

1. Bezeichnung des Arzneimittels

EPI-cell® 50 mg
2 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung
Klare, rote Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Monotherapie

1. Konventionelle Dosierung

Intervall-Therapie mit 75–90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede dritte Woche.

2.1 Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Intervall-Therapie mit 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede dritte Woche.

Besonderer Hinweis

Bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion bereits durch vorhergehende Chemotherapie oder Bestrahlung bzw. durch Infiltration von Tumorzellen geschädigt ist, wird eine Dosisreduzierung auf 105 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche empfohlen.

2.2 Dosisintensivierte Behandlung beim Mammakarzinom (gilt nicht als Standardtherapie) zur

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms:

135 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche in der Monotherapie bzw. 120 mg/m² Körperoberfläche in der Kombinationstherapie alle 3–4 Wochen.

adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus:

100–120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche alle 3–4 Wochen.

Sowohl in der adjuvanten Therapie als auch in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sollten bei der Patientin verstärkt die hämatologischen und kardiologischen Parameter sowie auch die wichtigen Organfunktionen überwacht werden.

Eine sorgfältige hämatologische Kontrolle ist notwendig, da eine Knochenmarkdepression bei dosisintensivierter Behandlung

häufig auftritt. Eine schwere Neutropenie (neutrophile Granulozyten unter 500/μl über maximal 7 Tage) wurde meist nur während 10–14 Tagen nach Beginn der Behandlung beobachtet und ist vorübergehend. Im Allgemeinen hat sich das Knochenmark bis zum 21. Tag wieder erholt. Aufgrund dieser kurzen Dauer bedürfen gewöhnlich nur wenige Patienten der Aufnahme in eine Klinik oder besonderer Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen.

Eine Thrombopenie (Plättchenzahl unter 100000/μl) tritt nur bei wenigen Patienten auf und ist selten schwer.

Polychemotherapie

Wenn EPI-cell® in Kombinationsschemata mit anderen Zytostatika angewandt wird, sollte die Dosis der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden.

Eine Dosisreduktion (60–75 mg/m² bzw. 105–120 mg/m² bei dosisintensivierten Schemata) oder längere Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können notwendig sein bei der Therapie von sehr alten Patienten, bei Patienten mit neoplastischer Knochenmarkinfiltration sowie bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion durch vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie bereits geschädigt wurde.

Außerdem kann bei palliativem Behandlungskonzept zur Verringerung der Nebenwirkungen oder bei Patienten, bei denen Epirubicinhydrochlorid aus medizinischen Gründen nicht in der oben genannten Dosierung verabreicht werden kann, folgende Dosierung angewendet werden:
wöchentliche Verabreichung von 20–30 mg/m² Körperoberfläche.

Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Die Instillationstherapie sollte 7–10 Tage nach TUR begonnen werden.

Dosierung: 50 mg Epirubicinhydrochlorid (entsprechend 25 ml EPI-cell® Lösung). Der Katheter wird mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Wenn eine weitere Verdünnung erforderlich ist, sollte die Epirubicin-Konzentration im Instillationsmedium 1,0 mg/ml nicht unterschreiten.

Folgendes Schema hat sich bewährt:
12 Instillationen in folgenden Abständen:
3 Instillationen im Abstand von 1 Woche
6 Instillationen im Abstand von 2 Wochen
3 Instillationen im Abstand von 4 Wochen

Die Gesamtdauer der Therapie ist 28 Wochen.

Weitere Dosierungsschemata sind in der Literatur beschrieben.

Beurteilung der Leberfunktion

Epirubicin wird vorwiegend über Galle und Leber ausgeschieden. Bei beeinträchtigter Leberfunktion oder Gallenabflussstörungen kann eine verzögerte Ausscheidung des Arzneimittels auftreten, wobei sich die Gesamtoxizität erhöht. Daher sollte die Leberfunktion (Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase) vor der Behandlung mit Epirubicin überprüft und bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion die Dosis erniedrigt werden.

Empfehlungen für die Dosisverringerng bei beeinträchtigter Leberfunktion richten sich nach den Plasma-Bilirubinspiegeln:

Bilirubin	Dosisreduktion um
1,2–3,0 mg/100 ml	50%
3,1–5,0 mg/100 ml	75%

Beurteilung der Nierenfunktion

Aufgrund der nicht ausreichenden klinischen Datenlage kann keine Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden.

Im Falle einer sehr schweren Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min oder Serumkreatinin > 5 mg/dl) kann im Einzelfall eine initiale Dosisreduzierung auf 75% erwogen werden.

Art und Dauer der Anwendung

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

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

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

Die kumulative Maximaldosis (900 mg/m² KOF) darf nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung überschritten werden.

Intravenöse Applikation

EPI-cell® wird intravenös appliziert. Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von EPI-cell® muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden. EPI-cell® darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

Da paravasale Injektion von Epirubicin schwerwiegende Gewebeschädigungen und auch Nekrosen verursachen kann, wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Schlauch einer laufenden i.v.-Infusion mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zu geben. Zur Überprüfung der korrekten Lage der Infusionsnadel werden zuvor einige ml einer Infusionslösung (z.B. 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung) verabreicht.

Die Gesamtmenge von EPI-cell® wird innerhalb von 10–15 Minuten i.v. verabreicht. Venensklerosierungen können durch Injektion in zu kleine Venen oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene verursacht werden. Nach erfolgter Verabreichung wird die Vene mit dem Rest der Infusionslösung gespült.

Intravesikale Applikation:

Das Instillat sollte für 1–2 Stunden in der Blase verbleiben, jedoch nicht weniger als 30 Minuten. Die Patienten sollten einige

Stunden vor der Instillation möglichst wenig trinken, um eine Verdünnung des Instillates mit Urin zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Intravenöse Anwendung

- persistierende Myelosuppression,
- schwere Einschränkung der Leberfunktion,
- schwere Myokardinsuffizienz,
- noch nicht lange zurückliegender Myokardinfarkt,
- schwere Arrhythmien,
- vorangegangene Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklingen und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4),
- akute systemische Infektionen,
- instabile Angina pectoris,
- Kardiomyopathie,
- akute entzündliche Herzerkrankung

Intravesikale Anwendung

- Harnwegsinfekt,
- Blasenentzündung,
- großes Restharnvolumen,
- Schrumpfblase,
- Hämaturie,
- invasive Tumoren der Blasenwand,
- Probleme bei der Katheterisierung,

Bei bestehendem Harnrückfluss aus der Blase ins Nierenbecken (vesikorenalem Reflux) sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Epirubicin darf nur unter der Aufsicht von qualifizierten Ärzten verabreicht werden, die in der Anwendung von zytotoxischen Therapien erfahren sind.

Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin sollten sich Patienten von akuten Toxizitäten (wie Stomatitis, Neutropenie, Thrombopenie und generalisierte Infektionen) vorausgehender zytotoxischer Behandlungen erholt haben.

Obwohl die Behandlung mit hoch dosiertem Epirubicinhydrochlorid (z.B. ≥ 90 mg/m² alle 3–4 Wochen) in der Regel Nebenwirkungen verursacht, die den bei Standarddosen (< 90 mg/m² alle 3–4 Wochen) gesehenen ähnlich sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie, Stomatitis/Mukositis erhöht sein. Die Behandlung mit hoch dosiertem Epirubicin erfordert besondere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher klinischer Komplikationen infolge einer hochgradigen Myelosuppression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität ist ein Risiko einer Anthrazyklin-Behandlung, das sich durch frühe (d.h. akute) oder späte (d.h. verzögerte) Ereignisse manifestieren kann.

Frühe (d.h. akute) Ereignisse

Frühe Epirubicin-bedingte Kardiotoxizität äußert sich hauptsächlich in Sinustachy-

kardie und/oder Elektrokardiogramm-(EKG-)Veränderungen, wie nicht spezifische ST/T-Strecken-Veränderungen. Tachyarrhythmien, einschließlich vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykardie sowie atrioventrikulärer Block und Schenkelblock sind ebenfalls berichtet worden. Diese Nebenwirkungen lassen in der Regel nicht auf eine nachfolgende Entwicklung verspäteter Kardiotoxizität schließen, sind selten von klinischer Bedeutung und stellen im Allgemeinen keinen Grund für einen Abbruch der Epirubicin-Behandlung dar.

Späte (d.h. verzögerte) Ereignisse

Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich gewöhnlich spät im Verlauf der Therapie mit Epirubicin oder innerhalb von 2–3 Monaten nach Behandlungsende, wobei auch spätere Ereignisse (mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende) berichtet worden sind. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF), wie Dyspnoe, Lungenödem, lageabhängige Ödeme, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Die schwerste Form Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie ist die lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz, die auch die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt.

Das Risiko für die Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz bzw. einer Kardiomyopathie erhöht sich schnell mit ansteigenden kumulativen Gesamtdosen von mehr als 900 mg/m² Epirubicinhydrochlorid. Diese kumulativen Dosen sollten nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Bevor die Patienten einer Behandlung mit Epirubicin unterzogen werden, sollte die Herzfunktion beurteilt und während der gesamten Therapie überwacht werden, um das Risiko für das Auftreten einer schweren Beeinträchtigung der Herzfunktion zu minimieren. Das Risiko kann durch regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Auswurffraktion während des Behandlungsverlaufs und sofortiges Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionsstörung verringert werden. Geeignete quantitative Verfahren zur wiederholten Beurteilung der Herzfunktion (Bewertung der LVEF) sind eine Multigated Radionuklid-Angiographie (MUGA) oder eine Echokardiographie (ECHO). Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für erhöhte Kardiotoxizität wird vor Behandlungsbeginn eine kardiologische Untersuchung mittels EKG und entweder einem MUGA-Scan oder einem ECHO empfohlen. Besonders unter höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen sollten wiederholt Bestimmungen der LVEF durch MUGA oder ECHO durchgeführt werden. Die zur Beurteilung angewendete Methode sollte während der Verlaufskontrolle gleich bleiben.

Risikofaktoren für Kardiotoxizität schließen – mit einem höheren Risiko bei älteren Patienten – eine aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankung, vorherige oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediasti-

nalen/perikardialen Bereich, vorangegangene Behandlung mit anderen Anthrazyklingen oder Anthracendionen und die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln mit der Fähigkeit, die Herzkontraktilität zu supprimieren, oder kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Trastuzumab) (siehe Abschnitt 4.5) ein.

Bei Patienten, die Trastuzumab alleine oder in Kombination mit Anthrazyklingen wie Epirubicin erhalten haben, wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse II–IV) beobachtet. Diese kann mäßig bis schwer ausgeprägt sein und es wurden Todesfälle assoziiert.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin sollten derzeit außer in kontrollierten klinischen Studien mit Überwachung der Herzfunktion nicht zusammen angewendet werden. Patienten, die in der Vergangenheit Anthrazykline erhalten haben, sind ebenfalls einem höheren Kardiotoxizitätsrisiko bei Behandlung mit Trastuzumab ausgesetzt, auch wenn das Risiko geringer ist als wenn Anthrazykline und Trastuzumab gleichzeitig angewendet werden.

Da Trastuzumab eine Halbwertszeit von ungefähr 28–38 Tagen hat, verbleibt es auch nach Beendigung der Therapie für 27 Wochen im Organismus. Patienten, die Anthrazykline wie Epirubicin nach einer Behandlung mit Trastuzumab erhalten, könnten ebenfalls einem erhöhten Kardiotoxizitätsrisiko ausgesetzt sein. Wenn möglich sollten Ärzte eine Anthrazyklin-basierte Therapie für 27 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Trastuzumab vermeiden. Sollten Anthrazykline wie Epirubicin angewendet werden, so muss die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Sollte bei einer Trastuzumab-Therapie in Folge einer Epirubicin-Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz auftreten, so sollte sie mit der Standardtherapie behandelt werden.

Die Überwachung der Herzfunktion muss bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, und denen mit Risikofaktoren besonders konsequent erfolgen. Eine Epirubicin-bedingte Kardiotoxizität kann jedoch auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob kardiologische Risikofaktoren vorliegen. Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklingen oder Anthracendionen additiv ist.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen, kann Epirubicin eine Myelosuppression hervorrufen. Hämatologische Profile, einschließlich weißes Differenzialblutbild (Leukozyten), sollten vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin beurteilt werden. Die vorherrschende Manifestation hämatologischer Epirubicin-Toxizität ist eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie), die auch die häufigste akute dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt. Bei Hochdosis-Schemata sind Leukopenie und Neutropenie in der Regel schwerer ausgeprägt, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach der Ver-

abreichung des Arzneimittels erreicht wird. Dieser Abfall ist normalerweise vorübergehend und die Leukozyten-/Neutrophilen-Werte steigen bis zum 21. Tag wieder auf Normalwerte an. Thrombopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie, mit oder ohne präleukämische Phase, wurde bei Patienten berichtet, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Epirubicin, behandelt wurden. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen verabreicht werden, in Kombination mit Strahlentherapie, wenn Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt wurden, oder wenn die Anthrazyklin-Dosen gesteigert wurden. Derartige Leukämien können eine Latenzzeit von 1–3 Jahren aufweisen.

Gastrointestinal

Epirubicin ist emetogen. Mukositis/Stomatitis tritt in der Regel frühzeitig nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und kann sich, wenn sie schwer ist innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulcerationen entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur dritten Behandlungswoche.

Leberfunktion

Der hauptsächliche Eliminationsweg von Epirubicin ist über das hepatobiliäre System. Gesamtbilirubin im Serum und AST-Spiegel sollten vor und während der Behandlung mit Epirubicin beurteilt werden. Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST können eine langsamere Arzneimittel-Clearance, mit einer Zunahme der Gesamtoxizität haben. Bei diesen Patienten werden geringere Dosen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten Epirubicin nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

Das Serumkreatinin sollte vor und während der Behandlung beurteilt werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Phlebosklerose kann bei Injektion in kleine Gefäße oder bei wiederholten Injektionen in dieselbe Vene auftreten. Das Risiko für Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle kann durch Befolgen der empfohlenen Verabreichungsmethode minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeschäden (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Falls Anzeichen oder Symptome einer Extravasation während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin auftreten, sollte die Arzneimittelinfusion umgehend abgebrochen werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Abkühlung

der betroffenen Stelle und Kühlhalten über 24 Stunden gelindert werden. Der Patient sollte während des anschließenden Zeitraums engmaschig überwacht werden, da eine Nekrose noch nach mehreren Wochen auftreten kann. Wenn eine solche Nekrose aufgrund einer Extravasation auftritt, sollte im Hinblick auf eine mögliche Exzision ein plastischer Chirurg hinzugezogen werden.

Sonstiges

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen, wurde bei Verwendung von Epirubicin über koinzidentelle Fälle von Thrombophlebitis und thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen tödlich), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

Epirubicin kann aufgrund des extensiven Purin-Abbaustoffwechsels der mit der schnellen Arzneimittel-induzierten Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) einhergeht, eine Hyperurikämie hervorrufen. Nach Behandlungsbeginn sollten die Harnsäurespiegel im Blut, und die Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatininwerte beurteilt werden. Flüssigkeitszufuhr, Alkalisierung des Harns und eine Prophylaxe mit Allopurinol zur Vorbeugung einer Hyperurikämie kann mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Wirkungen/Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Patienten, mit durch Chemotherapeutika, einschließlich Epirubicin, geschwächtem Immunsystem, zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Fortpflanzungsapparat

Epirubicin kann Genotoxizität verursachen. Männer und Frauen die mit Epirubicin behandelt werden, sollten wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Nach Beendigung der Therapie sollten Patienten mit Kinderwunsch dazu angehalten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht.

Intravesikale Anwendung

Die Verabreichung von Epirubicin 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet. Additive Toxizität kann insbesondere in Hinblick auf das Knochenmark betreffende/hämatologische und gastrointestinale Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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. Die Anwendung von Epirubicin in einer Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln sowie die gleichzeitige Anwendung von anderen kardioaktiven Substanzen (z.B. Calciumkanalblocker) erfordert während der Behandlung eine Überwachung der Herzfunktion.

Epirubicin wird weitgehend über die Leber metabolisiert. Durch Begleittherapien hervorgerufene Veränderungen der Leberfunktion können den Metabolismus, die Pharmakokinetik, die therapeutische Wirksamkeit und/oder die Toxizität von Epirubicin beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen, insbesondere solchen mit langen Halbwertszeiten wie z.B. Trastuzumab, Anthrazykline erhalten, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Kardiotoxizität zu entwickeln. Die Halbwertszeit von Trastuzumab liegt zwischen 28–38 Tagen und es kann bis zu 27 Wochen im Blutkreislauf bleiben. Deswegen sollten Ärzte bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Trastuzumab wenn möglich eine Anthrazyklin-basierte Therapie vermeiden. Wenn vor Ablauf dieser Zeit Anthrazykline verabreicht werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten bei Patienten, die Epirubicin erhalten, vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann jedoch verringert sein.

Cimetidin erhöht die AUC von Epirubicin um 50 % und sollte während einer Epirubicin-Behandlung abgesetzt werden.

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

Diese Kombination kann bei Verwendung einer versetzten Verabreichung beider Substanzen angewendet werden. Die Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte mit einem mindestens 24-stündigen Intervall zwischen den beiden Substanzen durchgeführt werden.

In einer Studie wurde festgestellt, dass Docetaxel die Plasmakonzentrationen der Epirubicin-Metaboliten erhöhen kann, wenn es direkt nach Epirubicin verabreicht wird.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise seine knochenmarkdepressive Wirkung verstärken.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon $\alpha 2b$ kann eine Verminderung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Gesamtclearance von Epirubicin verursachen.

Die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese darf nicht außer Acht gelassen werden, wenn die Patienten zuvor mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Auswirkungen auf das Knochenmark haben (z.B. Zytostatika, Sulphonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Substanzen).

Bei Patienten, die Anthrazykline und Dexrazoxane in Kombination erhalten, kann die Myelosuppression verstärkt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten wirksame Verhütungsmethoden anwenden und, falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht, sich einer Beratung zur Spermakonservierung unterziehen, da die Möglichkeit einer Therapie-bedingten irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht. Männern, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen.

Eine Epirubicin-Behandlung kann zu Amenorrhö oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Die Wirkung von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht systematisch untersucht worden. Epirubicin kann Episoden von Übelkeit und Erbrechen hervorrufen, die zeitweise zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Epirubicin mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr

selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mehr als 10% der behandelten Patienten müssen damit rechnen, dass Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie und Infektionen.

Siehe Tabelle

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

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und Infestationen	Häufig	Infektionen
	Nicht bekannt	Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Akute lymphatische Leukämie, akute myelogene Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie)
	Gelegentlich	Thrombopenie
	Nicht bekannt	Hämorrhagie und Gewebshypoxie als Folge von Myelosuppression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaxie (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie, Dehydratation
	Selten	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindel
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Konjunktivitis, Keratitis
Herzkrankungen	Selten	Kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus) Kardiotoxizität (z.B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
	Gelegentlich	Phlebitis, Thrombophlebitis
	Nicht bekannt	Schock, Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mukositis, Ösophagitis, Stomatitis, die sich durch Schmerzen, brennendes Gefühl, Erosionen, Ulzerationen und Blutungen äußern können; Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit
	Nicht bekannt	Erosionen der oralen Mukosa, Ulzerationen und Schmerzen im Mund, Brennen der Mundschleimhaut, Blutungen im Mund und bukkale Pigmentation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie
	Selten	Urtikaria
	Nicht bekannt	Lokale Toxizität, Ausschlag, Juckreiz, Hautveränderungen, Erythem, Hitzewallungen, Haut- und Nagelhyperpigmentierung, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit von bestrahlter Haut (Radiation Recall-Reaktion)

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Rotfärbung des Urins für 1–2 Tage nach der Verabreichung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Amenorrhö, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Infusionsstelle
	Selten	Unwohlsein, Asthenie, Fieber, Schüttelfrost
	Nicht bekannt	Phlebosklerose, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis, Gewebnekrose nach unbeabsichtigter paravenöser Injektion
Untersuchungen	Selten	Veränderungen der Transaminasespiegel
	Nicht bekannt	Asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction

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 Tumoren sicher verabreicht. Die auftretenden 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, Ulzerationen und Blutungen, vor allem entlang der Zungenseite und der Schleimhaut unterhalb der Zunge.

Lokale Schmerzen und Gewebnekrose (infolge einer versehentlichen paravenösen Injektion) können auftreten.

Nebenwirkungen bei intravesikaler Anwendung:

Bei intravesikaler Anwendung sind systemische Nebenwirkungen selten zu beobachten, da Epirubicin kaum resorbiert wird. Zu systemischen Nebenwirkungen kann es in Einzelfällen besonders bei frühem Instillationsbeginn (innerhalb von 24 Stunden nach TUR), ausgedehntem Tumorbefall der Blase oder bei Blasenentzündung kommen. Lokale Nebenwirkungen können bei Bedarf durch Verminderung der Konzentration des Instillates (bis 1 mg/ml) innerhalb der angegebenen Dosierungsempfehlungen bzw. Verlängerung des Behandlungsintervalls verringert werden.

Lokale Nebenwirkungen bei intravesikaler Anwendung:

Häufig: Chemozystitis (ca. 20%) in Verbindung mit Dysurie, Schmerzen und gelegentlich mit Hämaturie. Bakterielle Zystitis (ca. 17%) kann anwendungsbedingt, z.B. durch unsterile Katheter, entstehen. Selten: allergische Reaktionen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierung mit Epirubicin führt zu schwerer Myelosuppression (innerhalb von 10–14 Tagen, vorwiegend als Leukopenie und Thrombopenie), toxischen gastrointestinalen Wirkungen (hauptsächlich Mukositis) und akuten kardialen Komplikationen (innerhalb von 24 Stunden). Ein latentes Herzversagen wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen eines Herzversagens auftreten, sollten die Patienten gemäß den konventionellen Leitlinien behandelt werden.

Behandlung

Symptomatisch. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklingruppe (ATC: L01D B03).

Epirubicin ist ein 4'-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmako-

logischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und G₂-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit, durch Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren Komplexe mit der DNA zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der DNA- und RNA-Synthese.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Das Verteilungsvolumen (Vd) von Epirubicin beträgt 32–46 l/kg. Die Plasma-Clearance liegt bei 30–100 l/h.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität/Chronische Toxizität
Die bei Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität beobachteten Veränderungen an Tieren gleichen den klinischen Nebenwirkungen bei Patienten.

Mutagenität/Kanzerogenität

Für Epirubicin wurden in mehreren Prüfsystemen mutagene Wirkungen nachgewiesen. Im Tierversuch erwies sich Epirubicin als kanzerogen.

Reproduktionstoxizität/Teratogenität

Epirubicin wirkt in vitro oder in vivo reproduktionstoxisch und bei Ratten embryotoxisch. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Missbildungen beobachtet; Epirubicin muss jedoch wie andere Anthrazykline und Zytostatika als potenziell teratogen angesehen werden.

Prüfungen an Kaninchen zeigten bei einer Dosierung von 0,1 und 0,2 mg Epirubicinhydrochlorid/kg/Tag keinen signifikanten Unterschied in den Parametern für Teratogenität gegenüber der Kontrollgruppe; bei Dosen von 0,4 mg Epirubicinhydrochlorid/kg/Tag zeigte sich eine gravierende Toxizität mit hoher Mortalität der Muttertiere und zahlreichen Aborten.

Nach wiederholter Gabe wurde an Ratten und Hunden eine Atrophie der Testes insbesondere der Tubuli mit Störungen der Spermatogenese beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natrium-(S)-lactat-Lösung (50%) und Salzsäure 36% zur Pufferung, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Inkompatibilität sollte EPI-cell® nicht mit Heparin gemischt werden. Wenn EPI-cell® in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen. Ebenso sollte EPI-cell® nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C – +8 °C). Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Klare Durchstechflaschen (Glasart I) mit Chlorbutylstopfen und Aluminium-Bördelkappe mit einer flip-off Scheibe aus Plastik.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung
Klinikpackungen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Anbruch Restmenge verwerfen.

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung

EPI-cell® ist eine gebrauchsfertige Lösung und hat einen pH-Wert von 2,5–3,5. Vor Verabreichung soll die Lösung auf Raumtemperatur gebracht werden. EPI-cell® enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Vor der Anwendung ist die Injektionslösung auf Partikelfreiheit zu überprüfen. Injektionslösungen, die Partikel aufweisen, dürfen nicht verwendet werden und sind entsprechend den Entsorgungsvorschriften für Zytostatika zu beseitigen.

Beim Umgang mit EPI-cell® sollten, wie bei allen gleichartigen zytotoxisch wirksamen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden).

Beim Umgang mit EPI-cell® muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn EPI-cell® mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen. Bei Kontakt mit Haut oder Augen sollte sofort sorgfältig mit Wasser oder mit Wasser und Seife oder mit Natriumbicarbonatlösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden.

Die Empfehlungen „Sichere Handhabung von Zytostatika“ des Merkblattes M620 der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

Hinweise zur Beseitigung des nicht verwendeten Arzneimittels

Nicht verwendetes EPI-cell® und alle Materialien, die mit EPI-cell® in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummern

46393.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

16. März 2001/19. März 2013

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin