

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Epi-onkavis 2 mg/ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml / 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml enthält 10 mg / 20 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg Epirubicinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.  
Eine klare rote Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:

- Mammakarzinom,
- Magenkarzinom,
- kleinzelliges Lungenkarzinom.

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

- papilläres Übergangszellkarzinom der Harnblase,
- Carcinoma in situ der Harnblase,
- intravesikale Instillation zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Um eine kardiale Toxizität zu vermeiden, sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900–1000 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 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 Dosierungsintervalls erforderlich sein.

**Hochdosis-Behandlung**

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

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

In der Hochdosisbehandlung kann Epirubicinhydrochlorid als intravenöse Bolusinjek-

| Krebsindikation              | Epirubicinhydrochlorid-Dosierung (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>  |                      |
|------------------------------|---|----------------------|
|                              | Monotherapie  | Kombinationstherapie |
| Magenkarzinom                | 60–90   | 50                   |
| kleinzelliges Lungenkarzinom | 120   | 120                  |
| Harnblasenkrebs              | Intravesikale Verabreichung von 50 mg/50 ml oder 80 mg/50 ml (Carcinoma in situ)<br>Prophylaxe:<br>50 mg/50 ml einmal wöchentlich über 4 Wochen, dann einmal monatlich über 11 Monate |                      |

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

tion über 3–5 Minuten oder als Infusion über bis zu 30 Minuten verabreicht werden.

**Mammakarzinom**

Für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Mammakarzinom in frühem Erkrankungsstadium mit positivem Lymphknoten-Befall 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 zwei Dosen an Tag 1 und Tag 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/m<sup>2</sup> bei Standarddosierung und 105–120 mg/m<sup>2</sup> 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 folgenden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid werden für gewöhnlich in der Monotherapie und der Kombinationschemotherapie zur Behandlung verschiedener anderer Tumorarten wie folgt eingesetzt:

Siehe Tabelle oben

**Kombinationstherapie**

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

Siehe Tabelle unten

**Niereninsuffizienz**

In Anbetracht der Tatsache, dass nur ein geringer Teil von Epirubicinhydrochlorid renal ausgeschieden wird, scheint bei mäßig aus-

geprägter 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 Epirubicinhydrochlorid bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

**Art der Anwendung**

Epirubicinhydrochlorid ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt.

**Intravenöse Verabreichung**

Es wird empfohlen, Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid intravesikal verabreicht werden. Bei invasiven Tumoren, die in die Harnblasenwand eingedrungen sind, sollte Epirubicinhydrochlorid nicht intravesikal verabreicht werden. In diesen Fällen ist eine systemische Behandlung oder eine Operation die bessere Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.3). Epirubicinhydrochlorid wurde intravesikal ebenfalls erfolgreich zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion eingesetzt.

Für die Behandlung von oberflächlichem Blasenkrebs wird das folgende Therapie-schemata unter Verwendung der auf Seite 2 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.

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

# Epi-onkavis 2 mg/ml Injektionslösung

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

Zur Rezidiv-Prophylaxe: Eine Instillation von 50 mg/50 ml pro Woche über 4 Wochen, gefolgt von einer Instillation pro Monat mit der gleichen Dosis über 11 Monate.

Siehe nebenstehende Tabelle

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 die Blase möglichst vollständig entleeren.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie gegen andere Anthrazykline oder Anthracendione.

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 Epirubicinhydrochlorid 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,
- invasive Tumoren, die in die Blasenwand eingedrungen sind,
- Probleme bei der Katheterisierung,
- Blasenentzündung,
- Hämaturie,
- Schrumpfbhase,
- große Restharmengen.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Allgemein

Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid 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.  $\geq 90 \text{ mg/m}^2$  alle 3 bis 4 Wochen) unerwünschte Ereignisse verursacht, die denen unter Standarddosierungen ( $< 90 \text{ mg/m}^2$  alle 3 bis 4 Wochen) gesehene vergleichbar

## 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                                    |

sind, kann der Schweregrad einer Neutropenie und Stomatitis/Mukositis 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 Anthrazyklin-Behandlung, 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 Epirubicinhydrochlorid besteht vorwiegend aus einer Sinustachykardie und/oder Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG) wie unspezifische ST-T-Wellenveränderungen. Tachyarrhythmien einschließlich ventrikulärer Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykardie 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 Epirubicinhydrochlorid.

### Spät auftretende (d. h. verzögerte) Nebenwirkungen

Verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich normalerweise im späteren Verlauf einer Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid 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 Auswurfraction (LVEF) und/oder Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödem, lageabhängige Ödeme, Kardiomegalie, Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. 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  $900 \text{ mg/m}^2$  rasch an. Diese kumulative Dosis sollte nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Überwachung der Herzfunktion

Die Herzfunktion sollte beurteilt werden, bevor sich die Patienten einer Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid 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  $900 \text{ mg/m}^2$  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 Auswurfraction (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-Kreislaufkrankung, vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie im mediastinalen/perikardialen Bereich, vorhergehende Behandlung mit anderen 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 Risikofaktoren. Jedoch kann Kardiotoxizität durch Epirubicinhydrochlorid

auch bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob Risikofaktoren vorhanden sind.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid 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 einer gleichzeitigen Anwendung von Anthrazyklinen und Trastuzumab.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab ca. 28 bis 38 Tage beträgt, kann die Substanz noch bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen im Blut des Patienten zirkulieren. Patienten, die nach einer Behandlung mit Trastuzumab Anthrazykline wie Epirubicinhydrochlorid erhalten, können ebenfalls einem erhöhten Kardiotoxizitätsrisiko ausgesetzt sein. Wenn möglich, sollten Ärzte eine Behandlung mit Anthrazyklinen bis zu 27 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Trastuzumab vermeiden. Sollten Anthrazykline wie Epirubicinhydrochlorid angewendet werden, muss die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Falls sich während einer Trastuzumab-Behandlung im Anschluss an eine Epirubicinhydrochlorid-Behandlung eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelt, sollte diese mit den üblichen Maßnahmen behandelt werden.

#### **Hämatologische Toxizität**

Wie andere zytotoxische Wirkstoffe kann Epirubicinhydrochlorid Myelosuppression verursachen. Vor jedem Behandlungszyklus und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicinhydrochlorid sollten die hämatologischen Profile beurteilt werden, einschließlich Differenzialblutbild der weißen Blutzellen (WBK). Eine dosisabhängige reversible Leukopenie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorherrschende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicinhydrochlorid und ist die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind im Allgemeinen schwerer bei Hochdosis-schemata, 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. Klinische Folgen schwerer Myelosuppression schließen Fieber, Infektion, Sepsis/Septikämie, septischen Schock, Blutungen, Gewebehypoxie oder Tod ein.

#### **Sekundäre Leukämie**

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen, einschließlich Epirubicinhydrochlorid, behandelt wurden, wurde über sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn solche Arzneimittel in Kombination mit die 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**

Epirubicinhydrochlorid 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 Eliminationsweg von Epirubicinhydrochlorid ist das hepatobiliäre System. Vor Beginn und während der Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid 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 Gesamtoxizität haben. Bei diesen Patienten werden niedrigere Dosen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten kein Epirubicinhydrochlorid 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 Epirubicinhydrochlorid während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwerwiegende Gewebeschädigungen (Bläschenbildung, schwere Cellulitis) und Nekrose verursachen. Sollten während der intravenösen Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid Anzeichen oder Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion des Arzneimittels 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 Epirubicinhydrochlorid über Thrombophlebitis und thromboembolische Phänomene, einschließlich Lungenembolie (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf), berichtet.

#### **Tumor-Lyse-Syndrom**

Epirubicinhydrochlorid 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.

#### **Immunsupprimierende Wirkungen / Erhöhte Infektionsanfälligkeit**

Auf die Verabreichung von Lebendimpfstoffen sollte bei Patienten, die bereits durch chemotherapeutische Wirkstoffe, einschließlich Epirubicinhydrochlorid, 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**

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

#### **Zusätzliche Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen für andere Arten der Anwendung**

##### **Intravesikale Anwendung**

Die Verabreichung von Epirubicinhydrochlorid kann zu Symptomen einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nykturie, Strangurie, Hämaturie, Blasenbeschwerden, Nekrose der Blasenwand) und Blasenverengung führen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Probleme bei der Katheterisierung (z. B. urethrale Obstruktion aufgrund massiver Blasentumore) zu richten.

## Epi-onkavis 2 mg/ml Injektionslösung

Bei einem Harnrückfluss von der Blase in das Nierenbecken (vesikoureteraler Reflux) ist eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

### Sonstiges

Epi-onkavis enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche mit 5 ml Inhalt.

Epi-onkavis enthält 35,4 mg / 88,5 mg / 177 mg / 354 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml Inhalt, entsprechend 1,8 % / 4,4 % / 8,9 % / 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 auftreten, insbesondere hinsichtlich Wirkungen auf das Knochenmark sowie hämatologischer und gastrointestinaler Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die gleichzeitig andere kardiotoxische Arzneimittel (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) oder die gleichzeitig (oder zuvor) eine Strahlentherapie des mediastinalen Bereichs erhalten haben, kann sich das potenzielle Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen. Sowohl die Anwendung von Epirubicin als Kombinationschemotherapie mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln als auch die gleichzeitige Anwendung anderer kardiotoxischer Substanzen (z. B. Calciumkanalblocker) 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 langen Halbwertszeiten wie Trastuzumab, beendet wurde, können ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Kardiotoxizität zu entwickeln. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28 bis 38 Tage und es kann bis zu 27 Wochen im Blutkreislauf verbleiben. Daher sollten Ärzte möglichst bis zu 27 Wochen 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 Lebendimpfstoff ist bei Patienten, die Epirubicin erhalten, zu vermeiden. Dies gilt auch noch 6 Monate nach dem Absetzen der Chemotherapie. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, jedoch kann die Immun-

antwort 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 beeinflusst 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 von Epirubicin-Metaboliten 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  $\alpha_{2b}$  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, Amidopyrin-Derivate, 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. Trimenon. 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 Möglichkeit 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 Säuglingen durch Epirubicin, sollte vor Beginn der Anwendung dieses Arzneimittels abgestellt werden.

Epi-onkavis 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 Spermakonservierung 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 Amenorrhö 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**

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

Sehr häufig (≥ 1/10)  
 Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)  
 Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 100)  
 Selten (≥ 10.000 bis < 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.

Siehe Tabelle unten

| Systemorganklasse  | Häufigkeit    | Nebenwirkungen   |
|--|---------------|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   | Sehr häufig   | Infektionen, Konjunktivitis  |
|  | Häufig        | Bakterielle Zystitis <sup>§</sup>  |
|  | Gelegentlich  | Sepsis*, Pneumonie*  |
|  | Nicht bekannt | Septischer Schock, Zellulitis  |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> | Gelegentlich  | Akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie (siehe Abschnitt 4.4)   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                      | Sehr häufig   | Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie, Thrombozytopenie)  |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>   | Selten        | Anaphylaktische Reaktion* einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Fieber und Schüttelfrost, allergische Reaktionen nach intravesikaler Anwendung, Hypersensitivität  |
|  | Nicht bekannt | Anaphylaktischer Schock  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   | Häufig        | Appetitlosigkeit, Dehydratation*   |
|  | Selten        | Hyperurikämie* (siehe Abschnitt 4.4)   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>  | Selten        | Schwindel  |
|  | Nicht bekannt | Kopfschmerzen  |
| <b>Augenerkrankungen</b>   | Sehr häufig   | Keratitis  |
| <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. Veränderungen im EKG, Arrhythmien, Kardiomyopathie)   |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>   | Sehr häufig   | Hitzewallungen, Phlebitis*   |
|  | Häufig        | Hämorrhage*, Rötungen*   |
|  | Gelegentlich  | Embolie, arterielle Embolie*, Thrombophlebitis*  |
|  | Nicht bekannt | Schock*, Phlebosklerose, Thromboembolie  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>                    | Gelegentlich  | Lungenembolie*   |
|  | Nicht bekannt | Hypoxie als Folge der 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 Unterhautzellgewebes</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 bis 2 Tage nach der Verabreichung)   |
|  | Häufig        | Dysurie <sup>§</sup> , Hämaturie <sup>§</sup> , Pollakisurie <sup>§</sup>  |

## Epi-onkovic 2 mg/ml Injektionslösung

Fortsetzung der Tabelle

| Systemorganklasse  | Häufigkeit    | Nebenwirkungen   |
|--|---------------|--|
| 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 Auswurfraction (LVEF)   |
| Verletzung, Vergiftung 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/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 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 Reak-

tionen 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: <http://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

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 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 athymische Nacktmäuse implantiert wurden (Melanom, Mamma-, Lungen-, Prostata- und Ovarialkarzinom), konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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 Abbaueg eine lineare Pharmakokinetik vor. 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. Als Hauptmetaboliten wurden Epirubicinol (13-OH-Epirubicin) und Glucuronide von Epirubicin und Epirubicinol identifiziert.

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 Blaseschleimhaut (z. B. Tumor, Zystitis, Operationen) ist eine höhere Resorptionsrate zu erwarten.

Die 4'-O-Glucuronidierung 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.

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. Etwa 9–10% der verabreichten Dosis werden im Verlauf von 48 Stunden über die Harnwege ausgeschieden.

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.

### 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 Gewebenekrosen verursachen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Salzsäure 0,36% (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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 Lösungsmittel dürfen verwendet werden.

Über eine physikalische Inkompatibilität des Arzneimittels 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

2 Jahre

Nach Anbruch:

Zum Einmalgebrauch.

Nicht verbrauchte Mengen sind sofort und entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

### Gebrauchsfertige Lösung:

Epi-onkovic 2 mg/ml Injektionslösung kann unter aseptischen Bedingungen mit 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger 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 Verantwortung für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C–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 Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflaschen aus Glas Typ I mit fluoropolymerbeschichtetem Chlorobutyl-Gummistopfen, die 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml oder 100 ml Epirubicinhydrochlorid-Lösung in einer Konzentration von 2 mg/ml enthalten.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

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

Epi-onkovic 2 mg/ml Injektionslösung kann mit 5%iger Glukoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung weiterverdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Zu Angaben zur Stabilität der Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.3.

Die Injektionslösung enthält keine Konservierungsstoffe. 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 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 Natriumbicarbonat-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 ZULASSUNG

onkovic GmbH  
Grube 45  
82377 Penzberg  
Tel.: (0)8856 83084 84  
Fax: (0)8856 83084 94

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7000512.00.00

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

03.03.2021

## 10. STAND DER INFORMATION

04/2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

