

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FARMORUBICIN® 50 mg HL
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Epirubicinhydrochlorid

1 Durchstechflasche Farmorubicin 50 mg HL mit 310 mg Pulver enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mammakarzinom
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
Kleinzelliges Bronchialkarzinom
Fortgeschrittenes Magenkarzinom
Fortgeschrittenes Weichteilsarkom

Intravesikale Anwendung zur Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) oberflächlicher Harnblasenkarzinome (Ta, T1) nach TUR

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1. Konventionelle Dosierung

Intervalltherapie mit 75–90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede 3. Woche

2. Polychemotherapie

Wenn Farmorubicin 50 mg HL 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

3.1 Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Intervalltherapie mit 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede 3. 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.

3.2 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 gewöhnlicherweise nur wenige Patienten der Aufnahme in eine Klinik oder besonderer Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen.

Eine Thrombozytopenie (Plättchenzahl unter 100.000/μl) tritt nur bei wenigen Patienten auf und ist selten schwer.

4. Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

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

Dosierung: 50 mg Epirubicinhydrochlorid (entspr. 25 ml rekonstituierter Lösung Farmorubicin 50 mg HL). 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 hepatobiliär ausgeschieden. Bei beeinträchtigter Leberfunktion oder Gallenabflussstörungen kann eine verzögerte Ausscheidung des Arzneimittels auftreten, wobei sich die Gesamtoxischkeit erhöht. Daher sollte die Leberfunktion (Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase) vor der Behandlung mit Epi-

rubicin überprüft und bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion die Dosis erniedrigt werden. Empfehlungen für die Dosisverringerng bei beeinträchtigter Leberfunktion richten sich nach den Plasmabilirubinspiegeln:

| 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 Dosisreduktion auf 75 % erwogen werden.

Art der Anwendung

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

Vor der Behandlung mit Epirubicin sollten Laborwerte sowie die Herzfunktion sorgfältig untersucht werden; während eines jeden 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.

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

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung

Zur Rekonstitution kann das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit 25 ml isotonischer (0,9%iger) Kochsalzlösung gelöst werden. Die Lösung ist rot gefärbt. Bei Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen kann die gebrauchsfertige Lösung vor direktem Licht geschützt über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (20–25 °C) bzw. 48 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2–8 °C) aufbewahrt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C aufzubewahren.

Das Lösungsmittel wird der Durchstechflasche mit Trockensubstanz hinzugefügt, wobei diese mit der roten Lösung ständig geschwenkt wird.

Farmorubicin-50 mg-HL-Durchstechflaschen sind keine Infusionsflaschen. Der gelöste Inhalt muss mit steriler Spritze und Nadel entnommen werden.

Beim Umgang mit Farmorubicin 50 mg HL muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Farmorubicin 50 mg HL mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen.

Eine Handbürste sollte allerdings nicht verwendet werden, um die Haut nicht zusätzlich mechanisch zu schädigen.

Bei Kontakt mit Haut oder Augen sollte sofort sorgfältig mit Wasser oder mit Wasser und Seife oder mit Natriumbicarbonat-Lösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden.

Die Empfehlungen „Sichere Handhabung von Zytostatika“ des Merkblattes M 620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

Intravenöse Applikation

Farmorubicin 50 mg HL wird intravenös appliziert.

Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von Farmorubicin 50 mg HL muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden.

Farmorubicin 50 mg HL darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden!

Da paravasale Injektionen von Epirubicin schwerwiegende Gewebeschädigungen und auch Nekrosen verursachen können, wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Schlauch einer laufenden i.v.-Infusion mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung zu geben. Zur Überprüfung der korrekten Lage der Infusionsnadel werden zuvor einige ml einer Infusionslösung (z.B. 0,9%ige NaCl-Lösung) verabreicht. Die Gesamtmenge der Farmorubicin 50 mg HL wird innerhalb von 10–15 Minuten intravenös verabreicht. Venensklerosierungen können durch Injektion in zu kleine Venen oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene verursacht werden. Nach erfolgter Verabreichung wird die Vene mit dem Rest der Infusionslösung gespült.

Intravesikale Applikation

Das Instillat sollte für 1–2 Stunden in der Blase verbleiben, jedoch nicht weniger als 30 Minuten. Die Patienten sollten einige Stunden vor der Instillation möglichst wenig trinken, um eine Verdünnung des Instillats mit Urin zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Farmorubicin 50 mg HL darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), andere Anthrazykline/ Anthracendione oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- bei ausgeprägter Knochenmarkdepression (z.B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/ oder Strahlentherapie)
- bei ausgeprägten Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich
- bei akuten systemischen Infektionen
- bei ausgeprägter Beeinträchtigung der Leberfunktion
- bei muskulärer Herzinsuffizienz Grad IV (Ruheinsuffizienz)
- bei akutem Myokardinfarkt und abgelaufenem Myokardinfarkt, der zur muskulären Herzinsuffizienz Grad III und IV geführt hat
- bei Kardiomyopathie
- bei akuten entzündlichen Herzerkrankungen
- bei instabiler Angina pectoris
- bei ausgeprägten Rhythmusstörungen mit gravierenden hämodynamischen Auswirkungen, auch in der Vorgeschichte
- bei vorausgegangener Behandlung mit Epirubicin, anderen Anthrazykline oder Anthracendione bis zur maximalen Kumulativdosis
- Stillzeit

Patienten mit anderen Stadien der angeführten Herzerkrankungen und/ oder einer Vorbehandlung mit anderen Anthrazykline bedürfen einer individuellen therapeutischen Entscheidung, einschließlich der folgenden Verlaufskontrolle.

Bei intravesikaler Anwendung:

- Harnwegsinfekt
- Zystitis
- Großes Restharnvolumen
- Schrumpffblase
- Invasive Tumoren der Blasenwand
- Probleme bei der Katheterisierung
- Hämaturie

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

Hinweise

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit vorangegangener, gleichzeitiger oder geplanter Radiotherapie geboten. Diese haben bei der Anwendung von Epirubicin ein erhöhtes Risiko von Lokalreaktionen im Bestrahlungsfeld (Recall-Phänomen).

Eine vorangegangene Bestrahlung des Mediastinums erhöht die Kardiotoxizität von Epirubicin.

Ein kardiales Monitoring wird empfohlen bei Epirubicin-Dosen über 450 mg/m² KOF; die maximale kumulative Dosis sollte 900 mg/m² KOF nicht überschreiten.

Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin sollte sich der Patient von den toxischen Auswirkungen (wie z. B. Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und generalisierten Infektionen) einer vorhergegangenen zytotoxischen Behandlung erholt haben.

Eine Impfung mit Lebendvakzinen sollte im zeitlichen Zusammenhang mit einer Epirubicin-Therapie nicht durchgeführt werden. Der Kontakt des Patienten mit Polio-Impfungen sollte vermieden werden.

Farmorubicin 50 mg HL darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des Gehaltes an Methyl-4-hydroxybenzoat kann bei Anwendung dieses Arzneimittels Urtikaria (Nesselsucht) auftreten. Möglich sind auch Spätreaktionen wie Kontaktdermatitis. Selten sind Sofortreaktionen mit Urtikaria und Bronchospasmus (Bronchialkrampf).

Während die Behandlung mit hohen Epirubicin-Dosen (z. B. ≥ 90 mg/m² alle 3–4 Wochen) generell zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei den Standarddosen (z. B. < 90 mg/m² alle 3–4 Wochen) führt, können die Ausprägungen einer Neutropenie und Stomatitis/ Mukositis hierbei verstärkt sein. Die Therapie mit hohen Dosen von Epirubicin erfordert daher eine besondere Kontrolle im Hinblick auf mögliche klinische Komplikationen einer ausgeprägten Myelosuppression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität stellt ein Risiko der Behandlung mit Anthrazykline dar. Diese kann sich in frühen (z. B. akuten) oder späten (z. B. verzögerten) Ereignissen manifestieren.

Frühe Ereignisse (Soforttyp): Frühe kardiotoxische Ereignisse von Epirubicin sind hauptsächlich Sinustachykardie und/ oder EKG-Veränderungen wie beispielsweise unspezifische ST-Strecken-Veränderungen. Weiterhin wurden Tachyarrhythmien (einschließlich vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykardie) sowie atrioventrikulärer- und Schenkelblock beobachtet. Diese Erscheinungen führen nicht notwendigerweise zur Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität, sie sind selten klinisch relevant und üblicherweise kein Grund, einen Abbruch der Epirubicin-Therapie zu erwägen.

Späte Ereignisse (Spättyp): Verzögerte kardiotoxische Ereignisse entwickeln sich üblicherweise später im Laufe der Behandlung mit Epirubicin oder innerhalb von 2–3 Monaten nach Beendigung der Therapie. Es wurden jedoch auch schon spätere Ereignisse (mehrere Monate bis Jahre nach Therapieende) berichtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich in Form einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und/ oder als Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie beispielsweise Dyspnoe, Lungenödem, Ödeme der Extremitäten, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Eine lebensbedrohliche dekompensierte Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer durch Anthrazykline ausgelösten Kardiomyopathie und repräsentiert die dosislimitierende kumulative Toxizität des Arzneimittels.

Das Risiko einer dekompensierten Herzinsuffizienz nimmt mit einer kumulativen Epirubicin-Gesamtdosis über 900 mg/m² rapide zu. Diese Gesamtdosis sollte nur unter größter Vorsicht überschritten werden.

Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn, während und nach Beendigung der Thera-

pie überwacht werden (EKG, Radionuklid-angiographie oder Echokardiographie [zur Bestimmung der LVEF]), um das Risiko schwerer kardialer Störungen zu verringern. Dies gilt besonders für Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte Toxizität oder bei erhöhten kumulativen Anthrazyklin-Dosen. Durch regelmäßige Kontrolle der LVEF und einen sofortigen Abbruch der Therapie mit Epirubicin beim Auftreten ersten Zeichen einer gestörten Organfunktion kann das Risiko kardialer Störungen vermindert werden.

Im Hinblick auf das Risiko einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Epirubicin-Gesamtdosis von 900 mg/m² nur unter größter Vorsicht überschritten werden.

Aktive oder stumme Herz-Kreislauf-Erkrankungen, geplante oder momentan laufende Bestrahlungen im Bereich des Mediastinums oder Perikards, vorangegangene Therapien mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die kardiale Kontraktibilität verringern können, oder mit kardiotoxischen Substanzen (z.B. Trastuzumab) stellen Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität dar, wobei das Risiko für ältere Menschen höher ist. Abhängig vom Vorhandensein dieser Risikofaktoren kann die Kardiotoxizität von Epirubicin auch schon bei niedrigeren kumulativen Gesamtdosen auftreten.

Bei Patienten, die Trastuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhielten, wurde eine Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Klassen II–IV) beobachtet. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz, die mit dem Versterben der Patienten assoziiert wurde, reichte von mäßig bis schwer.

Trastuzumab und Anthrazykline, wie Epirubicin, dürfen derzeit nur im Rahmen einer streng kontrollierten klinischen Studie mit kardiologischer Überwachung kombiniert gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die zuvor Anthrazykline erhielten, besteht bei einer Trastuzumab-Behandlung ebenfalls das Risiko einer Kardiotoxizität, das jedoch geringer ist als bei einer gleichzeitigen Gabe von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Blutkreislauf des Patienten verbleiben. Bei Patienten, die nach dem Absetzen von Trastuzumab Anthrazykline wie Epirubicin erhalten, besteht daher u.U. ein erhöhtes Risiko einer Kardiotoxizität. Ärzte sollten daher nach Möglichkeit eine auf Anthrazyklinen basierte Therapie für bis zu 7 Monate nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Ist dies nicht möglich, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

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

Es liegen sporadische Berichte über fetale/neonatale kardiotoxische Ereignisse, einschließlich fetalen Todes, nach in-utero Ex-

position gegenüber Epirubicin vor (siehe Abschnitt 4.6).

Die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen ist wahrscheinlich additiv.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen, so kann auch Epirubicin zu einer Myelosuppression führen. Kontrollen des Blutbilds (insbesondere Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) sind vor und während jedes Behandlungszyklus erforderlich. Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die überwiegende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicin und die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind üblicherweise schwerer bei Hochdosis-schemata und erreichen den Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung des Arzneimittels. Dies ist normalerweise vorübergehend, wobei das weiße Blutbild/ die Neutrophilenzahl in den meisten Fällen bis zum 21. Tag auf normale Werte zurückgeht. Thrombopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/ Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebehypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelt wurden, wurden sekundäre Leukämien mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Zu sekundären Leukämien kommt es häufiger, wenn diese Substanzen zusammen mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen oder mit einer Bestrahlung eingesetzt werden, bei Patienten, die mit hohen Dosen Zytostatika vorbehandelt sind, oder wenn die Dosis des Anthrazyklins erhöht wurde. Diese Leukämien haben eine Latenzzeit von 1–3 Jahren.

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin führt zu Erbrechen. Mukositis/Stomatitis treten bald nach der Applikation auf und können sich, wenn sie schwer verlaufen, innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulzera entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich bis zur 3. Therapiewoche von dieser Nebenwirkung.

Leberfunktion

Epirubicin wird größtenteils über das hepato biliäre System eliminiert. Vor und während der Behandlung mit Epirubicin sollten Gesamtbilirubin und die AST-Spiegel kontrolliert werden. Bei Patienten mit erhöhten Bilirubin- oder AST-Werten kann die Clearance verzögert sein, mit der Konsequenz einer erhöhten Gesamttoxizität. Bei diesen Patienten werden niedrigere Dosierungen empfohlen. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten Epirubicin nicht erhalten.

Nierenfunktion

Vor und während der Behandlung mit Epirubicin sollte das Serumkreatinin kontrolliert werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Auswirkungen an der Injektionsstelle
Zu einer Phlebosklerose (venösen Sklerose) kann es durch eine Injektion in ein kleines Gefäß oder durch wiederholte Injektionen in dieselbe Vene kommen. Durch genaues Befolgen der empfohlenen Anwendungshinweise kann das Risiko einer Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle vermindert werden.

Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicin während der i.v.-Gabe kann zu lokalen Schmerzen, schweren Gewebeschäden (Vesikation, schwere Cellulitis) und Nekrosen führen. Sollten bei der i.v.-Gabe von Epirubicin Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die Nebenwirkung einer Extravasation von Anthrazyklinen kann durch die umgehende Einleitung einer gezielten Behandlung mit z.B. Dexrazoxan (Hinweise zum Gebrauch siehe entsprechende Fachinformationen) vermieden oder verringert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Hautareals mit Hyaluronsäure und DMSO vermindert werden. Anschließend sollte der Patient noch engmaschig überwacht werden, da Nekrosen auch noch nach mehreren Wochen auftreten können.

Beim Auftreten einer Extravasation sollte wegen einer möglichen Exzision ein plastischer Chirurg herangezogen werden.

Sonstiges

Thrombophlebitis und thromboembolische Erscheinungen einschließlich Lungenembolie (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf) wurden, wie auch bei anderen zytotoxischen Substanzen, unter der Therapie mit Epirubicin berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

Wegen des extensiven Purinkatabolismus bei schneller, arzneimittelinduzierter Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) kann es unter Epirubicin zu einer Hyperurikämie kommen. Nach Beginn der Behandlung sollten die Harnsäure-, Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatininwerte überprüft werden. Hydratation, Alkalisierung des Urins und prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko potenzieller Komplikationen des Tumorlyse-Syndroms senken.

Immunsuppressive Effekte/ erhöhte Infektanfälligkeit

Die Verabreichung von Lebendimpfstoff oder attenuiertem Lebendimpfstoff an Patienten, die durch Chemotherapeutika, einschließlich Epirubicin, immunsupprimiert sind, kann zu schweren oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. 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.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann genotoxisch sein. Männer und Frauen sollten unter der Behandlung mit Epirubicin einen wirksamen Empfängnischutz betreiben (siehe Abschnitt 4.6). Nach Beendigung der Therapie sollte bei Patienten mit Kinderwunsch gegebenen-

falls und soweit verfügbar eine genetische Beratung erfolgen.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel kann für die Verabreichung mit natriumhaltigen Lösungen weiter zubereitet werden (siehe Abschnitt 4.2), und dies sollte im Verhältnis zur Gesamtmenge an Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, betrachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Epirubicin meist als Teil einer Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika verwendet wird, kann sich die Gesamtoxizität, insbesondere hinsichtlich der Myelosuppression und gastrointestinalen Toxizität, verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Epirubicin und anderen kardiotoxischen Substanzen (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) oder einer Strahlentherapie des Mediastinums verstärken die Kardiotoxizität von Epirubicin. Daher ist hier, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen kardioaktiven Substanzen (z. B. Calciumantagonisten), eine besonders sorgfältige Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Therapie erforderlich. Auch Patienten, die erst nach Beendigung einer Therapie mit anderen kardiotoxischen Substanzen, speziell solchen mit einer langen Halbwertszeit (z. B. Trastuzumab), Anthrazykline erhalten, können einem erhöhten Risiko für kardiotoxische Erscheinungen unterliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer (Vor-) Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Die Dosierung von Epirubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Epirubicin-Therapie verstärkt sein.

Epirubicin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert; jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Stoffwechslung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin und infolgedessen Wirksamkeit und/ oder Toxizität beeinflussen.

Die Kombination von Epirubicin mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln kann bei Beeinträchtigung des hepatischen Metabolismus und/ oder der biliären Ausscheidung von Epirubicin zu einer Erhöhung der Toxizität der Substanz führen. Dies kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Zytostatika erhöht sich das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen.

Arzneimittel, die zu einer Verzögerung der Harnsäureausscheidung führen (z. B. Sulfonamide, bestimmte Diuretika), können bei

gleichzeitiger Anwendung von Epirubicin zu einer verstärkten Hyperurikämie führen.

Epirubicin bindet an Heparin; es kann zu Ausfällungen und Wirkungsverlust beider Wirkstoffe kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil vermindert die systemische Verfügbarkeit von Epirubicin durch eine Erhöhung der Clearance. Dadurch kommt es zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit der Epirubicin-Metaboliten. Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und dessen knochenmarksuppressiven Effekt eventuell verstärken.

Cimetidin erhöht die AUC („Area under the curve“) von Epirubicin um 50 %. Aus diesem Grund sollte eine Behandlung mit Cimetidin bei Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid unterbrochen werden.

Wird Paclitaxel vor der Gabe von Epirubicin verabreicht, kann dies erhöhte Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und dessen Metaboliten hervorrufen. Die Metaboliten sind jedoch weder toxisch noch pharmakologisch aktiv. Die gleichzeitige Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn das Taxan nach dem Anthrazyklin verabreicht wurde.

Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die beiden Wirkstoffe zeitlich versetzt (mindestens 24 Stunden) verabreicht werden.

Patienten, die Epirubicin erhalten, sollten nicht mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden. Abgetötete oder inaktivierte Vakzine können verabreicht werden – der Impferfolg kann jedoch verringert sein.

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 des Epirubicin vom Blut in das Körpergewebe beschleunigen und die Verteilung von Epirubicin auf die roten Blutkörperchen beeinflussen.

Durch die gleichzeitige Gabe von Interferon-alpha-2b kann es sowohl zu einer Verringerung der terminalen Halbwertszeit als auch der Gesamtklärung von Epirubicin kommen.

Bei Patienten, die ein Anthrazyklin in Kombination mit Dexrazoxan erhalten, kann eine Myelosuppression häufiger oder in schwerer Form auftreten.

4.6 Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Epirubicin bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Epirubicin den Fötus schädigen kann. Wie die meisten anderen antineoplastischen Wirkstoffe zeigte auch Epirubicin bei Tieren mutagene und karzinogene Eigenschaften.

Vermeiden Sie die Anwendung von Epirubicin während des 1. Trimenon. Die verfü-

baren Humandaten belegen weder das Vorhandensein noch das Nichtvorhandensein schwerwiegender Geburtsfehler und Fehlgeburten im Zusammenhang mit der Verwendung von Epirubicin im 2. und 3. Trimenon.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vollständig über die Schädigungen des Fötus im Falle des Auftretens einer Schwangerschaft während der Epirubicin-Therapie aufgeklärt werden. Epirubicin sollte nicht bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden könnten, eingesetzt werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fötus. Es gab sporadische Berichte über eine vorübergehende ventrikuläre Hypokinesie des Fötus und/ oder des Neugeborenen, vorübergehend erhöhte kardiale Enzyme und den fetalen Tod aufgrund einer vermuteten Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität nach einer in-utero Exposition gegenüber Epirubicin im 2. und/ oder 3. Trimenon (siehe Abschnitt 4.4). Der Fötus und/ oder das Neugeborene ist auf Kardiotoxizität zu überwachen und Tests im Einklang mit den üblichen Behandlungsstandards sind durchzuführen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch ausgeschieden werden und aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen durch Epirubicin, sollten stillende Frauen angewiesen werden, während der Behandlung mit Epirubicin und mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis, nicht zu stillen.

Fertilität

Es gibt keine schlüssigen Informationen darüber, ob Epirubicin die menschliche Fertilität nachteilig beeinflusst oder teratogen wirkt. Epirubicin könnte bei menschlichen Spermien Chromosomenschäden verursachen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie über eine Spermakonservierung beraten lassen. Sowohl Männer als auch Frauen, die Epirubicin erhalten, sollten auf die mögliche Gefahr einer nachteiligen Wirkung auf die Nachkommen hingewiesen werden.

Bei prämenopausalen Frauen kann Epirubicin Amenorrhoe und vorzeitige Menopause verursachen.

Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Behandlung zu vermeiden und während der Behandlung und für mindestens 6,5 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden eine wirksame Verhütungsmethode während der Behandlung und für mindestens 3,5 Monate nach der letzten Dosis, anzuwenden.



FARMORUBICIN® 50 mg HL

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

Mit Epirubicin wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Fähigkeit, Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen, durchgeführt. Epirubicin kann jedoch Episoden von Übelkeit und Erbrechen verursachen, die vorübergehend die Fähigkeit, Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet und während der Behandlung mit Epirubicin mit folgender Häufigkeit berichtet:

Siehe Tabelle

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 Me-

dizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Sehr hohe Einzeldosen von Farmorubicin 50 mg HL können eine akute Myokarddegeneration innerhalb von 24 Stunden und eine schwere Myelosuppression innerhalb von 10–14 Tagen verursachen.

Eine akute Überdosierung kann zu toxischen gastrointestinalen Erscheinungen (vor allem Mukositis) und akuten Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems führen.

Im Falle einer Überdosierung wurde späteres Herzversagen bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Anthrazyklinen beobachtet.

Therapie

Beim Auftreten von Intoxikationserscheinungen sollte die Applikation von Epirubicin sofort abgebrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden.

Bei kardialer Beteiligung ist ein Kardiologe hinzuzuziehen.

Bei ausgeprägter Myelosuppression sollte die Substitution der fehlenden Blutbestandteile und die Verlegung des Patienten in einen keimfreien Raum erwogen werden.

Epirubicin ist *in vivo* nicht effektiv dialysierbar.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Paravasate

Eine paravenöse Fehlinjektion führt zu lokaler Nekrose und Thrombophlebitis. Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravenöse Applikation hin.

Therapie von Paravasaten

Bei erfolgten Paravasaten ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen; die Kanüle sollte zunächst belassen werden, um sie nach einer kurzen Aspiration zu entfernen. Es wird empfohlen, DMSO 99% über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm² Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte ein Débridement in Erwägung gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion,

| Systemorganklasse | Sehr häufig ≥ 1/10 | Häufig ≥ 1/100, < 1/10 | Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100 | Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000 | Sehr selten < 1/10.000 | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|--|---|--|--|---------------------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion, Konjunktivitis | Bakterielle Zystitis [§] | Sepsis*, Pneumonie* | | | Septischer Schock, Zellulitis |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | Akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Granulozytopenie, Febrile Neutropenie | | | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Anaphylaktische Reaktion* [¶] , Hypersensitivität | | Anaphylaktischer Schock |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Appetitlosigkeit, Dehydratation* | | Hyperurikämie* | | |
| Augenerkrankungen | Keratitis | | | | | |
| Herzkrankungen | | Ventrikuläre Tachykardie, AV-Block, Schenkelblöcke, Bradykardie, kongestive Herzinsuffizienz ^α | | Kardiotoxizität [¶] | | |
| Gefäßerkrankungen | Hitzewallungen, Phlebitis* | Hämorrhage*, Rötungen* | Embolie, arterielle Embolie*, Thrombophlebitis* | | | Schock*, Phlebosklerose |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Lungenembolie* | | | Hypoxie [™] |

März 2022 spcde-2v21frhn-pv-50

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Sehr häufig ≥ 1/10 | Häufig ≥ 1/100, < 1/10 | Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100 | Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000 | Sehr selten < 1/10.000 | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|--|---|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Schleimhautentzündung, Diarrhoe | Oesophagitis, Gastrointestinale Schmerzen*, Abdominale Schmerzen, Gastrointestinale Erosion*, Gastrointestinale Hämorrhagien*, Gastrointestinales Geschwür*, Mundschleimhauterosion | | | | Bukkale Pigmentierung* |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Alopezie, Hauttoxizität | Hautausschlag/Juckreiz, Nägelverfärbung*, Hautstörungen, Hyperpigmentierung der Haut* | Urtikaria*, Erythem* | | | Fotosensitive Reaktion* |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Chromaturie** | Dysurie§, Hämaturie§, Pollakisurie§ | | | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Amenorrhoe | | | Azoospermie | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Unwohlsein, Pyrexie* | Schüttelfrost*, Erythem an der Infusionsstelle | Asthenie | | | Schmerzen, Weichteilnekrose ^α |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | Schwindel | | Kopfschmerzen |
| Untersuchungen | Abnormale Transaminasespiegel | Verringerte Ejektionsfraktion | | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Chemische Zystitis§ | | | | | Recall-Phänomen ^Δ |

* Nebenwirkungen nach Anwendungsbeobachtung identifiziert.

** Ein Resultat der Myelosuppression.

† einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost.

‡ z. B. EKG-Abnormalitäten, Arrhythmien, Kardiomyopathie.

α Dyspnoe, Ödem, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Galopprrhythmus werden zusammen mit dieser Nebenwirkung genannt.

† Rotfärbung des Urins für 1–2 Tage nach der Verabreichung.

ε nach versehentlicher paravenöser Injektion.

§ nach intravesikaler Verabreichung.

Δ Hypersensitivität von bestrahlter Haut (Strahlungs-recall-Reaktion).

sequenziell mit der DMSO-Applikation erfolgen (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigem Wert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zytotoxische Antibiotika; ATC-Code: L01DB03

Epirubicin ist ein 4'-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und 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 *in vitro* gegen verschiedene Tumorzelllinien wirksam. Die antineoplastische Wirkung wurde auch *in vivo* an einem weiten Spektrum experimenteller Tumoren nachgewiesen, darunter die Leukämien L1210 und P388, Sarkom SA180 (solide und aszitische Form), Melanom B16, Mam-

makarzinom, Lewis-Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren, die in athymische Nacktmäuse implantiert wurden, konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom). Bei intravesikaler Instillation von Epirubicin für die Behandlung von oberflächlichen Harnblasenkarzinomen zeigt sich vernachlässigbare systemische und geringe lokale Toxizität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Epirubicin unterliegt einer triphasischen Plasmaclearance, charakterisiert durch eine schnelle initiale Verteilungsphase ($t_{1/2\alpha}$: 3,0–4,8 Minuten), gefolgt von einer intermediären Eliminationsphase ($t_{1/2\beta}$: 1,1–2,6 Stunden) und einer langsamen terminalen Eliminationsphase ($t_{1/2\gamma}$: 18–45 Stunden).

Das Verteilungsvolumen (V_d) von Epirubicin beträgt 32–46 l/kg. Die Plasmaclearance 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 zehnfach geringere zytotoxische Aktivität auf als Epirubicin. Für die anderen Metaboliten konnte keine signifikante Aktivität oder Toxizität nachgewiesen werden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Epirubicin war, wie andere Anthrazykline, bei Ratten mutagen, genotoxisch, embryotoxisch und karzinogen.

Es wurden keine Fehlbildungen bei Ratten oder Kaninchen beobachtet, aber wie andere Anthrazykline und Zytostatika muss auch Epirubicin als potenziell teratogen betrachtet werden.

Eine Studie zur lokalen Verträglichkeit bei Ratten und Mäusen zeigte, dass die Extravasation von Epirubicin Gewebenekrosen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (als Lösungsvermittler) und Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Inkompatibilität sollte Farmorubicin 50 mg HL nicht mit Heparin gemischt werden. Wenn Farmorubicin 50 mg HL in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen.

Ebenso sollte Farmorubicin 50 mg HL nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Bei Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen kann die gebrauchsfertige Lösung vor direktem Licht geschützt über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (20–25 °C) bzw. 48 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2–8 °C) aufbewahrt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit einem roten, lyophilisierten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche mit 310 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

21825.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Januar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. April 2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt