlorid in der Monotherapie und bis zu 120 mg/m² Körperoberfläche in der Kombinationstherapie am Tag 1, alle 3 - 4 Wochen
- Für die adjuvante Behandlung von Patienten in frühem Erkrankungsstadium mit positivem Lymphknotenbefund werden intravenöse Epirubicinhydrochlorid-Dosierungen von 100 mg/m² Körperoberfläche (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 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 eingesetzt:

Krebsindikation	Epirubicinhydrochlorid-Dosierung (mg/m²)^a	
	Monotherapie	Kombinationstherapie
fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	60 - 90	50 - 100
Magenkarzinom	60 - 90	50
kleinzelliges Bronchialkarzinom	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 angepasst werden. Die üblicherweise verwendeten Dosierungen sind in der oben stehenden Tabelle angegeben.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Nierenfunktionsstörung

Obwohl wegen Mangel an Daten keine spezifische Dosierungsempfehlung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion abgegeben werden kann, sollten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin > 5 mg/dl) die Anfangsdosierungen reduziert werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin 1,2 - 3 mg/100 ml oder BSP Retention 9 - 15 %) ist eine Reduktion der Initialdosis um 50 % angebracht. Bei starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Bilirubin > 3 mg/100 ml oder BSP Retention > 15 %) ist es notwendig, die Initialdosis um 75 % zu reduzieren.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen kein Epirubicinhydrochlorid erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen nicht vor.

Andere Patientengruppen

Bei schwer vorbehandelten Patienten oder bei Patienten mit neoplastischer Knochenmarkinfiltration kann eine Dosisreduzierung oder eine Verlängerung der Intervalle zwischen den Zyklen notwendig werden (siehe Abschnitt 4.4).

Intravesikale Verabreichung

Epirubicinhydrochlorid kann zur Behandlung eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms und eines Carcinoma in situ, und vorbeugend, um ein Rezidiv nach einer transurethralen Resektion zu verhindern, intravesikal verabreicht werden. Es darf nicht intravesikal zur Behandlung von invasiven Tumoren, die in die Harnblasenwand penetriert sind, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3); eine systemische oder chirurgische Therapie ist in diesen Situationen geeigneter.

Es werden verschiedene Dosierungsschemata angewendet. Die Folgenden können als Richtlinien verwendet werden:

Oberflächlicher Harnblasenkrebs: wöchentlich eine Blasenspülung mit 50 mg/50 ml (verdünnt mit einer physiologischen Kochsalzlösung oder mit sterilem Wasser) über 8 Wochen. Eine Dosisreduktion von 30 mg pro 50 ml wird im Fall einer lokalen Toxizität (chemische Cystitis) empfohlen.

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

Eine Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion: 4-mal eine wöchentliche Verabreichung von 50 mg/50 ml gefolgt von 11-mal eine monatliche Instillation der gleichen Dosis

Um eine unerwünschte Verdünnung mit dem Urin zu vermeiden, soll der Patient 12 Stunden vor der Instillation keine Flüssigkeit mehr einnehmen. Das dürfte die Urinproduktion auf etwa 50 ml pro Stunde begrenzen. Der Patient ist während der Verweilzeit des Arzneimittels in situ alle 15 Minuten um eine Vierteldrehung zu drehen, um die Blasenschleimhaut des Beckens möglichst großflächig mit der Lösung in Kontakt zu bringen. Im Allgemeinen ist eine Einwirkungsdauer von einer Stunde angezeigt, der Patient ist danach anzuhalten, zu urinieren.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung

Für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe auch Abschnitt 6.6.

In der Regel wird Epirubicinhydrochlorid intravenös verabreicht. Die intravesikale Verabreichung erwies sich als gut geeignet bei der Behandlung von oberflächlichem Blasenkarzinom sowie in der Prophylaxe von Tumorrezidiven nach transurethraler Resektion.

Intravenöse Verabreichung

Farmorubicin Stechampullen sind keine Infusionsflaschen, der Inhalt muss mit steriler Nadel und Spritze entnommen werden. Die Verabreichung der Arzneimittellösung erfolgt als Bolusinjektion im Rahmen einer Kurzzeitinfusion in physiologischer Kochsalzlösung. Zunächst wird die korrekte Lage der Infusionsnadel durch die Gabe von ca. 5 ml Infusionsflüssigkeit überprüft. Anschließend wird die Epirubicinlösung in den Schlauch der angelegten Infusion gespritzt, nachdem dieser oberhalb der Zulaufstelle abgeklemmt worden ist. Durch diese Maßnahme wird ein mögliches Zurückfließen der Epirubicinlösung vermieden. Die Gesamtmenge der Arzneimittellösung wird langsam i. v. verabreicht. Nach erfolgter Applikation wird die Schlauchklemme entfernt und es wird mit dem Rest der Infusionslösung gespült. Diese Technik verringert das Risiko einer Thrombose.

Epirubicinhydrochlorid sollte in den Schlauch einer frei fließenden i. v. Infusion (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Glucoselösung) eingeführt werden. Um die Gefahr einer Thrombose oder perivenösen Extravasation zu minimieren, sollte die Infusionsdauer, je nach Dosis und Volumen, zwischen 3 und 20 Minuten betragen. Wegen der Gefahr einer Extravasation, die auch bei ausreichendem Blutrückfluss beim Aspirieren auftreten kann, wird ein direkter Einstich nicht empfohlen.

Intravesikale Verabreichung

Für die intravesikale Anwendung werden Lösungen von 30 - 80 mg Epirubicinhydrochlorid pro 50 ml Kochsalzlösung verwendet.

4.3 Gegenanzeigen

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

Intravenöse Applikation

- akute systemische Infektionen
- persistierende Knochenmarksdepression
- schwere Leberfunktionsstörung

- instabile Angina pectoris
- schwere Herzinsuffizienz
- schwere Arrhythmien
- kürzlich überstandener Myokardinfarkt
- Myokardiopathie
- vorangegangene Behandlungen mit Epirubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthrazendionen bis zur jeweiligen maximalen kumulativen Dosis (siehe Abschnitt 4.4)

Intravesikale Applikation

- Harnwegsinfekte
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- invasive Tumoren mit Penetration der Blase
- Probleme bei der Katheterisierung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Die Behandlung sollte nur unter Überwachung von Ärzten mit entsprechender Erfahrung in der Tumorbehandlung erfolgen. Die Anwendung ist streng nach Vorschrift durchzuführen.

Die Patienten sollten sich von akuten toxischen Wirkungen vorangegangener zytotoxischer Therapien (wie z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierte Infektionen) erholen, bevor die Behandlung mit Epirubicin begonnen wird.

Die unerwünschten Ereignisse, die bei einer Behandlung mit hohen Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid (z. B. ≥ 90 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) beobachtet werden, sind mit denen einer Behandlung mit Standarddosierungen (< 90 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) vergleichbar. Jedoch kann der Schweregrad einer Neutropenie sowie einer Stomatitis/Mukositis ausgeprägter sein. Die Behandlung mit hohen Epirubicinhydrochloriddosen erfordert eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher klinischer Komplikationen verursacht durch schwere Knochenmarksdepression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko bei der Behandlung mit Anthrazyklinen, und kann sich durch früh (d. h. akute) oder spät auftretende (d. h. verzögerte) Nebenwirkungen äußern.

Früh auftretende (d. h. akute) Nebenwirkungen (Soforttyp): Der SOFORTTYP ist dosisunabhängig und charakterisiert durch unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Streckensenkung, Sinustachykardie und supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen). Tachyarrhythmien einschließlich ventrikulärer Extrasystolen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie sowie AV-Block und Schenkelblock wurden ebenfalls beschrieben. Diese Erscheinungen sind nur selten von klinischer Relevanz und im Allgemeinen reversibel. Meist kann die Therapie fortgesetzt werden.

Spät auftretende (d. h. verzögerte) Nebenwirkungen (Spättyp): Der SPÄTTYP ist dosisabhängig und stellt eine kumulative Organtoxizität in Form einer Kardiomyopathie dar. Verzögerte Kardiotoxizität tritt normalerweise im späteren Verlauf oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach der Behandlung mit Epirubicin auf, jedoch wurde auch über noch später auftretende Nebenwirkungen (mehrere Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung) berichtet. Verzögert auftretende Kardiomyopathie äußert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, abhängiges Ödeme, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative Dosis limitierende Toxizität des Arzneimittels.

Das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz steigt mit steigender kumulativer Gesamtdosis von Epirubicinhydrochlorid von mehr als 900 mg/m² rasch an. Diese kumulative Dosis sollte nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Herzfunktion sollte vor Beginn einer Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid überprüft werden und muss auch während der Therapie überwacht werden, um so das Risiko einer schweren kardialen

Beeinträchtigung auf ein Minimum zu reduzieren. Dieses Risiko kann durch eine regelmäßige Kontrolle der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) während der Behandlung reduziert werden. Bei den ersten Anzeichen einer Funktionsstörung sollte Epirubicin sofort abgesetzt werden. Als quantitative Methoden zur wiederholten Kontrolle der Herzfunktion (Bestimmung der LVEF) zählen Multi-Gated Radionuklidangiographie (MUGA) oder Echokardiographie (ECHO). Es wird eine Kontrolle der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit EKG und entweder MUGA oder Echokardiographie empfohlen, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren für erhöhte Kardiotoxizität. Wiederholte Kontrollen der linksventrikulären Auswurfraction mittels MUGA oder Echokardiographie sollten durchgeführt werden, vor allem bei höheren kumulativen Anthrazyklindosen. Die verwendete Untersuchungsmethode sollte bei allen Verlaufskontrollen und im Rahmen der Nachbeobachtung dieselbe sein.

In Anbetracht des Risikos einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Epirubicinhydrochlorid-Dosis von 900 mg/m² nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie ist verbunden mit einer andauernden QRS-Niedervoltage, einer Verlängerung des systolischen Zeitintervalls über die normalen Werte hinaus (PEP) sowie mit einer Abnahme der Auswurfraction (LVET). Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) können auf eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie hindeuten, doch das EKG ist weder eine empfindliche noch eine spezifische Methode, um eine durch Anthrazykline hervorgerufene Kardiotoxizität zu verfolgen.

Risikofaktoren für kardiale Toxizität schließen eine aktive oder latente Herz-Kreislaufkrankung, vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie im Bereich des Mediastinums/Perikards, vorhergehende Behandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen, die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die die Kontraktionsfähigkeit des Herzens herabsetzen oder kardiotoxisch wirken (z. B. Trastuzumab), ein (siehe Abschnitt 4.5), wobei das Risiko bei älteren Patienten höher ist.

Bei Patienten, die Trastuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhielten, wurde eine Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II - IV) beobachtet. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und zum Tod führen.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin dürfen derzeit nur im Rahmen einer streng kontrollierten klinischen Studie mit kardiologischer Überwachung kombiniert gegeben werden. Bei Patienten, die zuvor Anthrazykline erhalten hatten, besteht bei einer Behandlung mit Trastuzumab ebenfalls das Risiko einer Kardiotoxizität, das jedoch geringer ist als bei der gleichzeitigen Gabe von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Kreislauf verbleiben. Ärzte sollten daher nach Möglichkeit eine auf Anthracyclinen basierende Therapie für bis zu 7 Monate nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Herzfunktion der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Wenn sich während einer Behandlung mit Trastuzumab, die sich an eine Behandlung mit Epirubicin anschließt, eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelt, so sollte diese mit geeigneten Standardmedikamenten behandelt werden.

Die Herzfunktion muss besonders engmaschig bei Patienten überwacht werden, die hohe kumulative Dosen bekommen sowie bei denjenigen mit Risikofaktoren. Jedoch kann kardiale Toxizität durch Epirubicin auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob Risikofaktoren vorhanden sind.

Es gibt vereinzelte Berichte zu kardiotoxischen Ereignissen, einschließlich fötalem Tod, bei Föten/Neugeborenen nach einer in-utero-Exposition mit Epirubicin (siehe Abschnitt 4.6).

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderer Anthrazykline oder Anthrazendione additiv ist.

Hämatotoxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen kann auch Epirubicin eine Knochenmarksdepression verursachen. Die hämatologischen Werte sollten vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin untersucht werden, einschließlich Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen. Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorherrschende Manifestation der Hämatotoxizität von Epirubicin und ist die häufigste dosislimitierende Toxizität dieser Substanz. Leukopenie und Neutropenie sind bei Hochdosisschemata im Allgemeinen schwerer, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung der Substanz erreicht wird; sie sind üblicherweise vorübergehend – die Zahl der Leukozyten/Neutrophilen kehrt in den meisten Fällen bis zum 21. Tag zu den Normalwerten zurück. Thrombozytopenie und Anämie können auch auftreten. Die klinischen Folgen einer schweren

Knochenmarksdepression umfassen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebehypoxie oder Tod.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie, mit oder ohne präleukämische Phase, wurde bei Patienten, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Epirubicin, behandelt wurden, beobachtet. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn solche Substanzen in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen oder in Kombination mit einer Strahlentherapie angewendet werden, wenn die Patienten intensiv mit zytotoxischen Substanzen vorbehandelt wurden, oder wenn die Dosierung der Anthrazykline gesteigert wurde. Diese Leukämien können eine Latenzperiode von 1 - 3 Jahren haben (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinal

Epirubicin ist emetogen. Mucositis und Stomatitis treten im Allgemeinen bereits frühzeitig nach einer Verabreichung auf und können bei starker Ausprägung innerhalb weniger Tage zu Schleimhautulzerationen führen. Bei den meisten Patienten bildet sich dieses Erscheinungsbild innerhalb von drei Wochen Behandlung zurück.

Leberfunktion

Epirubicin wird primär hepatobiliär ausgeschieden. Vor Beginn und während der Behandlung mit Epirubicin sollten daher die Serumwerte für Gesamtbilirubin und AST überprüft werden. Bei Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST kann die Clearance vermindert sein, wodurch sich die Toxizität insgesamt erhöhen kann. Bei solchen Patienten werden daher niedrigere Dosen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Epirubicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

Die Serumkreatininwerte sollten vor und während der Therapie überprüft werden. Bei Patienten mit Serumkreatininwerten > 5 mg/dl ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Epirubicinhydrochlorid ist nur bei sicher intravasaler Injektion zu applizieren, da eine paravenöse Injektion zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis führt.

Die Extravasation von Epirubicinhydrochlorid während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebsschädigung (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Sollten während der intravenösen Injektion von Epirubicinhydrochlorid Anzeichen und Symptome einer Extravasation auftreten, sollte die Infusion sofort unterbrochen werden. Die Nebenwirkung einer Extravasation von Anthrazyklinen kann durch die umgehende Einleitung einer gezielten Behandlung mit z. B. Dexrazoxan (Hinweise zur Anwendung siehe jeweilige Fachinformation) vermieden oder verringert werden. Der Schmerz des Patienten kann durch Kühlung der betroffenen Stelle mit Hyaluronsäure und DMSO gelindert werden. Der Patient sollte in der Folge engmaschig überwacht werden, da eine Nekrose auch einige Wochen nach einer Extravasation auftreten kann; ein plastischer Chirurg sollte bezüglich einer möglichen Exzision zu Rate gezogen werden.

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

Phlebosklerose kann durch Injizieren in eine kleine Vene oder durch wiederholten Einstich in die gleiche Vene auftreten. Genaue Befolgung der empfohlenen Verabreichungsmethoden reduziert die Gefahr einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.2).

Immunsuppressive Wirkungen/verstärkte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder lebend-attenuierten Impfstoffen bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie, einschließlich Epirubicin, kann zu schwerwiegenden oder potenziell letalen Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Impfung mit Lebendimpfstoff sollte während der Behandlung mit Epirubicin vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verwendet werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.

Sonstige

Wie bei anderen zytotoxischen Präparaten wurde auch nach Gabe von Epirubicinhydrochlorid über Thrombophlebitis, thromboembolischen Erscheinungen, inklusive Lungenembolien (teilweise mit fatalem Ausgang) berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

Aufgrund des hochgradigen Purinkatabolismus, der die rasche Auflösung der neoplastischen Zellen gewöhnlich begleitet (Tumorlyse-Syndrom), kann die Behandlung mit Epirubicin Hyperurikämie verursachen. Blutharnsäure-, Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatininspiegel sollten nach der Initialbehandlung kontrolliert werden. Hydratation, Urinalkalisierung und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie kann die Gefahr von möglichen Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann genotoxisch sein. Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, müssen während der Behandlung mit Epirubicin und für eine bestimmte Zeit danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Patienten, die nach Abschluss der Behandlung einen Kinderwunsch haben, sollte empfohlen werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, falls dies angemessen und möglich ist.

Männern, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für eine bestimmte Zeit danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Verabreichung

Intravesikal

Die Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenkonstriktion verursachen. Besonderes Augenmerk ist auf Probleme bei der Katheterisierung zu richten (z. B. Uretherobstruktion aufgrund von vesikalen Tumoren).

Intraarteriell

Eine intraarterielle Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid (Transkatheterembolisierung für lokale oder regionale Therapien eines primären hepatozellulären Karzinoms oder von Lebermetastasen) kann (zusätzlich zu einer systemischen Toxizität mit ähnlichen qualitativen Auswirkungen wie nach intravenöser Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid) auch lokale oder regionale Ereignisse verursachen, die auch gastroduodenale Ulzera (wahrscheinlich aufgrund eines Reflux der Arzneimittel in die Magenarterie) und eine Verengung der Gallengänge aufgrund einer Arzneimittel-induzierten sklerosierenden Cholangitis umfassen können. Diese Applikationsroute kann zu ausgedehnter Nekrose des perfundierten Gewebes führen.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

Farmorubicin 50 mg Stechampulle enthält 88,5 mg Natrium pro 25 ml Durchstechflasche, entsprechend 4,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Farmorubicin 200 mg Stechampulle enthält 354 mg Natrium pro 100 ml Durchstechflasche, entsprechend 17,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel kann auch mit natriumhaltigen Lösungen weiter zur Anwendung zubereitet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6), und dies sollte auch beim Gesamtnatrium aus allen Quellen, das der Patient verabreicht bekommen wird, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. Additive Toxizität kann auftreten, insbesondere in Bezug auf Knochenmarks-/hämatologische sowie gastrointestinale Effekte (siehe

Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Epirubicin in Kombinationsschemata mit anderen potentiell kardiotoxischen und mit anderen kardioaktiven Substanzen (z. B. Kalziumkanalblockern) erfordert eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktionen.

Epirubicin wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Jede Begleittherapie, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Verstoffwechslung, Pharmakokinetik und die therapeutische Wirksamkeit bzw. Toxizität von Epirubicin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, sollten nur dann in Kombination mit kardiotoxischen Substanzen angewendet werden, wenn die Herzfunktion des Patienten engmaschig überwacht wird. Bei Patienten, die Anthrazykline nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Mitteln, insbesondere solchen mit einer langen Halbwertszeit, wie etwa Trastuzumab, erhalten, kann ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Impfung mit Lebendimpfstoff sollte während der Behandlung mit Epirubicin vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verwendet werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin erhöht die AUC von Epirubicin um 50 % und sollte für die Dauer der Epirubicinbehandlung abgesetzt werden.

Wenn Paclitaxel vor Epirubicin verabreicht wird, kann es die Serumkonzentrationen von Epirubicin und seinen Metaboliten erhöhen, wobei letztere weder toxisch noch aktiv sind. Die Koadministration von Paclitaxel oder Docetaxel hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Epirubicin, vorausgesetzt, dass Epirubicin vor den Taxanen verabreicht wird.

Eine solche Kombination kann eingesetzt werden, wenn die Gabe der beiden Wirkstoffe zeitlich versetzt erfolgt. Zwischen der Epirubicin- und der Paclitaxel Infusion sollten wenigstens 24 Stunden liegen.

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung mit Interferon-alpha-2b kann zu einer Verminderung der terminalen Eliminationshalbwertszeit und der Gesamtclearance von Epirubicin führen.

Die Möglichkeit einer markanten Störung der Hämatopoese muss bei einer (Vor)behandlung mit Arzneimitteln, die die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamid, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrinderivate, antiretrovirale Wirkstoffe), berücksichtigt werden.

Bei Patienten, die ein Anthrazyklin in Kombination mit Dexrazoxan erhalten, kann es häufiger zu einer Knochenmarkdepression kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Epirubicin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Epirubicin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Epirubicin.

Eine Anwendung während des ersten Trimenons einer Schwangerschaft ist zu vermeiden. Vorliegende Daten zur Anwendung beim Menschen gestatten keine Angaben zum Vorliegen oder Fehlen von schweren Geburtsfehlern und Fehlgeburten in Verbindung mit der Anwendung von Epirubicin im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft. Wenn Epirubicin während der Schwangerschaft verabreicht wird oder wenn

eine Patientin während der Behandlung schwanger wird, sollte sie auf mögliche Risiken für den Fötus geprüft werden.

Es gibt vereinzelte Berichte von vorübergehender ventrikulärer Hypokinesie bei Föten und Neugeborenen, vorübergehender Erhöhung der Herzenzyme und fötalen Todesfällen durch eine vermutete Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität nach in-utero-Exposition mit Epirubicin im zweiten und/oder dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4). Eine entsprechende Überwachung des Fötus und/oder des Neugeborenen auf Zeichen einer Kardiotoxizität sowie entsprechende Kontrollen nach lokalen geltenden Betreuungsstandards sind geboten. Epirubicin sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch übertritt. Da jedoch viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch übertreten und schwere Nebenwirkungen bei Säuglingen verursachen können, sollte stillenden Frauen angeraten werden, während der Behandlung mit Epirubicin und für mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Epirubicin könnte Chromosomenschäden an humanen Spermatozoen induzieren. Epirubicin kann bei prämenopausalen Frauen eine Amenorrhoe oder eine frühzeitige Menopause bedingen. Basierend auf Studien an Tieren kann die männliche und weibliche Fertilität irreversibel beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3). Es wird dringend empfohlen, Männer und Frauen vor Beginn einer Behandlung bezüglich der Erhaltung ihrer Fertilität zu beraten.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, eine Schwangerschaft während der Behandlung zu vermeiden und während der Behandlung und für mindestens 6,5 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet und während der Behandlung mit Epirubicin mit den folgenden Häufigkeiten beschrieben:

System- organklasse	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 Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankun- gen	Infektion Konjunktivi- vitis		Sepsis* Pneumonie*			septischer Schock
Gutartige, böartige und			akute myeloische Leukämie			

System- organklasse	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 Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
unspezifische Neubildungen			akute lymphozytische Leukämie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Leukopenie Granulo- zytopenie Neutropenie Thrombo- zytopenie febrile Neutropenie					Blutungen und Gewebe- hypoxie in Folge einer Knochen- mark- depression
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylak- tische Reaktion*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit Dehydratation*		Hyper- urikämie*		
Erkrankungen des Nervensystems				Schwindel		
Augenerkrankungen	Keratitis					
Herz- erkrankungen		ventrikuläre Tachykardie AV-Block Schenkelblock Bradykardie kongestive Herzinsuffi- zienz		Kardiotoxi- zität (EKG- Anomalien, Arrhythmien, Kardiomyo- pathie)		
Gefäß- erkrankungen	Hitze- wallung Phlebitis*	Blutung* Flush*	Embolie arterielle Embolie* Thrombo- phlebitis*			Schock*
Erkrankungen der Atemwege, des			Lungen- embolie*			

System- organklasse	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 Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Brustraums und des Mediastinums						
Erkrankun- gen des Gastro- intestinal- trakts	Übelkeit Erbrechen Stomatitis Schleimhaut- entzündung Diarrhoe	gastrointestinale Schmerzen* gastrointestinale Erosion* gastrointesti- naler Ulkus* Mucositis Ösophagitis	gastrointestinale Blutung*			Bauch- beschwerden Hyperpig- mentierung der oralen Mucosa* Schmerzen oder Brennen
Erkrankun- gen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Alopezie Hauttoxizität	Ausschlag/ Pruritus Pigmentierung der Nägel* Hautstörungen Hyperpig- mentierung der Haut*	Urtikaria* Erythem*			Lichtemp- findlichkeits- reaktion*
Erkrankun- gen der Nieren und Harnwege	Chromat- urie* [†]					
Erkrankun- gen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Amenorrhoe			Azoospermie		
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verab- reichungsort	allgemeine Befindlich- keitsstörung Fieber*	Erythem an der Infusionsstelle Schüttelfrost*	Asthenie			
Unter- suchungen	abnormale Transami- nasewerte	verminderte linksventrikuläre Auswurfraction				
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriff bedingte Komplika- tionen	chemische Zystitis* [§]					Recall Phänomen* ^Δ

System- organklasse	Sehr häufig ($> 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $\leq 1/1.000$)	Sehr selten ($\leq 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
* Nebenwirkung berichtet nach Markteinführung						
† Rotfärbung des Harns für 1 - 2 Tage nach der Anwendung						
§ nach intravesikaler Verabreichung						
Δ Überempfindlichkeit der bestrahlten Haut						

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierung von Epirubicin führt zu schwerer Myelosuppression (in erster Linie Leukopenie und Thrombozytopenie), toxischen gastrointestinalen Reaktionen (vorwiegend Mucositis) und akuten Herzfunktionsstörungen. Eine latente Herzinsuffizienz wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Anthrazyklinen einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung festgestellt (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Treten Anzeichen einer Herzinsuffizienz auf, sollten die Patienten nach den üblichen Richtlinien behandelt werden.

Behandlung

Symptomatisch
 Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrazykline und verwandte Substanzen

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 Leukämien L1210 und P388, 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

Die Pharmakokinetik von Epirubicinhydrochlorid verläuft im Dosierungsbereich zwischen 60 und 150 mg/m² linear. Die Plasmaclearance wird weder durch die Infusionsdauer noch durch das Behandlungsschema beeinflusst.

Verteilung

Nach i. v. Applikation wird Epirubicinhydrochlorid rasch und weitgehend im Gewebe verteilt. Die Plasmaproteinbindung, hauptsächlich Albumin, beträgt etwa 77 % und ist unabhängig von der Konzentration. Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion folgt der Plasmaspiegel von Epirubicinhydrochlorid nach intravenöser Gabe von 60 - 150 mg/m² einem triexponentiellen Verlaufsmuster mit einer sehr schnellen ersten Phase und einer langsamen Terminalphase bei einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Diese Dosen liegen innerhalb der Grenzen der pharmakokinetischen Linearität sowohl in Bezug auf die Plasmaclearancewerte als auch auf den metabolischen Stoffwechselweg. Verteilungsstudien bei Ratten zeigten, dass Epirubicin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Die hohen Plasmaclearancewerte von Epirubicin (0,9 l/Min.) und die langsame Elimination deuten auf ein hohes Verteilungsvolumen hin.

Biotransformation

Epirubicin wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Die wichtigsten Metaboliten, die identifiziert wurden, sind Epirubicinol (13-OH Epirubicin) und Glucuronide von Epirubicin und von Epirubicinol. Die 4-O-Glucuronidierung unterscheidet Epirubicin von Doxorubicin und kann die schnellere Elimination von Epirubicin und seine reduzierte Toxizität erklären. Die Plasmaspiegel des wichtigsten Metaboliten, Epirubicinol, sind immer niedriger als die des unveränderten Arzneimittels und laufen praktisch parallel.

Elimination

Annähernd 9 - 10 % der verabreichten Dosis werden über den Urin innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden. Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden; annähernd 40 % der verabreichten Dosis werden in der Galle innerhalb von 72 Stunden wiedergefunden. Eine Leberfunktionsstörung ruft höhere Plasmaspiegel hervor und erfordert eine Dosisreduktion.

Intravesikale Verabreichung

In pharmakokinetischen Untersuchungen an Patienten mit Carcinoma in situ überschritten die Plasmaspiegel von Epirubicinhydrochlorid nach intravesikaler Instillation der Blase nur in einem Fall 10 ng/ml. Eine bedeutende systemische Resorption ist deshalb nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blasenschleimhaut (Tumor, Zystitis, Operationen) ist eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Epirubicin wird durch Lebermetabolisierung und durch biliäre Ausscheidung eliminiert und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Clearancerate reduziert. In einer Studie über die Auswirkungen von Leberinsuffizienz waren die Patienten mit festen Tumoren in drei Gruppen eingeteilt. Die Patienten in der Gruppe 1 (n = 22) hatten AST (SGOT) Spiegel über der oberen Normgrenze (93 IU/l im Mittel) und normale Serum Bilirubinwerte (0,5 mg/dl im Mittel). Sie erhielten Epirubicinhydrochloriddosen zwischen 12,5 und 90 mg/m². Die Patienten in der Gruppe 2 (n = 8) hatten sowohl veränderte AST-Werte (175 IU/l median) als auch veränderte Bilirubinwerte (2,7 mg/dl median) und erhielten Epirubicinhydrochloriddosen von 25 mg/m². Die pharmakokinetischen Parameter wurden mit denen von Patienten verglichen, welche normale Serum-AST und Bilirubinwerte hatten und Epirubicinhydrochloriddosen zwischen 12,5 und 120 mg/m² erhielten. Die mediane Plasmaclearance war im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion in der Gruppe 1 um 30 % und in der Gruppe 2 um 50 % verringert. Die Daten von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurden nicht ausgewertet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Niereninsuffizienz

Es wurden keine signifikanten Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Epirubicinhydrochlorid oder seines Hauptmetaboliten, Epirubicinol bei Patienten mit Serumkreatininwerten < 5 mg/dl beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie andere Anthrazykline war Epirubicin bei Tieren mutagen, genotoxisch und karzinogen.

Die hauptsächlichlichen Zielorgane für eine Toxizität nach der Anwendung von Epirubicin bei Tieren waren das hämatopoetische System, der Gastrointestinaltrakt, die Haut, das Herz, die Nieren, die Leber und die Reproduktionsorgane. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden erwies sich Epirubicin auch als kardiotoxisch.

In Tierstudien war Epirubicin toxisch für die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane. Bei männlichen Ratten führte die Anwendung von Epirubicin zu einer Verminderung der Größe/des Gewichts der Testes und/oder der Epididymis und reduzierte die Spermatogenese. Bei weiblichen Tieren verursachte Epirubicin stärkere Veränderungen an den Eierstöcken und der Gebärmutter bei Ratten und eine Gebärmutteratrophie bei Ratten und Hunden. Bei Anwendung während der Organogenese bei trächtigen Ratten war Epirubicin embryotoxisch und teratogen, wobei eine erhöhte Inzidenz von viszeralen Anomalien beobachtet wurde. Bei Kaninchen wurden allerdings keine Missbildungen beobachtet.

Epirubicin muss wie andere Anthrazykline und zytotoxische Wirkstoffe als potenziell teratogen angesehen werden.

Eine lokale Toleranzstudie mit Ratten und Mäusen zeigten, das Extravasate von Epirubicin Gewebenekrosen verursachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, 0,5N Salzsäurelösung zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen möglicher chemischer Unverträglichkeit sollte Farmorubicin weder mit Heparin noch mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, insbesondere nicht mit alkalischen Lösungen.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 bis 8 °C).

Bei Kühlschranktemperatur kann die Injektionslösung gelieren. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (15 bis 25 °C) wird das gelierte Produkt wieder leicht viskös bis flüssig.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farmorubicin 50 mg: 25 ml

Farmorubicin 200 mg: 100 ml

Glas: Durchstechflasche aus farblosem Typ 1 Glas mit Halobutyl-Gummistopfen und Flip-off-Verschlüssen

Kunststoff: Durchstechflasche aus Polypropylen mit Halobutyl-Gummistopfen und Flip-off-Verschlüssen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die für Zytostatika vorgesehenen Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

Intravenöse Verabreichung

Farmorubicin Stechampullen sind keine Infusionsflaschen, der Inhalt muss mit steriler Nadel und Spritze entnommen werden. Die Verabreichung der Arzneimittellösung erfolgt als Bolusinjektion im Rahmen einer Kurzzeitinfusion in physiologischer Kochsalzlösung. Zunächst wird die korrekte Lage der Infusionsnadel durch die Gabe von ca. 5 ml Infusionsflüssigkeit überprüft. Anschließend wird die Epirubicinhydrochloridlösung in den Schlauch der angelegten Infusion gespritzt, nachdem dieser oberhalb der Zulaufstelle abgeklemmt worden ist. Durch diese Maßnahme wird ein mögliches Zurückfließen der Epirubicinhydrochloridlösung vermieden. Die Gesamtmenge der Arzneimittellösung wird langsam i. v. verabreicht. Nach erfolgter Applikation wird die Schlauchklemme entfernt und es wird mit dem Rest der Infusionslösung gespült. Diese Technik verringert das Risiko einer Thrombose.

Epirubicinhydrochlorid sollte in den Schlauch einer frei fließenden i. v. Infusion (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Glucoselösung) eingeführt werden. Um die Gefahr einer Thrombose oder perivenösen Extravasation zu minimieren, sollte die Infusionsdauer, je nach Dosis und Volumen, zwischen 3 und 20 Minuten betragen. Wegen der Gefahr einer Extravasation, die auch bei ausreichendem Blutrückfluss beim Aspirieren auftreten kann, wird ein direkter Einstich nicht empfohlen.

Intravesikale Anwendung

Für die intravesikale Anwendung werden Lösungen von 30 - 80 mg Epirubicinhydrochlorid pro 50 ml Kochsalzlösung verwendet (siehe Abschnitt 4.2).

Nur zur einmaligen Entnahme. Nur klare Lösungen verwenden und vor Anwendung auf Zimmertemperatur bringen.

Bei allen Manipulationen ist auf die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination zu achten.

Wegen der Toxizität der Substanz werden folgende Schutzmaßnahmen für das Personal empfohlen:

- Ausschluss von Schwangeren vom Umgang mit diesem Arzneimittel
- Tragen von Schutzkleidung (Schutzbrille, Mantel, Einmalhandschuhe und -maske) bei der Vorbereitung der Lösung auf einem dazu bestimmten Arbeitsplatz, möglichst mit Entlüftung
- Die Arbeitsfläche soll mit einem saugenden, plastikbeschichteten Papier zur Einmalverwendung bedeckt werden.
- Alle Gegenstände, die zur Anwendung oder Reinigung verwendet werden, inklusive Handschuhe, sind in Hochrisikoabfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.
- Die Reinigung von mit Epirubicin kontaminierten Gegenständen ist mit einer 10%igen Natriumhypochloritlösung möglich. Die dabei auftretende Entfärbung weist auf die oxydative Zerstörung der Wirksubstanz hin und signalisiert den Verlust der zytostatischen Potenz.
- Wenn Epirubicin mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Farmorubicin 50 mg: 1-20179

Farmorubicin 200 mg: 1-21019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Farmorubicin 50 mg: Datum der Erteilung der Zulassung: 28.09.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.02.2014

Farmorubicin 200 mg: Datum der Erteilung der Zulassung: 26.07.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

04.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten