

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EURORUBICIN® 2 mg/ml,
Injektionslösung

Epirubicinhydrochlorid

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.

Die 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,
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom,
- Magenkarzinom,
- kleinzelliges Bronchialkarzinom.

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, Art und Dauer der Anwendung

Epirubicin ist ausschließlich zur intravenösen oder intravesikalen Anwendung bestimmt. Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von Epirubicin-Lösung muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden. Epirubicin-Lösung darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden!

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicin bei Kindern wurde nicht untersucht.

Intravenöse Verabreichung

Da paravasale Injektionen von Epirubicin schwerwiegende Gewebeschädigungen

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

Besondere Sorgfalt ist erforderlich, um Extravasate zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle eines Extravasats muss die Verabreichung sofort beendet werden.

Dosierung

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

Standarddosierung

Wird Epirubicin als Monotherapie verabreicht, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60 - 90 mg/m² Epirubicinhydrochlorid Körperoberfläche. Epirubicin sollte intravenös über 3 - 5 Minuten injiziert werden. In Abhängigkeit vom Blutbild und Knochenmarksfunktion der 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/m² Tag 1, alle 3 Wochen.

In der Hochdosisbehandlung kann Epirubicinhydrochlorid 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 Lymphknoten-Befall werden

Epirubicinhydrochlorid-Dosierungen zwischen 100 mg/m² (als Einzeldosis an Tag 1) und 120 mg/m² (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/m² bei Standarddosierung und 105 - 120 mg/m² bei Hochdosierung) wird bei Patientinnen 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:

Krebsindikation	Epirubicinhydrochlorid-Dosierung (mg/m ²) ^a	
	Mono-therapie	Kombinations-therapie
fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	60 - 90	50 - 100
Magenkarzinom	60 - 90	50
kleinzelliges Lungenkarzinom	120	120
Harnblasenkrebs	Intravesikale Verabreichung von 50 mg/50 ml oder 80 mg/50 ml (Carcinoma in situ) Prophylaxe: 50 mg/50 ml einmal wöchentlich über 4 Wochen, dann einmal monatlich über 11 Monate	

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

Kombinationstherapie

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

Leberinsuffizienz

Epirubicin wird hauptsächlich über das hepatobiliäre System eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis in

Abhängigkeit vom Wert des Serumbilirubins wie folgt reduziert werden:

Serumbilirubin	SGOT	Dosisreduktion
1,2 - 3 mg/100 ml		50%
3,1 - 5 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.

Intravesikale Verabreichung

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

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

Eine Instillation von 50 mg/50 ml Epirubicinhydrochlorid (verdünnt mit Natriumchloridlösung oder Wasser für Injektionszwecke) pro Woche über 8 Wochen.

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

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

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

VERDÜNNUNGSTABELLE FÜR LÖSUNGEN ZUR BLASENINSTILLATION

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Epirubicin darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Anthrazykline oder Anthrazendione,
- in der Stillzeit.

Kontraindikationen bei intravenöser Verabreichung:

- persistierende Knochenmarkdepression
- schwere Leberfunktionsstörung
- Myokardschaden
- akuter Myokardinfarkt
- schweren Arrhythmien
- vorhergehende Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Epirubicin und/oder anderen Anthrazyklinen und Anthrazendionen (siehe Abschnitt 4.4)
- akute systemische Infektionen
- instabile Angina pectoris

Kontraindikationen bei intravesikaler Verabreichung:

- Harnwegsinfektionen
- Blasenentzündungen
- Hämaturie
- invasive die Blase penetrierende Tumore
- Probleme bei der Katheterisierung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Epirubicin sollte nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arztes eingesetzt werden.

Die Patienten müssen sich von den akuten Toxizitäten (wie Stomatitis, Neutropenie, Thrombozytopenie und Allgemeininfektionen) von früheren Zytostatikabehandlungen erholt haben, bevor eine Behandlung mit Epirubicin begonnen wird.

Während eine Behandlung mit hohen Epirubicinhydrochloriddosen (z. B. ≥ 90 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) im Allgemeinen Nebenwirkungen verursacht, die denen bei einer Standarddosis (< 90 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) gleichen, kann die Schwere einer Neutropenie und Stomatitis oder Mukositis verstärkt sein. Die Behandlung mit hohen Epirubicinhydrochloriddosen erfordert daher eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich klinischer Komplikationen aufgrund einer profunden Knochenmarkdepression.

Herzfunktion

Kardiotoxizität stellt ein Risiko einer Anthrazyklinbehandlung, die in frühen (d.h. akuten) oder späten (d.h. verzögerten) Fällen auftreten kann.

Frühe (d.h. akute) Fälle: Eine frühe Kardiotoxizität von Epirubicin besteht hauptsächlich in einer Sinustachykardie und/oder Elektrokardiogramm (EKG)-Abweichungen wie nicht spezifische Veränderungen der ST-Strecke. Tachyarrhythmien einschließlich vorzeitiger Ventrikelkontraktionen, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie, sowie atrioventrikulärem Block und Schenkelblock wurden ebenfalls berichtet. Diese Auswirkungen führen nicht notwendigerweise zur Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität, sind selten von klinischer Relevanz und erfordern im Allgemeinen keinen Abbruch der Behandlung.

Späte (d. h. verzögerte) Fälle: Eine verzögerte Kardiotoxizität entwickelt sich normalerweise spät während des Behandlungszyklus mit Epirubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Behandlungsende, spätere Auswirkungen (einige Monate bis Jahre nach Abschluss der Behandlung) wurden jedoch ebenfalls beobachtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und/oder Zeichen und Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Lungenödeme, Ödeme, Kardiomegalie und Hepato-

megalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Herzrasen. Eine lebensbedrohliche kongestive Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und repräsentiert die kumulative Dosis-limitierende Toxizität des Wirkstoffs.

Eine kumulierte Dosis von 900 mg/m² sollte sowohl bei konventionellen als auch bei hohen Dosen Epirubicin nur unter äußerster Vorsicht überschritten werden. Oberhalb dieser Schwelle steigt das Risiko einer irreversiblen kongestiven Herzinsuffizienz deutlich an (siehe Abschnitt 5.1).

Die Überwachung der Herzfunktion ist für Patienten, die eine Epirubicintherapie erhalten, äußerst wichtig, und die Überprüfung der Herzfunktion mit nicht invasiven Methoden wird empfohlen. Das Risiko schwerer kardialer Funktionsstörungen kann durch regelmäßige Überprüfung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) während des Therapiezyklus und sofortigem Absetzen von Epirubicin beim ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung gesenkt werden. Die bevorzugte Methode zur wiederholten Bewertung der Herzfunktion ist die Beurteilung der LVEF-Messung durch mehrdimensionale Radionuklidangiographie (MUGA) oder Echokardiographie (ECHO). Die Erhebung der kardialen Ausgangssituation mittels EKG und MUGA-Scan oder ECHO wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren disponierend für eine erhöhte Kardiotoxizität. MUGA-Scan oder ECHO-Bestimmung der LVEF sollten regelmäßig wiederholt werden, speziell bei höheren kumulativen Anthrazyklindosen. Die Untersuchungsmethode ist während der Verlaufsbeobachtung beizubehalten.

Angesichts des Kardiomyopathierisikos sollte eine kumulative Dosis von 900 mg/m² nur mit besonderer Vorsicht überschritten werden.

Die Risikofaktoren einer kardialen Toxizität schließen eine aktive oder ruhende kardiovaskuläre Erkrankung, eine vorangegangene oder gleichzeitige Bestrahlungsbehandlung im mediastinal-perikardialen Bereich, eine vorangegangene Anthrazyklin- oder Anthrazendionbehandlung, die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die die kardiale Kontraktionsfähigkeit supprimieren können, oder kardiotoxische Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab) ein (siehe Abschnitt 4.5), mit erhöhtem Risiko für ältere Patienten.

Herzinsuffizienz (Klasse II – IV nach New York Heart Association [NYHA]) wurde bei Patienten beobachtet, die eine

Trastuzumab-Behandlung alleine oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhalten haben. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und wurde mit dem Tod von Patienten in Verbindung gebracht. Trastuzumab und Anthrazyklone wie Epirubicin sollten nicht gleichzeitig in Kombination angewendet werden, es sei denn, dies geschieht im Rahmen einer gut kontrollierten klinischen Studie mit Überwachung der Herzfunktion. Patienten, die bereits vorher Anthrazyklone erhalten hatten, unterliegen durch eine Trastuzumab-Behandlung ebenfalls dem Risiko einer Kardiotoxizität, wobei das Risiko geringer ist als bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Da die Halbwertszeit von Trastuzumab bei ungefähr 4 – 5 Wochen liegt, kann Trastuzumab noch bis zu 20 – 25 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung im Blutkreislauf bleiben. Patienten, die Anthrazyklone wie Epirubicin nach Ende der Trastuzumab-Behandlung erhalten, unterliegen möglicherweise einem erhöhten Risiko von Kardiotoxizität. Der Arzt sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 25 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung vermeiden. Wird ein Anthrazyklin wie Epirubicin verabreicht, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Sollte während der Trastuzumab-Therapie nach einer Epirubicin-Behandlung eine symptomatische Herzinsuffizienz auftreten, sollte diese mit den üblichen Arzneimitteln für diesen Zweck behandelt werden.

Die Überwachung der Herzfunktion muss insbesondere bei Patienten, die hohe kumulative Dosen erhalten, sowie bei Patienten mit hohen Risikofaktoren besonders genau erfolgen. Die Kardiotoxizität von Epirubicin kann jedoch auch bereits bei niedrigeren kumulativen Dosen in Erscheinung treten, ungeachtet dessen, ob kardiale Risikofaktoren bestehen oder nicht.

Es ist wahrscheinlich, dass die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthrazendionen additiv ist.

Hämatotoxizität

Wie andere Zytostatika kann Epirubicin eine Knochenmarkdepression hervorrufen. Vor und während jedes Behandlungszyklus mit Epirubicin sollten die hämatologischen Profile beurteilt werden, einschließlich Differenzialblutbild der weißen Blutzellen (WBK). Eine dosisabhängige reversible Leuko-

penie und/oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die vorherrschende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicin und ist die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind im Allgemeinen schwerer bei Hochdosisregimen, 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 mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelten Patienten wurde eine sekundäre Leukämie mit oder ohne präleukämische Phase berichtet. Eine sekundäre Leukämie tritt häufiger auf, wenn derartige Arzneimittel in Kombination mit DNA-zerstörenden, antineoplastischen Stoffen oder in Kombination mit einer Bestrahlungsbehandlung verabreicht werden, wenn die Patienten zuvor mit starken Zytostatika behandelt oder die Dosen des Anthrazyklins erhöht wurden. Die Leukämien können eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren haben (siehe Abschnitt 5.1).

Gastrointestinaltrakt

Epirubicin ist emetogen. Mukositis / Stomatitis treten im Allgemeinen bald nach der Verabreichung auf und können, wenn sie schwer sind, nach einigen Tagen zu Schleimhautulzera führen. Die meisten Patienten erholen sich von diesen Nebenwirkungen bis zur dritten Therapiewoche.

Leberfunktion

Epirubicin wird vorwiegend über die Leber ausgeschieden. Vor Beginn und während der Behandlung mit Epirubicin sollten die Gesamtbilirubin- und AST-Spiegel im Serum untersucht werden. Patienten mit erhöhtem Bilirubin oder AST können eine verlangsamte Arzneimittel-Clearance mit einem Anstieg der Gesamtoxizität haben. Bei diesen Patienten werden niedrigere Dosen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Epirubicin behandelt werden (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).

Effekte an der Injektionsstelle

Injektion in enge Gefäße oder wiederholte Injektionen in dieselbe Vene können zu einer Phlebosklerose führen. Das Befolgen der empfohlenen Verabreichungsprozedur kann das Risiko einer Phlebitis / Thrombophlebitis an der Injektionsstelle minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Extravasation

Die Extravasation von Epirubicin aus der Vene während der intravenösen Injektion kann lokale Schmerzen, schwere Gewebsschädigungen (Vesikation, schwerwiegende Cellulitis) und Nekrose hervorrufen. Sollten während der intravenösen Verabreichung von Epirubicin Anzeichen oder Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die Nebenwirkungen der Extravasation von Anthrazyklinen können durch den sofortigen Beginn einer spezifischen Behandlung z. B. Dexrazoxan (siehe entsprechende Produktinformationstexte für die Anwendung) vermieden oder vermindert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Bereichs und durch Verwendung von Hyaluronsäure und DMSO gelindert werden. Der Patient muss während der folgenden Zeit sorgfältig überwacht werden, da eine Nekrose auch noch während der folgenden Wochen nach der Extravasation auftreten kann. Nötigenfalls sollte ein plastischer Chirurg hinsichtlich einer möglichen Exzision konsultiert werden.

Sonstiges

Wie bei anderen Zytostatika wurde bei Anwendung von Epirubicin über Thrombophlebitis und Thromboembolien, einschließlich Lungenembolien (in einigen Fällen tödlich), berichtet.

Tumor-Lyse-Syndrom

Wie andere Zytostatika kann auch Epirubicin wegen des starken Purinkatabolismus, den ein rascher Zerfall von Tumorzellen mit sich bringt (Tumorlyse-Syndrom), eine Hyperurikämie hervorrufen. Der Harnsäurespiegel, Kalium, Kalziumphosphat und Kreatinin im Blut müssen daher nach Behandlungsbeginn überwacht werden. Hydratation, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können potenzielle Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.

Immunsuppressive Effekte / Erhöhte Infektanfälligkeit

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei durch Chemotherapie, einschließlich Epirubicin, immunsupprimierten Patienten kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff muss bei Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Wirkung derartiger Impfstoffe kann jedoch herabgesetzt sein.

Geschlechtsorgane

Epirubicin kann genotoxische Effekte haben. Männer und Frauen müssen wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Patienten mit Kinderwunsch sollten – wenn angebracht und möglich – angesichts der Behandlung geraten werden, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Art der Anwendung

Intravesikale Verabreichung: Eine Anwendung von Epirubicin kann Symptome einer chemischen Zystitis (wie Dysurie, Polyurie, Nocturie, Strangurie, Hämaturie, Harnblasenbeschwerden, Nekrosen der Harnblasenwand) und Blasenkonstriktion hervorrufen. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich Problemen bei der Katheterisierung erforderlich (z. B. Ureterobstruktion infolge eines massiven intravesikalen Tumors).

Intraarterielle Verabreichung: Eine intraarterielle Verabreichung von Epirubicin (arterielle Embolisation durch einen Katheter zur lokalen oder regionalen Therapie primär hepatozellulärer Karzinome oder von Lebermetastasen) können (zusätzlich zur systemischen Toxizität, ähnlich der bei intravenöser Verabreichung von Epirubicin) örtliche oder regionale Auswirkungen haben, die Magen-Darm-Ulzera (wahrscheinlich wegen des Reflux des Arzneimittels in die Magenarterien) und Verengung der Gallenwege durch arzneimittelinduzierte sklerosierende Cholangitis umfassen. Diese Art der Verabreichung kann zu großflächigen Nekrosen der durchbluteten Gewebe führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Epirubicin wird hauptsächlich in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt. Es können eine zusätzliche Toxizität, insbesondere hinsichtlich

Knochenmark und Blut sowie gastrointestinale Effekte beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Epirubicin mit anderen potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln sowie die gleichzeitige Anwendung anderer herzwirksamer Stoffe (z. B. Kalziumkanalblocker) macht während der Behandlung eine Überwachung der Herzfunktion notwendig.

Epirubicin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt: Jede gleichzeitige Medikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann gleichzeitig die Metabolisierung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin beeinflussen und damit auch seine Wirksamkeit und/oder Toxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Anthrazykline, einschließlich Epirubicin, dürfen nur in Kombination mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen verabreicht werden, wenn die Herzfunktion des Patienten engmaschig überwacht wird. Bei Patienten, die nach einer Behandlung mit anderen kardiotoxischen Wirkstoffen Epirubicin erhalten, kann ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kardiotoxizität bestehen, insbesondere bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit, wie Trastuzumab. Die Halbwertszeit von Trastuzumab liegt bei etwa 28,5 Tagen und es kann bis zu 24 Wochen im Kreislauf vorhanden bleiben. Der Arzt sollte daher, wenn möglich, eine Anthrazyklin-basierte Therapie für bis zu 24 Wochen nach Ende der Trastuzumab-Behandlung vermeiden. Wird während dieses Zeitraums ein Anthrazyklin verabreicht, wird eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die mit Epirubicin behandelt werden, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, die Wirkung derartiger Impfstoffe kann jedoch herabgesetzt sein.

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

Wenn vor der Epirubicinbehandlung Paclitaxel verabreicht wurde, kann Paclitaxel zu erhöhten Plasmaspiegeln von unverändertem Epirubicin und seinen Metaboliten (z. B. Epirubicinol) führen, wobei jedoch letztere weder toxisch noch aktiv sind. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel und Docetaxel beeinflusste die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn Epirubicin vor dem Taxan verabreicht wurde.

Eine Studie zeigte, dass die Paclitaxel-Clearance durch Epirubicin vermindert

wird. Diese Kombination kann verwendet werden, wenn die beiden Wirkstoffe versetzt verabreicht werden. Die Epirubicin- und Paclitaxel-Infusion sollte in mindestens 24stündigem Abstand erfolgen.

Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und möglicherweise dessen knochenmarkdepressive Wirkungen erhöhen.

Eine Studie zeigte, dass Docetaxel bei Gabe unmittelbar im Anschluss an Epirubicin die Plasmakonzentrationen der Epirubicin-Metabolite erhöhte.

Chinin kann die initiale Verteilung von Epirubicin aus dem Blut in die Gewebe beschleunigen und die Aufnahme von Epirubicin in die Erythrozyten beeinflussen.

Die gleichzeitige Gabe von Interferon α_2b kann eine Verringerung sowohl der terminalen Eliminationshalbwertszeit als auch der Clearance von Epirubicin hervorrufen.

Die Möglichkeit einer deutlichen Störung der Hämatopoese muss berücksichtigt werden bei (Vor-)Behandlung mit Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das Knochenmark haben (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyridinderivate, antiretrovirale Arzneimittel).

Eine verstärkte Knochenmarkdepression kann bei Patienten auftreten, die eine Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Dexrazoxan erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beeinträchtigung der Fertilität

Epirubicin kann Chromosomenschäden in den menschlichen Spermien hervorrufen. Männer, die mit Epirubicin behandelt werden, sollten wirksame Verhütungsmethoden anwenden, und falls dies zweckmäßig ist und zur Verfügung steht, sich einer Beratung zur Spermakonservierung unterziehen, da die Möglichkeit einer Therapie-bedingten irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht. Männern, die mit Epirubicin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen.

Eine Epirubicin-Behandlung kann zu Amenorrhöe oder vorzeitiger Menopause bei prämenopausalen Frauen führen.

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung nicht schwanger zu werden und eine effektive kontrazeptive Methode anzuwenden.

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.

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

Es ist nicht bekannt, ob Epirubicin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich anderer Anthrazyklone, 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.

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

Die Auswirkungen von Epirubicin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurde bisher nicht systematisch untersucht.

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 bei der Behandlung mit Epirubicin berichtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Häufigkeiten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$),

Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Bei mehr als 10 % der Behandelten sind Nebenwirkungen zu erwarten. Die

häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, gastro-intestinale Nebenwirkungen, Anorexie, Alopezie, Infektionen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen

Nicht bekannt: Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Selten: akute lymphozytische Leukämie, akute myeloische Leukämie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie und febrile Neutropenie)

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Nicht bekannt: Hämorrhagie und Gewebhypoxie als Folge der Myelosuppression

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie, Dehydratation

Selten: Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Konjunktivitis, Keratitis

Herzkrankungen

Selten: kongestive Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblock

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen

Gelegentlich: Phlebitis,

Thrombophlebitis

Nicht bekannt: Schock, thromboembolische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mukositis, Ösophagitis,

Stomatitis, Erbrechen, Diarrhöe, Übelkeit

Nicht bekannt: Erosionen der Mundschleimhaut, Ulzeration, Schmerzen im Mund, brennendes Gefühl an den Mundschleimhäuten, Blutung der Mundschleimhaut, Hyperpigmentation der Mundschleimhaut

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopecie

Selten: Urtikaria

Nicht bekannt: lokale Toxizität,
Hautausschlag, Juckreiz,
Hautveränderungen, Hautrötung,
Hitzewallungen, Hyperpigmentation von
Haut und Nägeln, Photosensibilität,
Überempfindlichkeit bestrahlter
Hautareale (Reaktion auf
Bestrahlungsbehandlung)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Rotfärbung des Urins über 1
bis 2 Tage nach Verabreichung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Amenorrhö, Azoospermie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Rötung entlang der

Infusionsvene

Selten: Krankheitsgefühl, Schwäche,
Fieber, Schüttelfrost

Nicht bekannt: Phlebosklerose, lokaler
Schmerz, schwere Cellulitis,
Gewebenekrose nach akzidenteller
paravenöser Infusion

Untersuchungen

Selten: veränderte Transaminasespiegel

Nicht bekannt: asymptomatische
Verminderung der linksventrikulären
Ejektionsfraktion

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: chemische Zystitis, manchmal
hämorrhagisch, wurde nach intravesikaler
Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)

Intravesikale Verabreichung:

Da nach intravesikaler Instillation nur
eine geringe Menge des aktiven
Bestandteils reabsorbiert wird, sind
schwere systemische Nebenwirkungen
sowie allergische Reaktionen selten.
Häufig werden lokale Reaktionen wie
brennendes Gefühl und häufiger
Hamdrang (Pollakisurie) berichtet. Eine
gelegentliche bakterielle oder chemische
Zystitis wurden ebenfalls berichtet (siehe
Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkungen
sind zumeist reversibel.

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. Pharmako-
vigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosierung mit Epirubicin
verursacht eine schwere
Knochenmarkdepression (vor allem
Leukopenie und Thrombozytopenie),
toxische Wirkungen im Magen-Darm-
Trakt (vor allem Mukositis) und eine
akute Myokardschädigung. Eine Spät-
Herzinsuffizienz unter Anthrazyklinen
wurde einige Monate bis Jahre nach
Behandlungsende beobachtet (siehe
Abschnitt 4.4). Die Patienten müssen
sorgfältig beobachtet und bei Anzeichen
einer Herzinsuffizienz gemäß den
üblichen Leitlinien behandelt werden.

Behandlung

Symptomatisch. Epirubicin ist nicht
dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist
nicht bekannt.

Paravasate

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

Therapie von Paravasaten

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigen- schaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antineoplastischer Wirkstoff.

ATC-Code: L01D B03

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-Lungenkarzi-
nom 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 Plasma-
spiegel nach der intravenösen Injektion
von 60 - 150 mg/m² des Arzneimittels
triexponentiell ab, mit einer
sehr schnellen initialen Phase und einer
langsamen terminalen Phase mit einer
mittleren Halbwertszeit von etwa 40
Stunden. In diesem Dosispektrum liegt
sowohl im Hinblick auf die Plasma-
clearance als auch auf den Abbaueffekt
eine lineare Pharmakokinetik vor.
Zwischen 60 und 120 mg/m² besteht eine
weitgehend lineare Pharmakokinetik,
150 mg/m² 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 unterschei-
det Epirubicin von Doxorubicin und mag
die schnellere Elimination von Epirubi-
cin 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 Plasma-
clearancewerte (0,9 l/min) deuten darauf
hin, dass die langsame Ausscheidung auf
eine ausgeprägte Umverteilung ins
Gewebe zu- rückzuführen 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 (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

3 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung:

EURORUBICIN[®] 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 Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung beim Anwender. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 - 8°C betragen, es sei denn, die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8°C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflaschen aus Glas (Typ I, Ph. Eur.) mit flourpolymer beschichtetem Chlorobutyl-Gummistopfen, die 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml oder 100 ml Epirubicin-hydrochlorid-Lösung in einer Konzentration von 2 mg/ml enthalten.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

EURORUBICIN[®] 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 Abfälle müssen gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lapharm GmbH – Pharmazeutische
Produkte
Innaustraße 11
D-83026 Rosenheim
Tel.: 08031 / 23455-0
Fax: 08031 / 23455-10
E-Mail: info@lapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

68812.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.07.2008 / 07.01.2013

lapharm | Pharmazeutische
Produkte

EURORUBICIN[®] 2 mg/ml

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig