

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung

Wirkstoff: Epirubicinhydrochlorid

Lesen Sie die Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Epirubicin 50 mg HEXAL® und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® beachten?
3. Wie ist Epirubicin 50 mg HEXAL® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Epirubicin 50 mg HEXAL® aufzubewahren?
6. Weitere Informationen



1 Was ist Epirubicin 50 mg HEXAL® und wofür wird es angewendet?

Epirubicin 50 mg HEXAL® ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklingruppe.

Epirubicin 50 mg HEXAL® wird angewendet bei

- Mammakarzinom
- kleinzelligem Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenem Magenkarzinom
- fortgeschrittenem Weichteilsarkom
- und zur intravesikalen Anwendung zur Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) oberflächlicher Harnblasenkarzinome (Ta, T1) nach TUR

2 Was müssen Sie vor der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® beachten?

Epirubicin 50 mg HEXAL® darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Epirubicin, einen der sonstigen Bestandteile, andere Anthrazykline oder Anthracendione
- Stillzeit (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“)

Intravenöse Anwendung

- persistierende Knochenmarkdepression
- schwere Einschränkung der Leberfunktion
- schwere Herzmuskelschwäche
- noch nicht lange zurückliegender Herzinfarkt
- schwere Herzrhythmusstörungen
- vorangegangene Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich“)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina pectoris
- Herzmuskelschädigung
- akute entzündliche Herzerkrankung

Intravesikale Anwendung

- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündung
- Hämaturie
- invasive Tumore, die die Harnblase penetrieren
- Probleme bei der Katheterisierung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich

Allgemein

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

Vor Beginn der Behandlung mit Epirubicin sollten sich Patienten von akuten Toxizitäten (wie Mundschleimhautentzündung, Neutropenie, Mangel an Blutplättchen) und generalisierter Infektionen) vor ausgehender zytotoxischer Behandlungen erholen haben.

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

Herzfunktion

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

Frühe (d. h. akute) Ereignisse

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

Späte (d. h. verzögerte) Ereignisse

Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich gewöhnlich spät im Verlauf der Therapie mit Epirubicin oder innerhalb von 2 - 3 Monaten nach Behandlungsende, wobei auch spätere Ereignisse (mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende) berichtet worden sind. Eine verzögerte Herzmuskelschädigung manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF) und/oder Anzeichen von Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF), wie Atemnot, Wasseransammlung in der Lunge, lageabhängige Wassereinlagerung im Gewebe, Herz- und Lebervergrößerung, verminderte Harnproduktion, Bauchwassersucht, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Die schwerste Form Anthrazyklin-induzierter Herzmuskelschädigung ist die lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz, die auch die kumulative dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt.

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

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

Aufgrund des Risikos einer Kardiomyopathie, sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m² Epirubicin nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Risikofaktoren für Kardiotoxizität schließen eine aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankung, vorherige oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich, vorangegangene Behandlung mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen und die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln mit der Fähigkeit, die Herzkontraktilität zu supprimieren, oder kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Trastuzumab) (siehe „Bei Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® mit anderen Arzneimitteln“) ein.

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

Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen, kann Epirubicin eine Knochenmarkdepression hervorrufen. Hämatologische Profile, einschließlich weißes Blutzellenblutbild (weiße Blutkörperchen), sollten vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin beurteilt werden. Die vorherrschende Manifestation hämatologischer Epirubicin-Toxizität ist eine dosisabhängige, reversible Leukopenie (Mangel an weißen Blutkörperchen) und/oder Granulozytopenie (Neutropenie), die auch die häufigste akute dosislimitierende Toxizität des Arzneimittels darstellt. Bei Hochdosis-Schemata sind Leukopenie und Neutropenie in der Regel temporär ausgeprägt, wobei der Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach der Verabreichung des Arzneimittels erreicht wird. Dieser Abfall ist normalerweise vorübergehend und die Leukozyten-/Neutrophilen-Werte steigen bis zum 21. Tag wieder auf Normalwerte an. Mangel an Blutplättchen und Blutarmut können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Knochenmarkdepression schließen Fieber, Infektionen, Blutvergiftung/Septikämie, septischen Schock, Blutungen, Sauerstoffmangel im Gewebe oder Tod ein.

Sekundäre Leukämie

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

Gastrointestinal

Epirubicin ist emetogen. (Mund-)Schleimhautentzündung tritt in der Regel frühzeitig nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und kann sich, wenn sie schwer ist innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulzera entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur dritten Behandlungsgabe.

Leberfunktion

Der hauptsächlichste Eliminationsweg von Epirubicin ist über das hepatoobiliäre System. Gesamtbilirubin im Serum und AST-Spiegel sollten vor und während der Behandlung mit Epirubicin beurteilt werden. Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST können eine langsamere Arzneimittel-Clearance, mit einer Zunahme der Gesamtoxizität haben. Bei dieser Zunahme der Gesamtoxizität Dosen empfohlen (siehe „Wie ist Epirubicin

50 mg HEXAL® anzuwenden?“). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten Epirubicin nicht erhalten (siehe „Epirubicin 50 mg HEXAL® darf nicht angewendet werden bei“).

Nierenfunktion

Das Serumkreatinin sollte vor und während der Behandlung beurteilt werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Wie ist Epirubicin 50 mg HEXAL® anzuwenden?“).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Eine Verhärtung von Venen kann bei Injektion in kleine Gefäße oder bei wiederholten Injektionen in dieselbe Vene auftreten. Das Risiko für Venenentzündung/Venenentzündung mit Ausbildung eines Gefäßverschlusses durch Blutgerinnsel an der Injektionsstelle kann durch Befolgen der empfohlenen Verabreichungsmethode minimiert werden (siehe „Wie ist Epirubicin 50 mg HEXAL® anzuwenden?“).

Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeschäden (Blasenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Falls Anzeichen oder Symptome einer Extravasation während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin auftreten, sollte die Arzneimittelinfusion umgehend abgebrochen werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Abkühlung der betroffenen Stelle und Kühlhalten über 24 Stunden gelindert werden. Der Patient sollte während des anschließenden Zeitraums engmaschig überwacht werden, da eine Nekrose noch nach mehreren Wochen auftreten kann. Wenn eine solche Nekrose aufgrund einer Extravasation auftritt, sollte im Hinblick auf eine mögliche Exzision ein plastischer Chirurg hinzugezogen werden.

Sonstiges

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen, wurde bei Verwendung von Epirubicin über koinzidentelle Fälle von Venenentzündung mit Ausbildung eines Gefäßverschlusses durch Blutgerinnsel und thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Lungenembolie (in Einzelfällen tödlich), berichtet.

Tumorlyse-Syndrom

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

Immunsuppressive Wirkungen/Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen kann bei Patienten, mit durch Chemotherapeutika, einschließlich Epirubicin, geschwächtem Immunsystem, zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen (siehe „Bei Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® mit anderen Arzneimitteln“).

Fortpflanzungsapparat

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

Zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei anderen Arten der Anwendung

Intravesikale Anwendung

Die Anwendung von Epirubicin kann zu Symptomen einer chemischen Entzündung der Harnblasenschleimhaut (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenkontraktion führen. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Problemen bei der Katheterisierung notwendig (z. B. Harnwegsobstruktion wegen großer intravesikaler Tumore).

Chemische Unverträglichkeiten (Inkompatibilitäten)

Wegen chemischer Unverträglichkeit sollte Epirubicin 50 mg HEXAL® nicht mit Heparin gemischt werden. Wenn Epirubicin 50 mg HEXAL® in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen. Ebenso sollte Epirubicin 50 mg HEXAL® nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

Bei Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/angewenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet. Additive Toxizität kann insbesondere in Hinblick auf das Knochenmark betreffende/hämatologische und gastrointestinale Wirkungen auftreten (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich“). Die Anwendung von Epirubicin in einer Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln sowie die gleichzeitige Anwendung von anderen kardiaktiven Substanzen (z. B. Calciumkanalblocker) erfordert während der Behandlung eine Überwachung der Herzfunktion.

Epirubicin wird weitgehend über die Leber metabolisiert. Durch Begleittherapien hervorgerufene Veränderungen der Leberfunktion können den Metabolismus, die Pharmakokinetik, die therapeutische Wirksamkeit und/oder die Toxizität von Epirubicin beeinträchtigen (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich“).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen, insbesondere solchen mit langen Halbwertszeiten wie z. B. Trastuzumab, Anthrazykline erhalten, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Kardiotoxizität zu entwickeln. Die Halbwertszeit von Trastuzumab liegt bei etwa 28 1/2 Tagen und es kann bis zu 24 Wochen im Blutkreislauf bleiben. Deswegen sollten Ärzte bis zu 24 Wochen nach Absetzen von Trastuzumab wenn möglich eine Anthrazyklin-basierte Therapie vermeiden. Wenn vor Ablauf dieser Zeit Anthrazykline verabreicht werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

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

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

Paclitaxel kann, wenn es vor Epirubicin gegeben wird, erhöhte Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten, wobei letztere jedoch weder toxisch noch aktiv sind, verursachen. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusst die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde. Diese Kombination kann bei Verwendung einer versetzten Verabreichung beider Substanzen angewendet werden. Die Infusion von Epirubicin und Paclitaxel sollte mit einem mindestens 24-stündigen Intervall zwischen den beiden Substanzen durchgeführt werden.

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

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Interferon α 2b kann eine Verminderung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Gesamtklearance von Epirubicin verursachen.

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

Eine vorhergegangene Verabreichung hoher Dosen (900 mg/m² bis 1200 mg/m²) von Dexamethason kann die systemische Clearance von Epirubicin erhöhen und zu einer Abnahme der AUC führen.

Die Kardiotoxizität von Epirubicin wird durch bestimmte radiotherapeutische Behandlungen erhöht. Epirubicin kann die Wirkung von Bestrahlungen potenzieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

Epirubicin kann Chromosomenstörungen in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten wirksame Verhütungsmethoden anwenden und, falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht, sich einer Beratung zur Spermakonservierung unterziehen, da die Möglichkeit einer therapiebedingten irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht.

Eine Epirubicin-Behandlung kann zu Ausbleiben der Monatsblutung oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

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

Fortsetzung auf der Rückseite >>

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

Stillzeit

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

Fragen Sie vor Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht systematisch untersucht worden.

3 Wie ist Epirubicin 50 mg HEXAL® anzuwenden?

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

Es gelten folgende Empfehlungen:

Konventionelle Dosierung

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

Polychemotherapie

Wenn Epirubicin 50 mg HEXAL® 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 KOF

Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen

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

Besonderer Hinweis

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

Dosisintensivierte Behandlung beim Mammakarzinom (gilt nicht als Standardtherapie)

zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms:

135 mg Epirubicinhydrochlorid/m² KOF in der Monotherapie

bzw.
120 mg/m² KOF in der Kombinationstherapie alle 3 - 4 Wochen

- zur adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom in Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus:

100 - 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² KOF 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 der dosisintensivierten Behandlung häufig auftritt. Eine schwere Neutropenie (neutrophile Granulozyten unter 500/µl über maximal 7 Tage) wurde meist nur während 10 - 14 Tagen nach Beginn der Behandlung beobachtet und ist vorübergehend. Im Allgemeinen hat sich das Knochenmark bis zum 21. Tag wieder erholt. Aufgrund dieser kurzen Dauer bedürfen gewöhnlich nur wenige Patienten der Aufnahme in eine Klinik oder besonderer Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen.

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

Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

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

Dosierung

50 mg Epirubicinhydrochlorid (entspricht 25 ml Epirubicin 50 mg HEXAL®).

Der Katheter wird mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Wenn eine weitere Verdünnung erforderlich ist, sollte die Epirubicin-Konzentration im Instillationsmedium 1,0 mg/ml nicht unterschreiten.

Folgendes Schema hat sich bewährt:

12 Instillationen in folgenden Abständen:
3 Instillationen im Abstand von 1 Woche
6 Instillationen im Abstand von 2 Wochen
3 Instillationen im Abstand von 4 Wochen

Die Gesamtdauer der Therapie ist 28 Wochen.

Weitere Dosierungsschemata sind in der Literatur beschrieben.

Beurteilung der Leberfunktion

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

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

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

Beurteilung der Nierenfunktion

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

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

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

Art der Anwendung

Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung ist eine gebrauchsfertige Lösung und hat einen pH-Wert von 2,5 - 4,0. Vor Verabreichung soll die Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Epirubicin 50 mg HEXAL® enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

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

Beim Umgang mit Epirubicin 50 mg HEXAL® muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Epirubicin 50 mg HEXAL® mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen. Eine Handbürste sollte 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 Natriumbicarbonatlösung 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

Epirubicin 50 mg HEXAL® wird intravenös appliziert.

Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von Epirubicin 50 mg HEXAL® muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden.

Epirubicin 50 mg HEXAL® darf nicht oral, subcutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden!

Da paravasale Injektionen von Epirubicin schwerwiegende Gewebeschädigungen und auch Nekrosen verursachen können, wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Gefäßen einer laufenden i.v.-Infusion mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung zu geben. Zur Überprüfung der korrekten Lage der Infusionsnadel prüfen zuvor einige Milliliter einer Infusionslösung (z. B. 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung oder 5%ige Glucose-Lösung) verabreicht. Die Gesamtmenge der Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung wird innerhalb von 10 - 15 Minuten i.v. verabreicht. Venensklerosierungen können durch Injektion in zu kleine Venen oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene verursacht werden. Nach erfolgter Verabreichung wird die Vene mit dem Rest der Infusionslösung gespült.

Intravesikale Applikation

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

Dauer der Anwendung

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.

Wenn bei Ihnen Epirubicin 50 mg HEXAL® in zu großer Menge angewendet wurde Anzeichen einer Überdosierung

Akute Überdosierung mit Epirubicin führt zu schwerer Knochenmarkdepression (hauptsächlich Mangel an weißen Blutkörperchen und Blutplättchen), toxischen Wirkungen im Magen-Darm-Trakt (hauptsächlich Schleimhautentzündungen) und akuten kardialen Komplikationen. Ein latentes Herzversagen wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende beobachtet (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich“). Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen eines Herzversagens auftreten, sollten die Patienten gemäß den konventionellen Leitlinien behandelt werden.

Behandlung

Symptomatisch. Epirubicin ist nicht dialysierbar.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Epirubicin 50 mg HEXAL® Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mehr als 10 % der behandelten Patienten müssen damit rechnen, dass Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, Appetitlosigkeit, Haarausfall und Infektionen.

Sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10)

- Knochenmarkdepression (Mangel an weißen Blutkörperchen, Granulozytopenie und Neutropenie, Blutarmut und febrile Neutropenie)
- Haarausfall
- Rotfärbung des Urins für 1 - 2 Tage nach der Verabreichung

Häufig (1 bis 10 Behandelte von 100)

- Infektionen
- Appetitlosigkeit
- Austrocknung
- Hitzewallungen
- Schleimhautentzündungen
- Entzündung der Speiseröhrenschleimhaut
- Entzündung der Mundschleimhaut
- Erbrechen
- Durchfall
- Übelkeit
- Hautrötung an der Infusionsstelle
- Chemische Entzündung der Harnblasenschleimhaut, manchmal mit Blutungen einhergehend, nach intravesikaler Verabreichung (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich“)

Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000)

- Mangel an Blutplättchen
- Venenentzündung
- Venenentzündung mit Ausbildung eines Gefäßverschlusses durch Blutgerinnsel

Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000)

- akute lymphatische Leukämie
- akute myelogene Leukämie
- Anaphylaxie
- erhöhter Harnsäuregehalt im Blut (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich“)
- Schwindel
- kongestive Herzinsuffizienz (Atemnot, Wassereinlagerung im Gewebe, Lebervergrößerung, Bauchwassersucht, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus)
- Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche)
- ventrikuläre Tachykardie
- Bradykardie
- AV-Block
- Schenkelblock
- Nesselsucht
- Ausbleiben der Monatsblutung
- Fehlen der Spermien in der Samenflüssigkeit
- Unwohlsein
- Schwäche
- Fieber
- Schüttelfrost
- Veränderungen der Transaminasespiegel

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- septischer Schock
- Blutvergiftung
- Lungenentzündung
- Blutungen und Sauerstoffmangel im Gewebe als Folge von Knochenmarkdepression
- Bindehautentzündung
- Hornhautentzündung
- Schock
- Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie
- lokale Toxizität
- Ausschlag
- Juckreiz
- Hautveränderungen
- Hautrötung
- Hitzewallungen
- Haut- und Nagelhyperpigmentierung
- Überempfindlichkeit
- Überempfindlichkeit bei bestrahlter Haut (Radiation Recall-Reaktion)
- asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction

Intravesikale Verabreichung

Da nach der intravesikalen Instillation nur eine kleine Menge des Wirkstoffs resorbiert wird, treten schwere systemische Arzneimittelnebenwirkungen und allergische Reaktionen nur selten auf. Häufig wurden lokale Reaktionen wie Fehlempfindungen in Form von Brennen und häufiges Wasserlassen berichtet. Gelegentlich wurden bakterielle oder chemische Entzündung der Harnblasenschleimhaut berichtet (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Epirubicin 50 mg HEXAL® ist erforderlich“). Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind überwiegend reversibel.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5 Wie ist Epirubicin 50 mg HEXAL® aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf Etikett/Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Hierbei kann die Lösung eine gelartige Konsistenz annehmen. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur erhält die Lösung wieder ihre ursprüngliche Viskosität.

Hinweise auf Haltbarkeit nach Anbruch der Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei einer Zumischung zu einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung und 5%iger Glucose-Lösung für 24 Stunden bei 2 °C-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution des Verdünnens schießt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6 Weitere Informationen

Was Epirubicin 50 mg HEXAL® enthält

Der Wirkstoff ist: Epirubicinhydrochlorid

1 Durchstechflasche mit 25 ml Injektionslösung enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke

Wie Epirubicin 50 mg HEXAL® aussieht und Inhalt der Packung

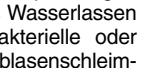
Epirubicin, 50 mg HEXAL® Injektionslösung ist eine klare, rote Lösung.

Originalpackungen mit 1 (N1) Durchstechflasche zu 25 ml mit 50 mg Epirubicinhydrochlorid.

Durchstechflaschen mit 1 (N1), 3 (N1) und 6 (N1) Durchstechflaschen zu 25 ml Injektionslösung plus Blaseninstillationssystem plus Blasenkatheter.

Pharmazeutischer Unternehmer

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com



Hersteller

Salutas Pharma GmbH
eine Unternehmung der HEXAL AG
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2010.

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und HEXAL wünschen gute Besserung!

Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung wird im OncoSafe® ausgeliefert. Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung im OncoSafe® bedeutet zusätzliche Sicherheit beim Umgang mit Zytostatika:

- OncoSafe® schützt vor Außenkontamination.
- OncoSafe® schützt vor Beschädigung durch mechanische Einwirkung (z. B. Bruch).

OncoSafe® ist flüssigkeitsdicht und aus bruchfestem, umweltfreundlichen Propylen (transparenter Teil) und Polyethylen (Deckel). OncoSafe® kann bei Bedarf mit Ethanol gereinigt werden.

So wenden Sie Epirubicin 50 mg HEXAL® Injektionslösung im OncoSafe® richtig an:

- Deckel in Pfeilrichtung abschrauben.
- Zur Desinfektion des Stopfens, des Flaschenhalses und der Flaschenbrust einen Alkoholtupfer verwenden (nicht sprühen!).
- Wie gewohnt die Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen.
- Die Durchstechflasche ist so fest im OncoSafe® verankert, dass eine Überkopffentnahme problemlos möglich ist.
- Nach vollständiger Entnahme der Lösung den Deckel wieder aufschrauben und OncoSafe® gemeinsam mit der darin enthaltenen Durchstechflasche entsorgen.