

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

FARMORUBICIN® 50 mg HL

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoff: Epirubicinhydrochlorid

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

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

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

1. WAS IST FARMORUBICIN 50 MG HL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Farmorubicin 50 mg HL ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazyklin-Gruppe.

Farmorubicin 50 mg HL wird angewendet bei:

- Mammakarzinom
- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
- kleinzelligem Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenem Magenkarzinom
- fortgeschrittenem Weichteilsarkom

Anwendung in der Harnblase: Vorbeugung des Wiederauftretens (adjuvante Therapie und Rezidivprophylaxe) oberflächlicher Harnblasenkarzinome (Ta, T1) nach operativer Entfernung des Tumors durch die Harnröhre (transurethrale Resektion).

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON FARMORUBICIN 50 MG HL BEACHTEN?

Farmorubicin 50 mg HL darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Epirubicinhydrochlorid, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) oder einem der sonstigen Bestandteile von Farmorubicin 50 mg HL sind,
- bei ausgeprägter Knochenmarkdepression (z. B. nach erfolgter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie),
- bei ausgeprägten Entzündungen der Schleimhäute im Mund- und/oder Magen-Darm-Bereich,
- bei akuten systemischen Infektionen,
- bei ausgeprägter Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- bei Herzmuskelschwäche (muskuläre Herzinsuffizienz) Grad IV (Ruheinsuffizienz),
- bei akutem Herzinfarkt und abgelaufenem Herzinfarkt, der zur Herzmuskelschwäche (muskulären Herzinsuffizienz) Grad III und IV geführt hat,
- Herzmuskelerkrankungen (Kardiomyopathie),
- bei akuten entzündlichen Herzerkrankungen,
- bei instabiler Angina pectoris,
- bei ausgeprägten Rhythmusstörungen mit schwerwiegenden Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Funktionen (Hämodynamik), auch in der Vorgeschichte,
- bei vorausgegangener Behandlung mit Epirubicin, anderen Anthrazyklinen bis oder Anthracendionen zur maximalen kumulativen Dosis,
- bei Überempfindlichkeit gegenüber anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen,
- wenn Sie stillen.

Zur Instillation in die Harnblase darf Farmorubicin 50 mg HL nicht angewendet werden bei

- Harnwegsinfekt,
- Blasenentzündung,
- großem Restharnvolumen,
- Schrumpfblase,
- invasiven Tumoren der Blasenwand,
- Problemen bei der Katheterisierung,
- Blut im Urin.

Farmorubicin 50 mg HL darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Farmorubicin 50 mg HL ist erforderlich

Während die Behandlung mit hohen Epirubicin-Dosen (z. B. ≥ 90 mg/m² alle 3 bis 4 Wochen) generell zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei den Standard-Dosen (z. B. < 90 mg/m² 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 beispielsweise 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 zwei bis drei 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 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, Radionuklidangiographie 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^2 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 sowie 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.

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 Blutbildes (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 Hochdosisschemata 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, septischer Schock, Hämorrhagie, Gewebshypoxie 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 ein bis drei 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 dritten 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 (venöse Sklerose) kann es durch eine Injektion in ein kleines Gefäß oder durch wiederholte Injektionen in die gleiche 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 Schmerzen des Patienten können durch Kühlung des betroffenen Hautareals über 24 Stunden 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.

Tumor-Lyse-Syndrom

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

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

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 Unverträglichkeit sollte Farmorubicin 50 mg HL nicht mit Heparin gemischt werden. Wenn Farmorubicin 50 mg HL in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, sollte keine direkte Mischung erfolgen.

Ebenso sollte Farmorubicin 50 mg HL nicht mit einer alkalischen Lösung zusammengebracht werden (Hydrolyse).

Bei Anwendung von Farmorubicin 50 mg HL 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-Traktes, 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. Kalziumantagonisten), 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 28,5 Tage und die Substanz kann bis zu 24 Wochen im Körper verbleiben. Daher sollte eine Anthrazyklin-Therapie wenn möglich bis zu 24 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 werden.

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 knochenmarksupprimierenden 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 beeinflusste 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.

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Farmorubicin 50 mg HL 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 Farmorubicin 50 mg HL während einer Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, Ihr Arzt hat dies ausdrücklich angeordnet.

Wenn Sie oder Ihr Partner mit Farmorubicin 50 mg HL behandelt werden, muss während der Behandlung und für sechs Monate nach deren Ende eine wirksame Verhütungsmethode angewendet werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, wird eine genetische Beratung empfohlen.

Die Behandlung mit Farmorubicin 50 mg HL kann Unfruchtbarkeit verursachen. Männliche Patienten sollten daher vor der Behandlung mit Farmorubicin 50 mg HL eine Konservierung von Spermia in Betracht ziehen.

Farmorubicin 50 mg HL kann einem gestillten Kind schaden, daher muss das Stillen vor Beginn einer Behandlung mit Farmorubicin 50 mg HL beendet werden.

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

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epirubicin kann Episoden von Übelkeit und Erbrechen verursachen, die vorübergehend die Fähigkeit, Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Farmorubicin 50 mg HL

Aufgrund des Gehaltes an Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) kann bei Anwendung dieses Arzneimittels Urtikaria (Nesselsucht) auftreten. Möglich sind auch Spätreaktionen wie Kontaktdermatitis. Selten sind Sofortreaktionen mit Urtikaria und Bronchospasmus (Bronchialkrampf).

3. WIE IST FARMORUBICIN 50 MG HL ANZUWENDEN?

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

Es gelten folgende Empfehlungen:

1. Konventionelle Dosierung

Intervalltherapie mit 75 bis 90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede dritte Woche.

2. Polychemotherapie

Wenn Farmorubicin 50 mg HL in Kombinationsschemata mit anderen Zytostatika angewandt wird, sollte die Dosis der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden.

Eine Dosisreduktion (60 bis 75 mg/m² bzw. 105 bis 120 mg/m² bei dosisintensivierten Schemata) oder längere Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können notwendig sein bei der Therapie von sehr alten Patienten, bei Patienten mit neoplastischer Knochenmarksinfiltration 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/m² Körperoberfläche.

3.1 Dosisintensivierte Behandlung von fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Intervalltherapie mit 120 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede dritte Woche.

Besonderer Hinweis

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

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

- Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms:
135 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche in der Monotherapie bzw.
120 mg/m² 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/m² 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 gewöhnlicherweise 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.

4. Rezidivprophylaxe (adjuvante Therapie) des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Die Instillationstherapie sollte sieben bis zehn Tage nach operativer Entfernung des Tumors durch die Harnröhre (transurethrale Resektion) begonnen werden.

Dosierung: 50 mg Epirubicinhydrochlorid (entspr. 25 ml rekonstituierter Lösung Farmorubicin HL). Der Katheter wird mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Wenn eine weitere Verdünnung erforderlich ist, sollte die Epirubicin-Konzentration im Instillationsmedium 1,0 mg/ml nicht unterschreiten.

Folgendes Schema hat sich bewährt:

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

Die Gesamtdauer der Therapie ist 28 Wochen.

Weitere Dosierungsschemata sind in der Literatur beschrieben.

Beurteilung der Leberfunktion

Epirubicin wird vorwiegend über 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 Dosisverringerng bei beeinträchtigter Leberfunktion richten sich nach den Plasma-Bilirubinspiegeln:

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 Dosisreduktion 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 rekonstituierte Injektionslösung auf Partikelfreiheit zu überprüfen. Injektionslösungen, die Partikel aufweisen, dürfen nicht verwendet werden und sind entsprechend den Entsorgungsvorschriften für Zytostatika zu beseitigen.

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung

Zur Rekonstitution kann das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit 25 ml isotonischer (0,9 %iger) Kochsalzlösung gelöst werden. Die Lösung ist rot gefärbt. Bei Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen kann die gebrauchsfertige Lösung vor direktem Licht geschützt über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) bzw. 48 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Das Lösungsmittel wird der Durchstechflasche mit Trockensubstanz hinzugefügt, wobei diese mit der roten Lösung ständig geschwenkt wird.

Farmorubicin 50 mg HL Durchstechflaschen sind keine Infusionsflaschen. Der gelöste Inhalt muss mit steriler Spritze und Nadel entnommen werden.

Beim Umgang mit Farmorubicin 50 mg HL muss Schutzkleidung getragen werden. Wenn Farmorubicin 50 mg HL 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

Farmorubicin 50 mg HL wird intravenös appliziert.

Eine versehentliche intraarterielle oder eine paravenöse Applikation von Farmorubicin 50 mg HL muss bei der systemischen Verabreichung unbedingt ausgeschlossen werden.

Farmorubicin 50 mg HL darf nicht oral, subkutan, intramuskulär oder intrathekal verabreicht werden!

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 von Farmorubicin 50 mg HL 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.

Instillation in die Blase

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

Dauer der Anwendung

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

Die Dauer der Behandlung wird durch Erreichen der kumulativen Maximaldosis (900 mg/m² KOF) limitiert.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Farmorubicin 50 mg HL zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Farmorubicin 50 mg HL angewendet haben als Sie sollten

Anzeichen einer Überdosierung

Sehr hohe Einzeldosen von Farmorubicin 50 mg HL 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 sechs 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 cm² 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 eindeutigen Wert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Farmorubicin 50 mg HL Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	Mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	Weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Untersuchungen

Selten: Änderungen in den Transaminasenspiegeln

Unbekannt: asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction

Herzerkrankungen

Selten: dekompenzierte Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödeme, Pleuraergüsse, Galopprrhythmus), Kardiotoxizität (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathie), ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block, Schenkelblöcke

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Unbekannt: Hämorrhagien und Gewebshypoxie als Folge einer Myelosuppression

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel

Augenerkrankungen

Unbekannt: Konjunktivitis, Keratitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mukositis, Ösophagitis und Stomatitis, die sich durch Schmerzen, brennendes Gefühl, Erosionen, Ulzerationen und Blutungen äußern können; Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit

Unbekannt: Hyperpigmentierung der Mundschleimhaut

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie

Selten: Urtikaria

Unbekannt: lokale Reaktionen, Rötungen, Juckreiz, Hautveränderungen, Erytheme, Flush, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit bei Bestrahlung (Recall-Phänomen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit, Dehydratation

Selten: Hyperurikämie (infolge schneller Lyse neoplastischer Zellen [Tumor-Lyse-Syndrom])

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektionen

Unbekannt: Pneumonie, Sepsis, septischer Schock

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Selten: akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie

Gefässerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen

Gelegentlich: Phlebitis, Thrombophlebitis

Unbekannt: Schock, thromboembolische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie [in Einzelfällen letaler Verlauf])

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Rötungen entlang der Infusionsvene

Selten: Unwohlsein, Schwäche, Fieber, Schüttelfrost

Unbekannt: Phlebosklerose, Kopfschmerzen, lokale Schmerzen, schwere Cellulitis und Gewebsnekrosen nach akzidentieller paravenöser Injektion

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost)

Unbekannt: anaphylaktischer Schock

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Amenorrhoe, Azoospermie

Unbekannt: vorzeitiger Eintritt der Menopause bei prämenopausalen Frauen

Nebenwirkungen bei Instillation in die Blase

Nach Instillation in die Blase sind schwere systemische Nebenwirkungen oder allergische Reaktionen selten zu beobachten, da Epirubicin kaum resorbiert wird. Zu systemischen Nebenwirkungen kann es in Einzelfällen besonders bei frühem Instillationsbeginn (innerhalb 24 Stunden nach operativer Entfernung des Tumors durch die Harnröhre), ausgedehntem Tumorbefall der Blase oder bei Blasenentzündung kommen. Lokale Nebenwirkungen können bei Bedarf durch Verminderung der Konzentration des Instillates (bis 1 mg/ml) innerhalb der angegebenen Dosierungsempfehlungen bzw. Verlängerung des Behandlungsintervalls verringert werden.

Lokale Nebenwirkungen bei Instillation in die Blase

Häufig: Brennendes Gefühl, Pollakisurie, Blasenentzündung bedingt durch den Wirkstoff (ca. 20 %) in Verbindung mit Störungen bei der Harnentleerung (Dysurie), Schmerzen und gelegentlich mit Blut im Urin (Hämaturie). Bakterielle Blasenentzündung (ca. 17 %) kann anwendungsbedingt, z. B. durch unsterile Katheter, entstehen.

Selten: allergische Reaktionen.

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

5. WIE IST FARMORUBICIN 50 MG HL AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

Aufbewahrungsbedingungen

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Bei Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen kann die gebrauchsfertige Lösung vor direktem Licht geschützt über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis

25 °C) bzw. 48 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

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

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Farmorubicin 50 mg HL enthält

Der Wirkstoff ist Epirubicinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche Farmorubicin 50 mg HL mit 310 mg Pulver enthält 50 mg Epirubicinhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (als Lösungsvermittler), Laktose-Monohydrat.

Wie Farmorubicin 50 mg HL aussieht und Inhalt der Packung

Farmorubicin 50 mg HL ist ein rotes, gefriergetrocknetes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in Durchstechflaschen aus farblosem Glas.

Originalpackung mit 1 (N1) Durchstechflasche mit 310 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

PHARMACIA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 / 550055-51000
Fax: 030 / 550054-10000

Hersteller

ACTAVIS ITALY S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (Milan)
Italien

Mitvertreiber

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 / 550055-51000
Fax: 030 / 550054-10000



Gebrauchsinformation Farmorubicin® 50 mg HL
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2010.

palde-0v10frhn-pv-50