



# Epirubicin HEXAL<sup>®</sup> Injektionslösung

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Epirubicin 10 mg HEXAL Injektionslösung, 2 mg/ml

Epirubicin 200 mg HEXAL Injektionslösung, 2 mg/ml

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid (2 mg/ml).

1 Durchstechflasche mit 5/100 ml Injektionslösung enthält 10/200 mg Epirubicinhydrochlorid.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung enthält 3,54 mg (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

- Mammakarzinom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### **Dosierung**

Um eine kardiale Toxizität zu vermeiden, sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900 mg/m<sup>2</sup> Epirubicinhydrochlorid nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Standarddosierung

Wird Epirubicinhydrochlorid als Monotherapie verabreicht, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60-90 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Epirubicinhydrochlorid sollte intravenös über 3-5 Minuten injiziert werden. In Abhängigkeit vom Blutbild und der Knochenmarkfunktion des Patienten sollte diese Dosierung alle 21 Tage intervallartig wiederholt werden.

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

##### Hochdosis-Behandlung

Epirubicin als Monotherapie in der Hochdosisbehandlung von Lungenkrebs sollte nach dem folgenden Therapieschema verabreicht werden:

- kleinzelliges Bronchialkarzinom (nicht vorbehandelt): 120 mg/m<sup>2</sup> Epirubicinhydrochlorid an Tag 1, alle 3 Wochen.

In der Hochdosisbehandlung 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 Patientinnen mit Mammakarzinom in frühem Erkrankungsstadium mit positivem Lymphknotenbefall werden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid zwischen 100 mg/m<sup>2</sup> (als Einzeldosis an Tag 1) und 120 mg/m<sup>2</sup> (verteilt auf 2 Dosen an Tag 1 und Tag 8) alle 3-4 Wochen in Kombination mit intravenöser Gabe von Cyclophosphamid und Fluorouracil sowie oraler Gabe von Tamoxifen empfohlen.

## Dosisreduktion

Niedrigere Dosierungen (60-75 mg/m<sup>2</sup> bei Standarddosierung und 105-120 mg/m<sup>2</sup> bei Hochdosierung) werden bei Patienten empfohlen, deren Knochenmarkfunktion 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 folgenden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid werden für gewöhnlich in der Monotherapie und der Kombinationschemotherapie zur Behandlung verschiedener anderer Tumorarten wie folgt eingesetzt:

Krebsindikation	Epirubicinhydrochlorid-Dosierung (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monotherapie	Kombinationstherapie
fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	60-90	50-100
fortgeschrittenes Magenkarzinom	60-90	50
kleinzelliges Bronchialkarzinom	120	120

<sup>a</sup> Die Dosierungen werden normalerweise an Tag 1, oder an Tag 1, 2 und 3 in 21-Tage-Intervallen verabreicht.

## Kombinationstherapie

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

## Leberinsuffizienz

Epirubicinhydrochlorid 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 %

## 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 von > 5 mg/dl erforderlich sein.

## Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

Epirubicin HEXAL ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt.

## Intravenöse Anwendung

Es wird empfohlen, Epirubicin über den Schlauch einer laufenden intravenösen 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.

## Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

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

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 (siehe auch Abschnitt 6.6).



# Epirubicin HEXAL<sup>®</sup> Injektionslösung

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere Anthrazykline oder Anthracendione
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- persistierende Myelosuppression
- schwere Einschränkung der Leberfunktion
- schwere Myokardinsuffizienz
- noch nicht lange zurückliegender Myokardinfarkt
- schwere Arrhythmien
- vorangegangene Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicinhydrochlorid und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthracendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina pectoris
- Kardiomyopathie
- ausgeprägte Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich
- akute entzündliche Herzerkrankung

Epirubicin HEXAL darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Allgemein

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

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

Obwohl die Behandlung mit hochdosiertem Epirubicinhydrochlorid (z. B.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> alle 3-4 Wochen) in der Regel Nebenwirkungen verursacht, die den bei Standarddosen ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> alle 3-4 Wochen) gesehenen ähnlich sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie und Stomatitis/Mukositis erhöht sein. Die Behandlung mit hochdosiertem Epirubicinhydrochlorid erfordert besondere Aufmerksamkeit bezüglich möglicher klinischer Komplikationen infolge einer hochgradigen Myelosuppression.

### Herzfunktion

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

#### Frühe (d. h. akute) Ereignisse (Soforttyp)

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, ventrikulärer 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, im Allgemeinen vorübergehend und umkehrbar und kein Grund für einen Abbruch der Epirubicin-Behandlung.

#### Späte (d. h. verzögerte) Ereignisse (Spättyp)

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

Das Risiko für die Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz erhöht sich schnell mit ansteigenden kumulativen Gesamtdosen von mehr als 900 mg/m<sup>2</sup> Epirubicinhydrochlorid. Diese kumulativen Dosen sollten nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.



## Überwachung der Herzfunktion

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

Aufgrund des Risikos einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m<sup>2</sup> Epirubicinhydrochlorid nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden.

Eine durch Anthrazykline induzierte Kardiomyopathie ist verbunden mit einer persistierenden 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 Kardiotoxizität schließen eine aktive oder latente kardiovaskuläre Erkrankung, vorherige, geplante 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 Abschnitt 4.5) ein, mit einem erhöhten Risiko bei älteren Patienten.

Die Herzfunktion muss besonders streng bei Patienten überwacht werden, die hohe kumulative Dosen erhalten, sowie bei denjenigen mit 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.

## Kardiale Toxizität in Verbindung mit Trastuzumab

Herzversagen (New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV) wurde bei Patienten beobachtet, die Trastuzumab allein oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhalten haben. Das Herzversagen kann mäßig bis schwer sein und zum Tode führen.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin dürfen derzeit nicht zusammen verabreicht werden, außer in gut kontrollierten klinischen Studien mit entsprechender Überwachung der Herzfunktion. Für Patienten die vorher Anthrazykline bekommen haben, besteht ebenfalls das Risiko einer Kardiotoxizität, wenn sie mit Trastuzumab behandelt werden, obwohl das Risiko geringer ist im Vergleich zur gleichzeitigen Behandlung mit 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 Anthrazyklin-basierte Behandlung vermeiden. Werden Anthrazykline vor Ablauf dieser Frist angewendet, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Wenn während der Behandlung mit Trastuzumab ein symptomatisches Herzversagen nach Epirubicin-Therapie auftritt, sollte es mit den dafür gebräuchlichen Standardarzneimitteln behandelt werden.



## Hämatologische Toxizität

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

## Sekundäre Leukämie

Sekundäre Leukämie, mit oder ohne präleukämische Phase, wurde bei Patienten berichtet, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Epirubicin, behandelt wurden. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen verabreicht werden, in Kombination mit Strahlentherapie, wenn Patienten intensiv mit zytotoxischen Arzneimitteln vorbehandelt wurden, oder wenn die Anthrazyklin-Dosen gesteigert wurden. Derartige Leukämien können eine Latenzzeit von 1-3 Jahren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

## Gastrointestinal

Epirubicin ist emetogen. Mukositis/Stomatitis tritt in der Regel frühzeitig nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und kann sich, wenn sie schwer ist innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulcerationen entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich von dieser Nebenwirkung bis zur 3. Behandlungswoche.

## Leberfunktion

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

## Nierenfunktion

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

## Reaktionen an der Injektionsstelle

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

## Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebeschäden (Blasenbildung, schwere Zellulitis) und Nekrose verursachen. Falls Anzeichen oder Symptome einer Extravasation während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin auftreten, muss die Arzneimittelinfusion umgehend abgebrochen werden. Die Auswirkungen einer Extravasation von Anthrazyklinen können durch die unmittelbare Anwendung einer spezifischen Behandlung, z. B. mit Dexrazoxan (siehe die entsprechenden Produktinformationen), verhindert oder reduziert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Hautareals und Kühlhalten, Anwendung von Hyaluronsäure und DMSO vermindert werden. Anschließend sollte der Patient noch engmaschig überwacht werden, da Nekrosen auch noch nach mehreren Wochen auftreten können. Wenn eine Extravasation auftritt, sollte im Hinblick auf eine mögliche Exzision ein plastischer Chirurg hinzugezogen werden.

## Sonstiges

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



## **Tumorlyse-Syndrom**

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

## **Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Anfälligkeit für Infektionen**

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, wobei der Impferfolg verringert sein kann.

## **Geschlechtsorgane**

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.

## **Epirubicin HEXAL enthält Natrium.**

Epirubicin 10 mg HEXAL Injektionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Epirubicin 200 mg HEXAL Injektionslösung enthält 354,0 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 17,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Bei Patienten, die gleichzeitig andere kardiotoxische Arzneimittel (z. B. 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 potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln, als auch die gleichzeitige Anwendung anderer kardioaktiver Substanzen (z. B. Calciumkanalblocker) erfordert eine Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Behandlung.

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 beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, sollten nicht in Kombination mit anderen kardiotoxischen Substanzen verabreicht werden, es sei denn, die Herzfunktion des Patienten wird engmaschig überwacht. Patienten, die nach Beendigung einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen, insbesondere solchen mit langen Halbwertszeiten wie z. B. Trastuzumab, Anthrazykline erhalten, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Kardiotoxizität zu entwickeln. Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab ist variabel. Die Substanz kann bis zu 7 Monate im Blutkreislauf bleiben. Deswegen sollten Ärzte bis zu 7 Monate 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.

Eine Impfung mit 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; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann jedoch verringert sein.

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



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

Arzneimittel, die zu einer Verzögerung der Harnsäureausscheidung führen (z. B. Sulfonamide, bestimmte Diuretika), können bei gleichzeitiger Anwendung von Epirubicin zu einer verstärkten Hyperurikämie führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil (Racemat) vermindert die systemische Verfügbarkeit von Epirubicin durch eine Erhöhung der Clearance. Dadurch kommt es zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit der Epirubicin-Metaboliten. Dexverapamil (R-Enantiomer) 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 die Erythrozyten haben.

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

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

Bei Patienten, die Anthrazykline zusammen mit Dexrazoxan erhalten, kann die Myelosuppression erhöht sein.

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

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

### Stillzeit

Epirubicin geht in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich andere 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. Epirubicin HEXAL ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

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. Sowohl Männer als auch Frauen, die Epirubicin erhalten, sollten auf die mögliche Gefahr einer nachteiligen Wirkung auf die Nachkommen hingewiesen werden.



Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten, falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht, sich einer Beratung zur Spermakonservierung unterziehen, da die Möglichkeit einer Therapie-bedingten irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht.

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

## 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.

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen, Konjunktivitis
	Gelegentlich	Sepsis*, Pneumonie*
	Nicht bekannt	septischer Schock, Zellulitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte 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, Thrombopenie)
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische Reaktion* einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Fieber und Schüttelfrost, Hypersensitivität
	Nicht bekannt	anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit, Dehydratation*
	Selten	Hyperurikämie* (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Schwindel
	Nicht bekannt	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Keratitis





Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Herzerkrankungen</b>	Häufig	ventrikuläre Tachykardie, AV-Block, Schenkelblöcke, Bradykardie (siehe Abschnitt 4.4), kongestive Herzinsuffizienz (KHI) (Dyspnoe, Ödeme, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Extrasystolen)
	Selten	Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Sehr häufig	Hitzewallungen, Phlebitis*
	Häufig	Hämorrhagie*, Rötungen*
	Gelegentlich	Embolie*, arterielle Embolie*, Thrombophlebitis*
	Nicht bekannt	Schock*, Phlebosklerose, Thromboembolie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Gelegentlich	Lungenembolie*
	Nicht bekannt	Hypoxie als Folge von Myelosuppression
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Mukositis, Stomatitis, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, was zu Appetitverlust und Bauchschmerzen führen kann
	Häufig	Ösophagitis, gastrointestinale Schmerzen*, abdominale Schmerzen, gastrointestinale Erosion*, gastrointestinale Hämorrhagien*, gastrointestinales Geschwür*, Mundschleimhauterosion, Schmerzen im Mund, Brennen der Mundschleimhaut
	Nicht bekannt	bukkale Pigmentierung*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Sehr häufig	Alopezie, Hauttoxizität
	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Nagelverfärbung*, Hautstörungen, Hyperpigmentierung der Haut*, lokale Gewebetoxizität
	Gelegentlich	Urtikaria*, Erythem*
	Nicht bekannt	fotosensitive Reaktion*
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Sehr häufig	Chromaturie* (Rotfärbung des Urins für 1-2 Tage nach der Verabreichung)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Sehr häufig	Amenorrhö
	Selten	Azoospermie
	Nicht bekannt	vorzeitiger Eintritt der Menopause bei prämenopausalen Frauen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Unwohlsein, Pyrexie*
	Häufig	Schüttelfrost*, Erythem an der Infusionsstelle
	Gelegentlich	Asthenie
	Nicht bekannt	lokale Schmerzen, Weichteilnekrose infolge einer paravenösen Injektion
<b>Untersuchungen</b>	Sehr häufig	veränderte Transaminasespiegel
	Häufig	asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit bestrahlter Hautpartien (Recall-Phänomen)

\* Nebenwirkungen nach Anwendungsbeobachtung identifiziert

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. 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/mm<sup>3</sup> 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 Unterhautgewebes

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

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

## **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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Akute Überdosierung mit Epirubicin führt zu schwerer Myelosuppression (innerhalb von 10-14 Tagen, hauptsächlich Leukopenie und Thrombopenie), toxischen gastrointestinalen Wirkungen (hauptsächlich Mukositis) und akuten kardialen Komplikationen (innerhalb von 24 Stunden). Ein latentes Herzversagen wurde bei Anthrazyklinen noch mehrere Monate bis Jahre nach Behandlungsende beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

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



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

In pharmakokinetischen Untersuchungen an 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) ist eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

### Verteilung

Bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion nehmen die Plasmaspiegel nach der intravenösen Injektion von 60-150 mg/m<sup>2</sup> 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 Dosispektrum 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-Derivats (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-h-Galle nachgewiesen. Der Wirkstoff passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Etwa 9-10 % der verabreichten Dosis werden im Verlauf von 48 Stunden über die Harnwege ausgeschieden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Zwischen 60 und 120 mg/m<sup>2</sup> besteht eine weitgehend lineare Pharmakokinetik, 150 mg/m<sup>2</sup> 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 hämatolymphatische System, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren, die Leber und die Reproduktionsorgane. Epirubicin war auch kardiotoxisch bei Ratten, Kaninchen und Hund.

Epirubicin war, wie andere Anthrazykline, bei Ratten mutagen, genotoxisch und karzinogen. Embryotoxizität wurde bei Ratten in klinisch relevanten Dosierungen beobachtet.

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 Gewebnekrosen verursacht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Salzsäure 10 %
- Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Wegen chemischer Inkompatibilität sollte Epirubicin HEXAL nicht mit Heparin gemischt werden.



Längerer Kontakt des Arzneimittels mit Lösungen mit einem alkalischen pH-Wert (einschließlich Natriumbicarbonat-Lösungen) muss vermieden werden. Dies würde zur Hydrolyse (Abbau) des Wirkstoffs führen. Nur die in Abschnitt 6.3 aufgeführten Lösungen dürfen verwendet werden.

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

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### Haltbarkeit nach Anbruch

Die chemisch-physikalische Haltbarkeit nach Anbruch wurde für 28 Tage bei -20 °C und bei 2-8 °C, jeweils mit Lichtschutz, gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Diese sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Handhabung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemisch-physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde unter den in der folgenden Tabelle aufgeführten Bedingungen gezeigt.

Konzentration	Verdünnungsmedium	Behältnis	Raumtemperatur (20-25 °C, mit/ohne Lichtschutz)	2-8 °C (mit Lichtschutz)
0,1 mg/ml	0,9%ige Natriumchloridlösung	PE-Beutel, Glas-Flasche	1 Tag	1 Tag
	5%ige Glucoselösung			
1,0 mg/ml	0,9%ige Natriumchloridlösung			
	5%ige Glucoselösung			

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Diese sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Hierbei kann die Lösung eine gelartige Konsistenz annehmen. Nach 2 bis maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (15-25 °C) erhält die Lösung wieder ihre ursprüngliche Viskosität.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch bzw. Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (Klarglas, Typ I)

### *Epirubicin 10 mg HEXAL Injektionslösung*

Originalpackungen mit 1, 5, 6, 10 und 12 Durchstechflasche/n (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 5 ml Injektionslösung

### *Epirubicin 200 mg HEXAL Injektionslösung*

Originalpackungen mit 1 und 6 Durchstechflasche/n (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 100 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epirubicin HEXAL kann mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Zu Angaben zur Stabilität der Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.3.



## 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 von Infusionslösungen muss in einem dafür vorgesehenen aseptischen Bereich erfolgen.
3. Angemessene Schutzkleidung (Einmalhandschuhe, Schutzbrille, Kittel und Schutzmaske) muss getragen werden.
4. Besondere 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 Natriumchloridlösung zu spülen, und ein Arzt sollte aufgesucht werden.
5. Sollte das Arzneimittel mit der Haut in Kontakt kommen, so ist der betroffene Bereich sorgfältig mit Wasser und Seife oder mit Natriumbikarbonat-Lösung 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 Natriumhypochlorit-Lösung (1 % verfügbares Chlor), vorzugsweise durch Einweichen, und anschließend mit Wasser behandelt werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen wie unten 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 ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: [medwiss@hexal.com](mailto:medwiss@hexal.com)

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Epirubicin 10 mg HEXAL Injektionslösung*  
50398.00.00

*Epirubicin 200 mg HEXAL Injektionslösung*  
50676.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
26. März 2003 (Epirubicin 10 mg HEXAL Injektionslösung)  
18. Dezember 2002 (Epirubicin 200 mg HEXAL Injektionslösung)

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
20. August 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig