

## **Gebrauchsinformation: Information für den Anwender**

### **Epirubicin-HCl Bhardwaj 2 mg/ml Injektionslösung**

Wirkstoff: Epirubicinhydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Epirubicin-HCl Bhardwaj und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Epirubicin-HCl Bhardwaj beachten?
3. Wie ist Epirubicin-HCl Bhardwaj anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Epirubicin-HCl Bhardwaj aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Epirubicin-HCl Bhardwaj und wofür wird es angewendet?**

Epirubicin-HCl Bhardwaj ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklin-Gruppe.

Epirubicin-HCl Bhardwaj wird angewendet zur Behandlung von

- Mammakarzinom
- Fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
- Kleinzelligem Bronchialkarzinom
- Fortgeschrittenem Magenkarzinom
- Fortgeschrittenem Weichteilsarkom

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Epirubicin-HCl Bhardwaj beachten?**

##### **Epirubicin-HCl Bhardwaj darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Epirubicinhydrochlorid, ähnliche Arzneimittel (genannt Anthrazykline oder Anthracendione) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie an ausgeprägter Knochenmarkdepression (z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/ oder Strahlentherapie) leiden,
- wenn bei Ihnen ausgeprägte Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/ oder Magen-Darm-Bereich vorliegen,
- wenn Sie an akuten systemischen Infektionen erkrankt sind,
- wenn bei Ihnen eine ausgeprägte Beeinträchtigung der Leberfunktion vorliegt,
- wenn bei Ihnen eine Herzmuskelschwäche (muskuläre Herzinsuffizienz) Grad IV (Ruheinsuffizienz) festgestellt wurde,
- wenn Sie einen akuten Herzinfarkt haben oder einen Herzinfarkt hatten, der zur Herzmuskelschwäche (muskulären Herzinsuffizienz) Grad III und IV geführt hat,

- wenn bei Ihnen Herzmuskelerkrankungen (Kardiomyopathie) bestehen,
- wenn bei Ihnen akute entzündliche Herzerkrankungen vorliegen,
- wenn Sie eine instabile Angina pectoris haben,
- wenn bei Ihnen ausgeprägte Rhythmusstörungen mit schwerwiegenden Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Funktionen (Hämodynamik), auch in der Vorgeschichte bestehen,
- wenn Sie in der vorausgegangenen Behandlung mit Epirubicin, anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen bis zur maximalen Kumulativdosis behandelt wurden,
- wenn Sie stillen.

Epirubicin-HCl Bhardwaj darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

### Allgemein

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

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Epirubicin-HCl Bhardwaj bei Ihnen angewendet wird.

Während die Behandlung mit hohen Epirubicin-Dosen (z. B.  $\geq 90 \text{ mg/m}^2$  alle 3 bis 4 Wochen) generell zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei den Standarddosen (z. B.  $< 90 \text{ mg/m}^2$  alle 3 bis 4 Wochen) führt, können die Ausprägungen einer Neutropenie und Stomatitis/ Mukositis hierbei verstärkt sein. Die Therapie mit hohen Dosen von Epirubicin erfordert daher eine besondere Kontrolle im Hinblick auf mögliche klinische Komplikationen einer ausgeprägten Myelosuppression.

### Herzfunktion

Kardiotoxizität stellt ein Risiko der Behandlung mit Anthrazyklinen dar. Diese kann sich in frühen (z. B. akuten) oder späten (z. B. verzögerten) Ereignissen manifestieren.

Frühe Ereignisse (Soforttyp): Frühe kardiotoxische Ereignisse von Epirubicin sind hauptsächlich Sinustachykardie und/ oder EKG-Veränderungen wie z. B. unspezifische ST-Strecken-Veränderungen. Weiterhin wurden Tachyarrhythmien (einschließlich vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, ventrikuläre Tachykardie und Bradykardie) sowie atrioventrikulärer- und Schenkelblock beobachtet. Diese Erscheinungen führen nicht notwendigerweise zur Entwicklung einer verzögerten Kardiotoxizität, sie sind selten klinisch relevant und üblicherweise kein Grund, einen Abbruch der Epirubicin-Therapie zu erwägen.

Späte Ereignisse (Spättyp): Verzögerte kardiotoxische Ereignisse entwickeln sich üblicherweise später im Laufe der Behandlung mit Epirubicin oder innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Beendigung der Therapie. Es wurden jedoch auch schon spätere Ereignisse (mehrere Monate bis Jahre nach Therapieende) berichtet. Eine verzögerte Kardiomyopathie manifestiert sich in Form einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und/ oder als Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz wie beispielsweise Dyspnoe, Lungenödem, Ödeme der Extremitäten, Kardiomegalie und Hepatomegalie, Oligurie, Aszites, Pleuraerguss und Galopprrhythmus. Eine lebensbedrohliche dekompensierte Herzinsuffizienz ist die schwerste Form einer durch Anthrazykline ausgelösten Kardiomyopathie und repräsentiert die dosislimitierende, kumulative Toxizität des Arzneimittels.

Das Risiko einer dekompensierten Herzinsuffizienz nimmt mit einer kumulativen Epirubicin-Gesamtdosis über  $900 \text{ mg/m}^2$  rapide zu. Diese Gesamtdosis sollte nur unter größter Vorsicht überschritten werden.

Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn, während und nach Beendigung der Therapie überwacht werden (EKG, Radionukleidangiographie oder Echokardiographie [zur Bestimmung der LVEF]), um das Risiko schwerer kardialer Störungen zu verringern. Dies gilt besonders für Patienten mit Risikofaktoren

für eine erhöhte Toxizität oder bei erhöhten kumulativen Anthrazyklin-Dosen. Durch regelmäßige Kontrolle der LVEF und einen sofortigen Abbruch der Therapie mit Epirubicin beim Auftreten erster Zeichen einer gestörten Organfunktion kann das Risiko kardialer Störungen vermindert werden.

Im Hinblick auf das Risiko einer Kardiomyopathie sollte eine kumulative Epirubicin-Gesamtdosis von 900 mg/m<sup>2</sup> nur unter größter Vorsicht überschritten werden.

Aktive oder stumme Herz-Kreislauf-Erkrankungen, geplante oder momentan laufende Bestrahlungen im Bereich des Mediastinums oder Perikards, vorangegangene Therapien mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die kardiale Kontraktibilität verringern können, oder mit kardiotoxischen Substanzen (z. B. Trastuzumab) stellen Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität dar. Abhängig vom Vorhandensein dieser Risikofaktoren kann die Kardiotoxizität von Epirubicin auch schon bei niedrigeren kumulativen Gesamtdosen auftreten.

Bei Patienten, die Trastuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Anthrazyklinen wie Epirubicin erhielten, wurde eine Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Klassen II–IV) beobachtet. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz, die mit dem Versterben der Patienten assoziiert wurde, reichte von mäßig bis schwer.

Trastuzumab und Anthrazykline wie Epirubicin dürfen derzeit nur im Rahmen einer streng kontrollierten klinischen Studie mit kardiologischer Überwachung kombiniert gegeben werden. Wenn Sie zuvor Anthrazykline erhielten, besteht bei einer Trastuzumab-Behandlung ebenfalls das Risiko einer Kardiotoxizität, das jedoch geringer ist als bei einer gleichzeitigen Gabe von Trastuzumab und Anthrazyklinen.

Die berichtete Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28-38 Tage. Trastuzumab kann sich bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen in Ihrem Blutkreislauf befinden. Wenn Sie nach dem Absetzen von Trastuzumab Anthrazykline wie Epirubicin erhalten, besteht daher u. U. ein erhöhtes Risiko einer Kardiotoxizität. Ärzte sollten daher eine Anthrazyklin-basierte Behandlung bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen von Trastuzumab vermeiden, sofern dies möglich ist. Während einer Behandlung mit Anthrazyklinen wie Epirubicin muss Ihre Herzfunktion streng überwacht werden.

**Wenn sich während einer Trastuzumab-Behandlung, die sich an eine Epirubicin-Behandlung anschließt, eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickelt, so sollte diese mit den Standardmedikamenten behandelt werden.**

Die Toxizität von Epirubicin und anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen ist wahrscheinlich additiv.

#### Hämatologische Toxizität

Wie andere zytotoxische Substanzen, so kann auch Epirubicin zu einer Myelosuppression führen. Kontrollen des Blutbilds (insbesondere Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) sind vor und während jedes Behandlungszyklus erforderlich. Eine dosisabhängige, reversible Leukopenie und/ oder Granulozytopenie (Neutropenie) ist die überwiegende Manifestation der hämatologischen Toxizität von Epirubicin und die häufigste akute dosislimitierende Toxizität dieses Arzneimittels. Leukopenie und Neutropenie sind üblicherweise schwerer bei Hochdosis-Schemata und erreichen den Nadir in den meisten Fällen zwischen dem 10. und 14. Tag nach Verabreichung des Arzneimittels. Dies ist normalerweise vorübergehend, wobei das weiße Blutbild/ die Neutrophilenzahl in den meisten Fällen bis zum 21. Tag auf normale Werte zurückgeht. Thrombopenie und Anämie können ebenfalls auftreten. Klinische Folgen einer schweren Myelosuppression schließen Fieber, Infektionen, Sepsis/ Septikämie, septischen Schock, Hämorrhagie, Gewebehypoxie oder Tod ein.

#### Sekundäre Leukämie

Bei Patienten, die mit Anthrazyklinen einschließlich Epirubicin behandelt wurden, wurden sekundäre Leukämien mit oder ohne präleukämischer Phase berichtet. Zu sekundären Leukämien kommt es häufiger, wenn diese Substanzen zusammen mit DNA-schädigenden antineoplastischen Wirkstoffen oder mit einer Bestrahlung eingesetzt werden, bei Patienten, die mit hohen Dosen Zytostatika vorbehandelt sind oder wenn die Dosis des Anthrazyklins erhöht wurde. Diese Leukämien haben eine Latenzzeit von 1 bis 3 Jahren.

#### Gastrointestinaltrakt

Epirubicin führt zu Erbrechen. Mukositis/ Stomatitis treten bald nach der Applikation auf und können sich, wenn sie schwer verlaufen, innerhalb von wenigen Tagen zu Schleimhautulzera entwickeln. Die meisten Patienten erholen sich bis zur 3. Therapiewoche von dieser Nebenwirkung.

#### Leberfunktion

Epirubicin wird größtenteils über das hepatobiliäre System eliminiert. Vor und während der Behandlung mit Epirubicin sollten Gesamtbilirubin und die AST-Spiegel kontrolliert werden. Bei Patienten mit erhöhten Bilirubin- oder AST-Werten kann die Clearance verzögert sein, mit der Konsequenz einer erhöhten Gesamtoxizität. Bei diesen Patienten werden niedrigere Dosierungen empfohlen. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten Epirubicin nicht erhalten.

#### Nierenfunktion

Vor und während der Behandlung mit Epirubicin sollte das Serumkreatinin kontrolliert werden. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 5 mg/dl muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

#### Auswirkungen an der Injektionsstelle

Zu einer Phlebosklerose (venösen Sklerose) kann es durch eine Injektion in ein kleines Gefäß oder durch wiederholte Injektionen in dieselbe Vene kommen. Durch genaues Befolgen der empfohlenen Anwendungshinweise kann das Risiko einer Phlebitis/ Thrombophlebitis an der Injektionsstelle vermindert werden.

#### Extravasation

Eine Extravasation von Epirubicin während der intravenösen Gabe kann zu lokalen Schmerzen, schweren Gewebeschäden (Vesikation, schwere Cellulitis) und Nekrosen führen. Sollten bei der intravenösen Gabe von Epirubicin Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die Nebenwirkung einer Extravasation von Anthrazyklinen kann durch die umgehende Einleitung einer gezielten Behandlung mit z. B. Dexrazoxan (Hinweise zum Gebrauch siehe entsprechende Fachinformationen) vermieden oder verringert werden. Die Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Hautareals mit Hyaluronsäure und DMSO vermindert werden. Anschließend sollte der Patient noch engmaschig überwacht werden, da Nekrosen auch noch nach mehreren Wochen auftreten können.

Beim Auftreten einer Extravasation sollte wegen einer möglichen Exzision ein plastischer Chirurg herangezogen werden.

#### Sonstiges

Thrombophlebitis und thromboembolische Erscheinungen einschließlich Lungenembolie (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf) wurden, wie auch bei anderen zytotoxischen Substanzen, unter der Therapie mit Epirubicin berichtet.

#### Tumorlyse-Syndrom

Wegen des extensiven Purinkatabolismus bei schneller, arzneimittelinduzierter Lyse neoplastischer Zellen (Tumorlyse-Syndrom) kann es unter Epirubicin zu einer Hyperurikämie kommen. Nach Beginn der Behandlung sollten die Harnsäure-, Kalium-, Calciumphosphat- und Kreatininwerte überprüft werden.

Hydratation, Alkalisierung des Urins und prophylaktische Gabe von Allopurinol zur Vermeidung einer Hyperurikämie können das Risiko potenzieller Komplikationen des Tumorlyse-Syndroms senken.

#### Immunsuppressive Effekte/ erhöhte Infektanfälligkeit

Die Verabreichung von Lebendimpfstoff oder attenuiertem Lebendimpfstoff an Patienten, die durch Chemotherapeutika, einschließlich Epirubicin, immunsupprimiert sind, kann zu schweren oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Eine Impfung mit Lebendimpfstoff sollte während der Behandlung mit Epirubicin vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verwendet werden, jedoch kann die Immunantwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.

#### Geschlechtsorgane

Epirubicin kann genotoxisch sein. Männer und Frauen sollten unter der Behandlung mit Epirubicin einen wirksamen Empfängnischutz betreiben. Nach Beendigung der Therapie sollte bei Patienten mit Kinderwunsch gegebenenfalls und soweit verfügbar eine genetische Beratung erfolgen.

#### Chemische Unverträglichkeiten (Inkompatibilitäten)

Wegen chemischer Inkompatibilität (Unverträglichkeit) sollte Epirubicin-HCl Bhardwaj nicht mit Heparin gemischt werden. Wenn Epirubicin-HCl Bhardwaj in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen. Ebenso sollte Epirubicin-HCl Bhardwaj nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

#### **Anwendung von Epirubicin-HCl Bhardwaj zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Da Epirubicin meist als Teil einer Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika verwendet wird, kann sich die Gesamtoxizität, insbesondere hinsichtlich der Knochenmarkschädigung und der Schädigung des Magen-Darm-Trakts, verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Epirubicin und anderen kardiotoxischen Substanzen (z. B. 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Taxane) oder einer Strahlentherapie des Mediastinums verstärken die Kardiotoxizität von Epirubicin. Daher ist hier, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen kardioaktiven Substanzen (z. B. Calciumantagonisten), eine besonders sorgfältige Überwachung der Herzfunktion während der gesamten Therapie erforderlich.

Auch Patienten, die erst nach Beendigung einer Therapie mit anderen kardiotoxischen Substanzen, speziell solchen mit einer langen Halbwertszeit (z. B. Trastuzumab), Anthrazykline erhalten, können einem erhöhten Risiko für kardiotoxische Erscheinungen unterliegen. Die Halbwertszeit von Trastuzumab beträgt etwa 28-38 Tage und die Substanz kann bis zu 27 Wochen im Körper verbleiben. Daher sollte eine Anthrazyklin-Therapie wenn möglich bis zu 27 Wochen nach dem Absetzen von Trastuzumab vermieden werden. Wenn Anthrazykline vor diesem Zeitpunkt angewendet werden, wird eine engmaschige Kontrolle der Herzfunktion empfohlen.

Bei einer (Vor-)Behandlung mit Medikamenten, welche die Knochenmarkfunktion beeinflussen (z. B. Zytostatika, Sulfonamide, Chloramphenicol, Diphenylhydantoin, Amidopyrin-Derivate, antiretrovirale Arzneimittel), ist die Möglichkeit einer ausgeprägten Störung der Hämatopoese zu beachten. Die Dosierung von Epirubicin ist gegebenenfalls zu modifizieren. Bei Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin, Cisplatin, Cyclophosphamid) können die toxischen Wirkungen der Epirubicin-Therapie verstärkt sein.

Epirubicin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert; jede Begleitmedikation, die die Leberfunktion beeinflusst, kann auch die Verstoffwechslung oder die Pharmakokinetik von Epirubicin und infolgedessen Wirksamkeit und/ oder Toxizität beeinflussen. Die Kombination von Epirubicin mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln kann bei Beeinträchtigung des hepatischen Metabolismus und/ oder der biliären Ausscheidung von Epirubicin zu einer Erhöhung der Toxizität der Substanz führen. Dies kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Zytostatika erhöht sich das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen.

Arzneimittel, die zu einer Verzögerung der Harnsäureausscheidung führen (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. Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil vermindert die systemische Verfügbarkeit von Epirubicin durch eine Erhöhung der Clearance. Dadurch kommt es zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit der Epirubicin-Metaboliten. Dexverapamil kann die Pharmakokinetik von Epirubicin verändern und dessen knochenmarksuppressiven Effekt eventuell verstärken.

Cimetidin erhöht die AUC („Area under the curve“) von Epirubicin um 50 %. Aus diesem Grund sollte eine Behandlung mit Cimetidin bei Behandlung mit Epirubicinhydrochlorid unterbrochen werden.

Wird Paclitaxel vor der Gabe von Epirubicin verabreicht, kann dies erhöhte Plasmakonzentrationen von unverändertem Epirubicin und dessen Metaboliten hervorrufen. Die Metaboliten sind jedoch weder toxisch noch pharmakologisch aktiv. Die gleichzeitige Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel beeinflusst die Pharmakokinetik von Epirubicin nicht, wenn das Taxan nach dem Anthrazyklin verabreicht wurde. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die beiden Wirkstoffe zeitlich versetzt (mindestens 24 Stunden) verabreicht werden.

Patienten, die Epirubicin erhalten, sollten nicht mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden. Abgetötete oder inaktivierte Vakzine können verabreicht werden – der Impferfolg kann jedoch verringert sein.

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

Chinin kann die initiale Verteilung des Epirubicin vom Blut in das Körpergewebe beschleunigen und die Verteilung von Epirubicin auf die roten Blutkörperchen beeinflussen.

Durch die gleichzeitige Gabe von Interferon-alpha-2b kann es sowohl zu einer Verringerung der terminalen Halbwertszeit als auch der Gesamtclearance von Epirubicin kommen.

Wenn Sie ein Anthrazyklin in Kombination mit Dexrazoxan erhalten, kann es häufiger zu einer Knochenmarkdepression kommen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Epirubicin kann Missbildungen beim Kind verursachen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie schwanger sind oder während der Behandlung schwanger werden. Sie dürfen Epirubicin während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, Ihr Arzt hat dies ausdrücklich angeordnet.

Wenn Sie oder Ihr Partner mit Epirubicin behandelt werden, muss während der Behandlung und für 6 Monate nach deren Ende eine wirksame Verhütungsmethode angewendet werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, wird eine genetische Beratung empfohlen.

Die Behandlung mit Epirubicin kann Unfruchtbarkeit verursachen. Männliche Patienten sollten daher vor der Behandlung mit Epirubicin eine Konservierung von Sperma in Betracht ziehen.

Epirubicin kann einem gestillten Kind schaden, daher muss das Stillen vor Beginn einer Behandlung mit Epirubicin beendet werden.

Bei Frauen vor den Wechseljahren kann Epirubicin Amenorrhö und eine vorzeitige Menopause verursachen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Epirubicin kann jedoch Episoden von Übelkeit und Erbrechen verursachen, die vorübergehend die Fähigkeit, Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

### **Epirubicin-HCl Bhardwaj enthält Natrium**

Epirubicin-HCl Bhardwaj enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Epirubicin-HCl Bhardwaj anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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

Es gelten folgende Empfehlungen:

### 1. Konventionelle Dosierung

Intervalltherapie mit 75 bis 90 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als Einzeldosis jede 3. Woche.

### 2. Polychemotherapie

Wenn Epirubicin-HCl Bhardwaj in Kombinationsschemata mit anderen Zytostatika angewandt wird, sollte die Dosis der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden.

Eine Dosisreduktion (60 bis 75 mg/m<sup>2</sup> bzw. 105 bis 120 mg/m<sup>2</sup> bei dosisintensivierten Schemata) oder längere Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können notwendig sein bei der Therapie von sehr alten Patienten, bei Patienten mit neoplastischer Knochenmarkinfiltration sowie bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion durch vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie bereits geschädigt wurde.

Außerdem kann bei palliativem Behandlungskonzept zur Verringerung der Nebenwirkungen oder bei Patienten, bei denen Epirubicinhydrochlorid aus medizinischen Gründen nicht in der oben genannten Dosierung verabreicht werden kann, folgende Dosierung angewendet werden:

- wöchentliche Verabreichung von 20 bis 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche

3.1 Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen  
Intervalltherapie mit 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als Einzeldosis jede 3. Woche.

#### Besonderer Hinweis

Bei Patienten, deren Knochenmarkfunktion bereits durch vorhergehende Chemotherapie oder Bestrahlung bzw. durch Infiltration von Tumorzellen geschädigt ist, wird eine Dosisreduzierung auf 105 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> Körperoberfläche empfohlen.

3.2 Dosisintensivierte Behandlung beim Mammakarzinom (gilt nicht als Standardtherapie) zur

- Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms:  
135 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in der Monotherapie bzw. 120 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in der Kombinationstherapie alle 3 bis 4 Wochen
- adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus:  
100 bis 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 3 bis 4 Wochen

Sowohl in der adjuvanten Therapie als auch in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms sollten bei der Patientin verstärkt die hämatologischen und kardiologischen Parameter sowie auch die wichtigen Organfunktionen überwacht werden.

Eine sorgfältige hämatologische Kontrolle ist notwendig, da eine Knochenmarkdepression bei dosisintensivierter Behandlung häufig auftritt. Eine schwere Neutropenie (neutrophile Granulozyten unter 500/μl über maximal 7 Tage) wurde meist nur während 10 bis 14 Tagen nach Beginn der Behandlung beobachtet und ist vorübergehend. Im Allgemeinen hat sich das Knochenmark bis zum 21. Tag wieder erholt. Aufgrund dieser kurzen Dauer bedürfen üblicherweise nur wenige Patienten der Aufnahme in eine Klinik oder besonderer Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen.

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

#### Beurteilung der Leberfunktion

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

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

#### Beurteilung der Nierenfunktion

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

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

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

### **Art der Anwendung**

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

### Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung

Epirubicin-HCl Bhardwaj ist eine gebrauchsfertige Lösung und hat einen pH-Wert von 2,5-3,5. Vor Verabreichung soll Epirubicin-HCl Bhardwaj auf Raumtemperatur gebracht werden.

Epirubicin-HCl Bhardwaj enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher nicht zur Mehrfachentnahme vorgesehen.

Beim Umgang mit Epirubicin-HCl Bhardwaj muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Epirubicin-HCl Bhardwaj mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, ist sorgfältiges Waschen mit Wasser und Seife zu empfehlen. Eine Handbürste sollte allerdings nicht verwendet werden, um die Haut nicht zusätzlich mechanisch zu schädigen.

Bei Kontakt mit Haut oder Augen sollte sofort sorgfältig mit Wasser oder mit Wasser und Seife oder mit Natriumbicarbonat-Lösung gespült und ein Arzt aufgesucht werden.

Die Empfehlungen Sichere Handhabung von Zytostatika" des Merkblattes M 620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

### Intravenöse Applikation

Epirubicin-HCl Bhardwaj wird intravenös appliziert.

Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von Epirubicin-HCl Bhardwaj muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden.

Epirubicin-HCl Bhardwaj darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

Da paravasale Injektion von Epirubicin schwerwiegende Gewebeschädigungen und auch Nekrosen verursachen kann wird empfohlen, das Arzneimittel bevorzugt in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung oder Glukose 50 mg/l (5%) Lösung zu geben. Zur Überprüfung der korrekten Lage der Infusionsnadel werden zuvor einige ml einer Infusionslösung (z. B. Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung oder Glukose 50 mg/l (5%) Lösung) verabreicht.

Die Gesamtmenge von Epirubicin-HCl Bhardwaj wird innerhalb von 10-15 Minuten intravenös 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.

### **Dauer der Anwendung**

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Eine zeitliche Begrenzung der Anwendung ist nicht vorgesehen.

Die Dauer der Behandlung wird durch Erreichen der kumulativen Maximaldosis (900 mg/m<sup>2</sup> KOF) limitiert.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Epirubicin-HCl Bhardwaj zu stark oder zu schwach ist.

## **Wenn eine größere Menge von Epirubicin-HCl Bhardwaj angewendet wurde, als beabsichtigt**

### Anzeichen einer Überdosierung

Sehr hohe Einzeldosen von Epirubicin-HCl Bhardwaj können eine Herzmuskelschwäche (akute Myokarddegeneration) innerhalb von 24 Stunden und eine schwere Knochenmarkdepression innerhalb von 10 bis 14 Tagen verursachen.

Eine akute Überdosierung kann zu toxischen gastrointestinalen Erscheinungen (vor allem Mukositis) und akuten Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems führen.

Im Falle einer Überdosierung wurde späteres Herzversagen bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Anthrazyklinen beobachtet.

### Behandlung einer Überdosierung

Beim 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 ist in vivo nicht effektiv 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, Dimethylsulfoxid (DMSO) 99 % über ein Areal zweifach so groß wie das betroffene Areal lokal zu applizieren (4 Tropfen auf 10 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche) und dies dreimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen zu wiederholen. Gegebenenfalls sollte eine Wundausschneidung (Débridement) in Erwägung gezogen werden. Wegen des gegensätzlichen Mechanismus sollte eine Kühlung des Areals, z. B. zur Schmerzreduktion, sequenziell mit der DMSO-Applikation erfolgen (Gefäßverengung vs. Gefäßerweiterung). Andere Maßnahmen sind in der Literatur umstritten und von nicht eindeutigem Wert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Myelosuppression (Leukopenie, Granulozytopenie und Neutropenie, Anämie, febrile Neutropenie)
- Rotfärbung des Urins für 1 bis 2 Tage nach der Verabreichung

- Alopezie
- Infektionen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Mukositis, Ösophagitis und Stomatitis, die sich durch Schmerzen, brennendes Gefühl, Erosionen, Ulzerationen und Blutungen äußern können; Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit
- Appetitlosigkeit, Dehydratation
- Hitzewallungen
- Rötungen entlang der Infusionsvene

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Thrombozytopenie
- Phlebitis, Thrombophlebitis

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Änderungen in den Transaminasenspiegeln
- dekompensierte Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödeme, Pleuraergüsse, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblöcke
- Schwindel
- Urtikaria
- Hyperurikämie (infolge schneller Lyse neoplastischer Zellen [Tumorlyse-Syndrom])
- akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie
- Unwohlsein, Schwäche, Fieber, Schüttelfrost
- anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost)
- Amenorrhö, Azoospermie

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

- asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion
- Hämorrhagien und Gewebehypoxie als Folge einer Myelosuppression
- Konjunktivitis, Keratitis
- Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut
- lokale Reaktionen, Rötungen, Juckreiz, Hautveränderungen, Erytheme, Flush, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit bei Bestrahlung (Recall-Phänomen)
- Pneumonie, Sepsis, septischer Schock
- Schock, thromboembolische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie [in Einzelfällen letaler Verlauf])
- Phlebosklerose, Kopfschmerzen, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis und Gewebnekrosen nach akzidentieller paravenöser Injektion
- anaphylaktischer Schock
- vorzeitiger Eintritt der Menopause bei prämenopausalen Frauen

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Epirubicin-HCl Bhardwaj aufzubewahren?**

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nur zum unmittelbaren Gebrauch bestimmt.

Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt, nicht verwendete Reste sind zu entsorgen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis und der Faltschachtel nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht verwendetes Epirubicin-HCl Bhardwaj und alle Materialien, die mit Epirubicin-HCl Bhardwaj in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Epirubicin-HCl Bhardwaj enthält**

- Der Wirkstoff ist Epirubicinhydrochlorid.

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Epirubicinhydrochlorid entsprechend 1,87 mg Epirubicin.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml, 10 ml, 25 ml oder 100 ml Injektionslösung enthält 10 mg, 20 mg, 50 mg bzw. 200 mg Epirubicinhydrochlorid.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Natriumlactat, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke

### **Wie Epirubicin-HCl Bhardwaj aussieht und Inhalt der Packung**

Epirubicin-HCl Bhardwaj ist eine klare rote Injektionslösung.

Epirubicin-HCl Bhardwaj ist erhältlich in Packungen mit 1 Durchstechflasche zu je 5 ml, 10 ml, 25 ml oder 100 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Bhardwaj GmbH  
Grootmoor 180a  
22175 Hamburg

### **Hersteller**

Thymoorgan Pharmazie GmbH  
Schiffgraben 23  
38690 Goslar-Vienenburg

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2017.**