Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

Eine 5 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 10 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 9,35 mg Epirubicin.

Eine 10 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 20 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 18,7 mg Epirubicin.

Eine 25 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 46,75 mg Epirubicin.

Eine 50 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 100 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 93,5 mg Epirubicin.

Eine 100 ml Durchstechflasche Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung enthält 200 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 187 mg Epirubicin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 3,54 mg/ml (0,154 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, rote Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epirubicin wird zur Behandlung einer Reihe von neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, einschließlich:

- Mammakarzinom
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Magenkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

- Papillärem Übergangszellkarzinom der Harnblase
- *Carcinoma in situ* der Harnblase
- Intravesikale Instillation zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Standarddosierung

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

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

Hochdosis-Behandlung

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

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

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

Mammakarzinom

Für die adjuvante Behandlung von PatientenMammakarzinom in frühem Erkrankungsstadium mit positiven Lymphknoten-Befall werden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid zwischen 100 mg/m² (als Einzeldosis an Tag 1) und 120 mg/m² (verteilt auf zwei Dosen an Tag 1 und 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) werden bei Patienten empfohlen, deren Knochenmarksfunktion durch eine vorangegangene Chemotherapie oder Strahlentherapie, durch das Alter oder durch neoplastische Infiltration des Knochenmarks beeinträchtigt wurde. Die Gesamtdosis für einen Zyklus kann aufgeteilt an 2 - 3 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden.

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

	Epirubicinhydrochlorid-Dosis (mg/m²) [a]	
Krebsindikation	**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 für 4 Wochen, danach einmal monatlich über 11 Monate	

[a] Die Dosierungen werden normalerweise an Tag 1 oder an Tag 1, 2 und 3 im 21-Tage-Intervallen verabreicht.

Kombinationstherapie

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

Leberinsuffizienz

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

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

*Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Niereninsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicin bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Epirubicin ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

Intravenöse Verabreichung

Es wird empfohlen, Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung über den Schlauch einer laufenden intravenösen 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusion zu verabreichen, nachdem die korrekte Lage der Nadel in der Vene überprüft wurde. Besondere Sorgfalt ist erforderlich, um Extravasate zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle eines Extravasats muss die Verabreichung sofort beendet werden.

Intravesikale Verabreichung

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

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

Eine Instillation von 50 mg/50 ml (verdünnt mit 0,9%iger [9 mg/ml] Natriumchloridlösung oder Wasser für Injektionszwecke) pro Woche über 8 Wochen.

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

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

Zur Rezidivprophylaxe: Eine Instillation von 50 mg/50 ml pro Woche über 4 Wochen, gefolgt von einer Instillation pro Monat über 11 Monate.

VERDÜNNUNGSTABELLE FÜR LÖSUNGEN ZUR BLASENINSTILLATION

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Epirubicin darf nicht angewendet werden

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

Intravenöse Anwendung:

- persistierende Myelosuppression
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- schwere Herzinsuffizienz
- kürzlich erlittener Myokardinfarkt
- schwere Arrhythmien
- vorhergehende Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Patienten mit akuten systemischen Infektionen
- instabile Angina pectoris
- Myokardiopathie
- akute entzündliche Herzerkrankungen
- schwere Entzündung der Schleimhäute im Mund und/oder Gastrointestinaltrakt.

***Intravesikale Anwendung*:**

- Harnwegsinfektionen
- Invasiven Tumoren, die in die Blasenwand eingedrungen sind
- Probleme bei der Katheterisierung
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- Schrumpfblase
- Große Restharnmengen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

Obwohl die Behandlung mit hohen Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid (z. B. ≥ 90 mg /m^2 alle 3 bis 4 Wochen) unerwünschte Ereignisse verursacht, die denen unter Standarddosierungen (< 90 mg /m^2 alle 3 bis 4 Wochen) gesehenen vergleichbar sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie und Stomatitis/Mukositits erhöht sein. Die Behandlung mit hohen Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid erfordert besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich möglicher klinischer Komplikationen infolge einer ausgeprägten Myelosuppression.

Herzfunktion

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

Früh auftretende (d. h. akute) Nebenwirkungen:
Früh auftretende Kardiotoxizität von Epirubicin besteht vorwiegend aus einer Sinustachykardie und/oder Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG) wie unspezifische ST-T-Wellenveränderungen. Tachyarrhythmien einschließlich ventrikulärer Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykadie sowie atrioventrikulärer Block und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet.

Diese Wirkungen sagen gewöhnlich nichts über eine spätere Entwicklung verzögerter Kardiotoxizität aus, sind selten von klinischer Bedeutung, im Allgemeinen vorübergehend und umkehrbar, und kein Grund für einen Abbruch der Behandlung mit Epirubicin.

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

Das Risiko, eine kongestive Herzinsuffizienz zu entwickeln, steigt mit steigenden kumulativen Epirubicinhydrochlorid-Gesamtdosen von mehr als 900 mg /m² rasch an. Diese kumulative Dosis sollte nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Spät Überwachung der Herzfunktion:
Die Herzfunktion sollte beurteilt werden, bevor sich die Patienten einer Behandlung mit Epirubicin unterziehen, und muss, um das Risiko zu verringern, eine schwere kardiale Beeinträchtigung zu erleiden, während der gesamten Behandlung überwacht werden.

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

In Anbetracht des Risikos einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Epirubicinhydrochlorid-Dosis von 900 mg/m^2 nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie ist verbunden mit einer persitierenden QRS-Niedervoltage, einer Verlängerung des systolischen Zeitintervalls über die normalen Werte hinaus (PEP) sowie mit einer Abnahme der Auswurffraktion (LVEF). Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) können auf eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie hindeuten, jedoch ist das EKG keine sensitive oder spezifische Methode, eine durch Anthrazykline bedingte Kardiotoxizität nachzuverfolgen.

Risikofaktoren für kardiale Toxizität schließen eine aktive oder latente Herz-Kreislauferkrankung, vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediastinal/perikardialen Bereich, vorhergehende Behandlung mit Anthrazyklinen oder Anthracendionen sowie die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel mit der Fähigkeit, die kardiale Kontraktilität zu unterdrücken oder kardiotoxische Arzneimittel (z. B. Trastuzumab) ein (siehe Abschnitt 4.5). Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko.
Die Herzfunktion muss besonders streng bei Patienten überwacht werden, die hohe kumulative Dosen erhalten sowie bei denjenigen mit hohen Risikofaktoren. Jedoch kann Kardiotoxizität durch Epirubicin auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob Risikofaktoren vorhanden sind.
Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen additiv ist.

Es liegen sporadische Berichte über fetale/neonatale kardiotoxische Ereignisse, einschließlich fetalen Todes, nach *in-utero*-Exposition gegenüber Epirubicin vor (siehe Abschnitt 4.6).

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

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

Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Blutkreislauf verbleiben. Daher sollten Ärzte möglichst bis zu 7 Monate nach Beendigung einer Behandlung mit Trastuzumab eine anthrazyklinbasierte Behandlung vermeiden. Werden Anthrazykline vor Ablauf dieser Frist angewendet, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen. Falls sich während einer Trastuzumab-Behandlung im Anschluss an eine Epirubicin-Behandlung eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelt, sollte diese mit den üblichen Maßnahmen behandelt werden.

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Wirkstoffe kann Epirubicin Myelosuppression verursachen. Vor jedem Behandlungszyklus und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin sollten die hämotologischen Profile beurteilt werden, einschließlich Differenzialblutbild der weißen Blutzellen (WBK). Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorherrschende Manifestation einer hämatologischen Toxizität von Epirubicin und ist die häufigste akute dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind im Allgemeinen schwerer bei Hochdosisschemata, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen Tag 10 und Tag 14 nach Verabreichung des Arzneimittels erreicht wird. Dies ist normalerweise vorübergehend, wobei die Anzahl der WBK/Neutrophilen in den meisten Fällen bis Tag 21 auf normale Werte zurückgeht. Thrombozytopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinischen Folgen schwerer Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/ Septikämie, septischen Schock, Blutungen, Gewebehypoxie oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Epirubicin, behandelt wurden, wurde über sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn solche Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen in Kombination mit einer Strahlentherapie gegeben werden, wenn Patienten mit zytotoxischen Arzneimitteln stark vorbehandelt waren oder wenn die Dosierung der Anthrazykline gesteigert wurde. Diese Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinal

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

Leberfunktion

Der hauptsächliche Eliminierungsweg von Epirubicin ist das hepatobiliäre System. Vor Beginn und während der Behandlung mit Epirubicin sollten die Gesamtbilirubin- und AST-Spiegel im Serum untersucht werden. Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST können eine verlangsamte Arzneimittel-Clearance mit einem Anstieg der Gesamttoxizität haben. Bei diesen Patienten werden niedrigere Dosen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten kein Epirubicin erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

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

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

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

Extravasation

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

Sonstiges

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

Tumor-Lyse-Syndrom

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

Immunsuppremierende Wirkungen/erhöhte Infektanfälligkeit

Auf die Verabreichung von Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten, die bereits durch chemotherapeutische Wirkstoffe, einschließlich Epirubicin, immungeschwächt sind, verzichtet werden, da dies zu schweren oder tödlich verlaufenden Infektionen führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Das gilt auch noch für 6 Monate nach dem Absetzen der Chemotherapie. Totimpfstoffe bzw. inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein. Der Kontakt zu Personen, die kürzlich gegen Polio geimpft wurden, ist zu vermeiden.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann genotoxisch sein.

Männer und Frauen, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten eine zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Patienten, die nach dem Abschluss der Behandlung einen Kinderwunsch haben, sollte geraten werden, genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, falls erforderlich und möglich (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,154 mmol (oder 3,54 mg) Natrium pro ml Injektionslösung. Dies ist bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

Zusätzliche Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Anwendung

Intravesikale Anwendung

Die Verabreichung von Epirubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaurie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenverengung führen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Probleme bei der Katheterisierung (z. B. ureterale Obstruktion aufgrund massiver Blasentumore) zu richten.
Bei einem Harnrückfluss von der Blase in das Nierenbecken (vesikoureteraler Reflux) ist eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die Anthrazykline erhalten, nachdem eine Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen, insbesondere solche mit langer Halbwertszeit wie Trastuzumab, beendet wurde, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Kardiotoxizität zu entwickeln. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Blutkreislauf verbleiben. Deher sollten Ärzte möglichst bis zu 7 Monate nach Beendigung einer Behandlung mit Trastuzumab eine anthrazyklinbasierte Behandlung vermeiden. Werden

Anthrazykline vor Ablauf dieser Frist angewendet, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten, die Epirubicin erhalten, zu vermeiden. Das gilt auch noch für 6 Monate nach dem Absetzen der Chemotherapie. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein. Während der Behandlung mit Epirubicin sollten Patienten auch den Kontakt zu Personen, die kürzlich gegen Polio geimpft wurden, vermeiden.

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

Paclitaxel kann, wenn es vor Epirubicin gegeben wird, zu erhöhten Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten führen, wobei letztere jedoch weder toxisch noch aktiv sind. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn eine zeitlich versetzte Verabreichung der beiden Wirkstoffe erfolgt. Die Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte mit einem Intervall von mindestens 24 Stunden zwischen den 2 Wirkstoffen durchgeführt werden.

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

Verapamil (Racemat) kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern. Dexverapamil (R-Enantiomer) kann möglicherweise dessen knochenmarksupprimierenden Wirkungen erhöhen.

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

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

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

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

Arzneimittel, die die Harnsäureausscheidung verzögern (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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Epirubicin bei Schwangeren vor. Wie die meisten anderen antineoplastischen Wirkstoffe zeigte auch Epirubicin in Tierversuchen mutagene und karzinogene Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Epirubicin den Fötus schädigen kann, wenn es bei Schwangeren angewendet wird.

Schwangerschaft

Vermeiden Sie die Anwendung von Epirubicin während des 1. Trimenons. Die verfügbaren 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 sollten umfassend über die möglichen Gefahren für den Fötus informiert werden, und die Möglichkeiten einer genetischen Beratung sollte in Betracht gezogen werden, falls eine Patientin während der Behandlung mit Epirubicin schwanger wird. Die chemotherapeutische Behandlung von Krebs mit Epirubicin sollte nicht bei Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden könnten, angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter ist größer als die möglichen Risiken für den Fötus.

Es 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-induzierten 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

Epirubicin geht in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazykline, in die Muttermilch ausgeschieden werden und aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen durch Epirubicin, sollte vor Beginn der Anwendung dieses Arzneimittels abgestillt werden. Epirubicin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen sollten darauf hingewiesen werden, 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 kann bei menschlichen Spermien zu chromosomalen Schäden führen. Männliche Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten sich vor einer Behandlung aufgrund der Möglichkeit einer Infertilität durch die Behandlung mit Epirubicin hinsichtlich einer Spermakonser-vierung beraten lassen. Sowohl Männer als auch Frauen, die Epirubicin erhalten, sollten auf die mögliche Gefahr einer nachteiligen Wirkung auf die Nachkommen und auf die Fertilität hingewiesen werden.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Behandlung zu vermeiden und für mindestens 7 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 4 Monate nach der letzten Dosis anzuwenden.

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

Die Auswirkungen von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht systematisch ausgewertet.

Epirubicin kann Episoden von Übelkeit und Erbrechen hervorrufen, die zeitweise zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen können.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung von Epirubicin mit folgenden Häufigkeiten des Auftretens beobachtet und berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

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).

Mehr als 10 % der behandelten Patienten können erwarten, dass Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Myelosuppression, gastrointestinale Nebenwirkungen, Appetitlosigkeit, Alopezie und Infektionen.

Systemorganklassen	**Häufigkeitsgruppe**	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	*Sehr häufig:* *Häufig:* *Gelegentlich:* *Nicht bekannt:*	Infektionen, Konjunktivitis Bakterielle Zystitis§ Sepsis*, Pneumonie*, septischer Schock, Zellulitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	*Gelegentlich*:	akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Sehr häufig:*	Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie, Thrombozytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems	*Selten:* *Nicht bekannt:*	Anaphylaktische Reaktion* einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Fieber und Schüttelfrost, allergische Reaktionen nach intravesikaler Anwendung, Hypersensitivität Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Häufig:* *Selten:*	Appetitlosigkeit, Dehydratation* Hyperurikämie* (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	*Selten:* *Nicht bekannt:*	Schwindel Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	*Sehr häufig:*	Keratitis
Herzerkrankungen	*Häufig:* *Selten:*	ventrikuläre Tachykardie, AV-Block, Schenkelblöcke, Bradykardie (siehe Abschnitt 4.4), kongestive Herzinsuffizienz (KHI) (Dyspnoe, Ödeme,Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Extrasystolen) Kardiotoxizität (z .B. Veränderungen im EKG, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ,)
Gefäßerkrankungen	*Sehr häufig:* *Häufig:*	Hitzewallungen, Phlebitis* Haemorrhage*, Rötungen*

	Gelegentlich:	Embolie, arterielle Embolie*, Thrombophlebitis*
	Nicht bekannt:	Schock*, Phlebosklerose, Thromboembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	*Gelegentlich:*	Lungenembolie*
	Nicht bekannt:	Hypoxie als Folge der Myelosuppression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Sehr häufig:*	Mukositis, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, was zu Appetitverlust und Bauchschmerzen führen kann.
	Häufig:	Ösophagitis, Gastrointestinale Schmerzen*, Abdominale Schmerzen, Gastrointestinale Hämorrhagie*, Gastrointestinales Geschwür*, Mundschleimhauterosion, Schmerzen im Mund, Brennen der Mundschleimhaut
	Nicht bekannt:	Bukkale Pigmentierung*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Sehr häufig:*	Alopezie, Hauttoxizität
	Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz, Nägelverfärbung*, Hautstörungen, Hyperpigmentierung der Haut*, Lokale Gewebetoxizität
	Gelegentlich:	Urtikaria*, Erythem*
	Nicht bekannt:	Photosensitive Reaktion*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	*Sehr häufig:*	Chromaturie* (Rotfärbung des Urins über 1 bis 2 Tage nach Verabreichung)
	Häufig:	Dysurie§, Haematurie§, Pollakisurie§
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	*Sehr häufig:*	Amenorrhö
	Selten:	Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Sehr häufig:*	Unwohlsein, Pyrexie*
	Häufig:	Schüttelfrost*, Erythem an der Infusionsstelle
	Gelegentlich:	Asthenie
	Nicht bekannt:	lokale Schmerzen, Weichteilnekrose infolge einer paravenösen Injektion
Untersuchungen	*Sehr häufig:*	veränderte Transaminasespiegel
	Häufig:	asymptomatische Abfälle der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	*Sehr häufig:*	chemische Zystitis, gelegentlich hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler Anwendung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt:	Überempfindlichkeit bestrahlter Hautpartien (Recall-Phänomen)

§ nach intravesikaler Verabreichung.

* Nebenwirkungen nach Anwendungsbeobachtung identifiziert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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. Diese Leukämien haben eine kurze Latenzzeit (1 - 3 Jahre).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Hohe Dosierungen von Epirubicin wurden bei einer großen Anzahl nicht vorbehandelter Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren sicher verabreicht. Die auftretenden Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen bei Standarddosierungen, mit Ausnahme von reversibler schwerer Neutropenie (< 500 Neutrophile/mm³ über < 7 Tage), die bei der Mehrzahl der Patienten auftrat. Nur wenige Patienten mussten hospitalisiert werden und benötigten eine supportive Therapie aufgrund schwerer infektiöser Komplikationen bei Hochdosis-Behandlung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Alopezie, die für gewöhnlich reversibel ist, tritt bei 60 - 90 % der Patienten auf; bei Männern wird sie von vermindertem Bartwuchs begleitet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Mukositis kann 5 - 10 Tage nach Beginn der Behandlung auftreten und umfasst für gewöhnlich Stomatitis mit Bereichen schmerzhafter Erosionen, Ulzeration und Blutungen, vor allem entlang der Zungenseite und der Schleimhaut unterhalb der Zunge.
Lokale Schmerzen und Gewebsnekrose (infolge einer versehentlichen paravenösen Injektion) können auftreten.

Intravesikale Verabreichung:

Da nach intravesikaler Instillation nur eine geringe Menge des Wirkstoffs resorbiert wird, sind schwerwiegende systemische Nebenwirkungen sowie allergische Reaktionen selten. Häufig wird über lokale Reaktionen wie Brennen oder häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) berichtet. Gelegentlich wurde über bakterielle oder chemische Zystitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkungen sind meist umkehrbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierung mit Epirubicin führt zu schwerer Myelosuppression (innerhalb von 10 - 14 Tagen, vorwiegend als Leukopenie und Thrombozytopenie), toxischen Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (vorwiegend Mukositis) und akuten kardialen Komplikationen (innerhalb von 24 Stunden). Latente Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit der Anwendung von Anthrazyklinen wurde einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung

Bei 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 kann *in vivo* nicht wirksam dialysiert werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastischer Wirkstoff.

ATC-Code: L01DB03

Wirkmechanismus
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 Nukleinsäurensynthese und der Mitose. Epirubicin erwies sich bei einem Weiten Spektrum experimenteller Tumoren als wirksam , darunter die L1210 und P388-Leukämien, Sarkom SA180 (solide und aszitische Formen), Melanom B16, Mammakarzinom, Lewis-Lungenkarzinom und Kolonkarzinom 38. Die Wirksamkeit gegen humane Tumoren, die in atypische Nacktmäuse implantiert wurden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom), konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
In pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit *Carcinoma in situ* der Blase waren die Plasmaspiegel von Epirubicin nach intravesikaler Instillation typischerweise niedrig (< 10 ng/ml). Eine signifikante systemische Resorption ist deshalb nicht anzunehmen. Bei Patienten mit Läsionen der Blasenschleimhaut (z. B. Tumor, Zystitis, Operationen), kann eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

Verteilung
Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion nehmen die Plasmaspiegel nach der intravenösen Injektion von 60 - 150 mg/m² des Arzneimittels triexponentiell ab, mit einer sehr schnellen initialen Phase und einer langsamen terminalen Phase mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. In diesem Dosisspektrum liegt sowohl im Hinblick auf die Plasmaclearance als auch auf den Abbauweg eine lineare Pharmakokinetik vor.
Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Hohe Plasmaclearancewerte (0,9 l/min) deuten darauf hin, dass die langsame Ausscheidung auf eine ausgeprägte Umverteilung ins Gewebe zurückzuführen ist.

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

Elimination
Epirubicin wird hauptsächlich über die Gallenblase eliminiert. Ca. 40 % der verabreichten Dosis werden in der 72-Stunden-Galle nachgewiesen. Der Wirkstoff passiert nicht die Blut-Hirnschranke. Die Harnausscheidung macht in 48 Stunden etwa 9 - 10 % der verabreichten Dosis aus.

Linearität/Nicht-Linearität
Zwischen 60 und 120 mg/m² besteht eine weitgehend lineare Pharmakokinetik, 150 mg/m² liegen an der Grenze der Dosislinearität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Längerer Kontakt des Arzneimittels mit Lösungen mit einem alkalischem pH-Wert (einschließlich Natriumbicarbonat-Lösungen) muss vermieden werden. Dies würde zur Hydrolyse (Abbau) des Wirkstoffes führen. Nur die in Abschnitt 6.6 aufgeführten Lösungsmittel dürfen verwendet werden.

Über eine physikalische Inkompatibilität mit Heparin wurde berichtet.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit in der Originalverpackung:

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Die Durchstechflaschen sind für den Einmalgebrauch vorgesehen und unverbrauchte Anteile der Durchstechflasche sollten umgehend entsorgt werden.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus muss das Produkt umgehend verwendet werden, wenn der Gummistopfen durchstochen wurde. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Gebrauchsfertige Lösung

Bendaepi kann unter aseptischen Bedingungen mit 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung oder 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde

für 48 Stunden nachgewiesen, sofern die Lösung bei 25 °C und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch der Packung und nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit Bromobutylstopfen und Alu-Metallkappe mit Polypropylenscheibe.

Bendaepi 2 mg/ml Injektionslösung wird mit und ohne Plastikumhüllung verpackt.

Packungsgrößen:

1 x 5 ml Durchstechflasche (10 mg/5 ml)

1 x 10 ml Durchstechflasche (20 mg/10 ml)

1 x 25 ml Durchstechflasche (50 mg/25 ml)

1 x 50 ml Durchstechflasche (100 mg/50 ml)

1 x 100 ml Durchstechflasche (200 mg/100 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bendaepi kann mit 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung oder 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Zu Angaben zur Stabilität der Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.3.

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

Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung antineoplastischer Wirkstoffe:

1. Muss eine Infusionslösung zubereitet werden, so muss dies durch speziell ausgebildetes Personal unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
2. Die Zubereitung einer Infusionslösung muss in einem dafür vorgesehenen aseptischen Bereich erfolgen.
3. Angemessene Schutzkleidung (Einmalhandschuhe, Schutzbrille, Kittel und Schutzmaske) muss getragen werden.

4. Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Kontakt kommt. Sollte dies dennoch geschehen, so ist mit viel Wasser und/ oder 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung zu spülen und ein Arzt ist aufzusuchen.
5. Sollte das Arzneimittel mit der Haut in Kontakt kommen, so ist der betroffene Teil sorgfältig mit Wasser und Seife oder mit Natriumbikarbonatlösung zu waschen. Jedoch sollte die Haut nicht durch die Verwendung einer Scheuerbürste verletzt werden. Nach dem Ausziehen der Handschuhe immer die Hände waschen.
6. Verschüttetes oder ausgelaufenes Arzneimittel sollte mit verdünnter Natriumhypochloritlösung (1 % verfügbares Chlor), vorzugsweise durch Einweichen, und anschließend mit Wasser behandelt werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen, wie untenstehend beschrieben, entsorgt werden.
7. Schwangere Mitarbeiterinnen dürfen nicht mit der zytotoxischen Zubereitung arbeiten.
8. Bei der Entsorgung von Materialien (Spritzen, Nadeln usw.), die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von zytotoxischen Arzneimitteln verwendet wurden, ist Vorsicht geboten, und angemessene Vorsichtsmaßnahmen müssen getroffen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH

Keltenring 17

82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

68254.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.05.2008

Datum der Verlängerung der Zulassung: 29.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig