

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epirubicin Accord 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 2 mg epirubicinhydroklorid.

En 5 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 10 mg epirubicinhydroklorid.

En 10 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 20 mg epirubicinhydroklorid.

En 25 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 50 mg epirubicinhydroklorid.

En 50 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 100 mg epirubicinhydroklorid.

En 100 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 200 mg epirubicinhydroklorid.

Hjälpämne: innehåller natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, röd lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epirubicin används i behandlingen av en rad neoplastiska sjukdomar, däribland:

- Bröstcancer
- Magsäckscancer
- Avancerad äggstockscancer
- Småcellig lungcancer (SCLC)

Vid intravesikal administrering har epirubicin visats vara effektivt i behandlingen av:

- Papillärt övergångsepitelkarcinom i urinblåsan
- Karcinoma in situ i urinblåsan
- Som profylax mot recidiv av ytligt karcinom i urinblåsan efter transuretral resektion.

4.2 Dosering och administreringssätt

Uppgifter saknas om behandling av barn med epirubicin.

Standardbehandling

Doseringsregim för standardbehandling

När epirubicin ges som monoterapi till vuxna är den rekommenderade dosen 60-90 mg/m² kroppsytta. Dosen administreras intravenöst under 5-10 minuter med 21-dagarsintervaller, beroende på blod- och benmärgsstatus.

Om tecken på toxicitet uppträder, inkluderat allvarlig neutropeni/neutropen feber och trombocytopeni (som kan kvarstå till dag 21), kan det vara nödvändigt att modifiera dosen alternativt att skjuta upp följande dos.

Högdosbehandling

Doseringsregim för högdosbehandling

Småcellig lungcancer (SCLC)

Epirubicin som monoterapi vid högdosbehandling av lungcancer ska administreras enligt följande schema:

- Småcellig lungcancer hos patienter som inte genomgått förbehandling: 120 mg/m² dag 1, var tredje vecka.

Läkemedlet måste administreras som en intravenös bolusinjektion under 5-10 minuter, eller som intravenös infusion under maximalt 30 minuter.

Bröstcancer

När epirubicin ges som adjuvant behandling vid tidig bröstcancer med positiva lymfnoder, rekommenderas doser från 100 mg/m² till 120 mg/m² administrerat var 3:e – 4:e vecka.

För patienter med nedsatt benmärgsfunktion till följd av tidigare cytostatika- och/eller strålningsbehandling, hög ålder eller neoplastisk benmärgsinfiltration, rekommenderas lägre doser (60-75 mg/m² vid standardbehandling och 105-120 mg/m² vid högdosregimer). Totaldosen per behandlingscykel kan delas upp under 2-3 dagar i rad.

Följande doser epirubicin används vanligtvis vid monoterapi och i kombination med cytostatika vid olika tumörsjukdomar:

<i>Cancerindikation</i>	Epirubicindos (mg/m²)^a	
	<i>Monoterapi</i>	<i>Kombinationsbehandling</i>
Äggstockscancer	60–90	50–100 ^b
Ventrikelcancer	60–90	50
Småcellig lungcancer (SCLC)	120	120 ^b
Blåscancer	50 mg/50 ml eller 80 mg/50 ml (karcinoma in situ) Profylax: 50 mg/50 ml per vecka under 4 veckor, därefter per månad under 11 månader	
Bröstcancer		100-120 ^c

^aDoserna ges i allmänhet Dag 1 eller Dag 1, 2 och 3 med 21-dagars intervall.

^b Vid användning i kombination med andra cancerläkemedel ska doserna minskas därefter.

^c Lägre doser (60-75 mg/m² eller 105-120 mg/m² vid högdosregimer) rekommenderas för patienter med nedsatt benmärgsfunktion.

Blåscancer

Epirubicin kan administreras intravesikalt för behandling av ytlig blåscancer och karcinoma in situ. Det bör inte användas på detta sätt för behandling av invasiva tumörer som har penetrerat blåsväggen, då systemisk behandling eller kirurgi är mer lämpligt. Epirubicin har med framgång även använts intravesikalt som profylax efter transuretral resektion av ytliga tumörer för att förhindra recidiv.

Vid behandling av icke-invasiv papillär övergångsepitelcancer rekommenderas intravesikal instillation av 50 mg (i 25-50 ml koksaltlösning eller destillerat sterilt vatten) en gång i veckan under åtta veckor; vid lokal toxicitet (kemisk cystit) måste dosenheten minskas till 30 mg. Vid behandling av karcinoma in situ kan dosen ökas till 80 mg beroende på individuell tolerans.

Vid profylax mot återfall efter transuretral resektion av ytliga tumörer rekommenderas intravesikal instillation av 50 mg en gång i veckan under fyra veckor, följt av månatlig instillation av samma dos under elva månader.

Nedsatt leverfunktion

Den viktigaste elimineringsvägen för läkemedlet är det hepatobiliära systemet och en dosminskning av Epirubicin Accord rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion för att förhindra allmäntoxicitet.

Generellt rekommenderas halva normaldosen, när bilirubinnivåerna i blod är mellan 1,4 och 3 mg/100 ml och retention av sulfobromftalein är 9-15 %.

Serumbilirubin	AST*	Dosminskning
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 gånger högre än övre normalgränsen	75%

*AST – aspartataminotransferas

Om bilirubinnivåer och retention av sulfobromftalein är ännu högre, rekommenderas en fjärdedel av den normala dosen.

Nedsatt njurfunktion

Måttligt nedsatt njurfunktion tycks inte kräva dosreduktion, med tanke på den begränsade mängd epirubicin som utsöndras via den här vägen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >450 µmol/l) bör lägre startdoser övervägas.

Administreringssätt

Epirubicin är endast avsett för intravenöst och intravesikalt bruk.

Intravenös administrering

Epirubicin bör administreras via infusionsslangen under pågående infusion av fysiologisk koksaltlösning efter att ha kontrollerat att kanylen är rätt placerad i venen. Var noga med att undvika extravasering (se avsnitt 4.4). Om extravasering inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas. Intravenös administrering bör ske under 5-10 minuter. Denna teknik minskar risken för extravasation av läkemedlet och säkerställer spolning av venen vid avslutad administrering. I händelse av extravasation av Epirubicin Accord under administrering finns risk för vävnadslesioner, inklusive nekros.

Venös skleros kan uppkomma när injektionen administreras i små kärl eller upprepas i samma ven.

Intravesikal administrering

Epirubicin för instillation via en kateter måste kvarhållas *in situ* under en timme. Patienten ska instrueras att inte dricka någonting under 12 timmar före instillationen. Under instillationen bör patientens bäcken roteras för att säkerställa en mer omfattande kontakt mellan lösningen och blåsans slemhinna.

Spädningstabell för intravesikala instillationslösningar

Epirubicindos	Volym epirubicin-hydroklorid 2 mg/ml injektionsvätska	Volym vehikel sterilt vatten för injektion eller steril fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %)	Totalvolym för intravesikal 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

4.3 Kontraindikationer

Epirubicin är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, samt mot andra antracykliner eller antracenedioner.
- Amning.

Vid intravenös användning:

- Beständig myelosuppression.
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Svår hjärtinsufficiens.
- Nylig hjärtinfarkt.
- Allvarliga arytmier.
- Tidigare behandling med maximala kumulativa doser av epirubicin och/eller andra antracykliner och antracenedioner (se avsnitt 4.4).
- Akuta systemiska infektioner.
- Instabil angina pectoris.
- Kardiomyopati.

Vid intravesikal användning:

- Urinvägsinfektion.
- Invasiva blåstumörer.
- Problem att kateterisera.
- Inflammation i urinblåsan.
- Hematuri.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Epirubicinhydroklorid måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Innan behandling med epirubicinhydroklorid påbörjas, måste patienterna ha återhämtat sig från akuta toxicitetsreaktioner orsakade av föregående cytostatikabehandling (så som stomatit, mukosit, neutropeni, trombocytopeni och generaliserad infektion).

Även om behandling med höga doser epirubicinhydroklorid (t.ex. ≥ 90 mg/m² var tredje eller fjärde vecka) ger upphov till liknande biverkningar som observerats vid standarddos (< 90 mg/m² var tredje eller fjärde vecka), kan graden av neutropeni och stomatit/mukosit vara svårare. Behandling med höga doser av epirubicinhydroklorid kräver särskild försiktighet på grund av eventuella komplikationer till följd av svår myelosuppression.

Hjärtfunktion – vid behandling med antracykliner finns risk för hjärttoxicitet som kan manifesteras sig i form av akuta eller fördröjda händelser.

Akut toxicitet: Tidig hjärttoxicitet omfattar i huvudsak sinustakykardi och/eller EKG-förändringar såsom icke-specifika förändringar av ST-T-vågor. Takyarytmi, inkluderande prematura ventrikulära kontraktioner, ventrikulär takykardi och bradykardi, atrioventrikulär blockad samt grenblockad har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, har sällan klinisk betydelse och är i allmänhet inte skäl för att överväga utsättning av epirubicinbehandling.

Fördröjd toxicitet: Fördröjd hjärttoxicitet utvecklas sent under behandlingen med epirubicin eller inom 2 till 3 månader efter avslutad behandling, men senare händelser (åtskilliga månader eller år efter

avslutad behandling) har också rapporterats. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken eller symptom på kronisk hjärtinsufficiens, så som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm. Livshotande kronisk hjärtinsufficiens är den svåraste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och utgör kumulativt läkemedlets dosbegränsande toxicitet.

Risken för kronisk hjärtsvikt ökar snabbt vid totala kumulativa doser som överstiger 900 mg/m²; denna kumulativa dos får endast överskridas med stor försiktighet (se avsnitt 5.1).

Hjärtfunktionen måste utvärderas innan behandling med epirubicinhydroklorid påbörjas och övervakning av hjärtat hos patienter som får behandling med epirubicin är mycket viktig för att minska risken för allvarlig hjärtskada. Hjärtfunktionen bör bedömas med icke-invasiva metoder. Förändringar på elektrokardiogram (EKG) kan tyda på antracyklininducerad kardiomyopati, men EKG är inte en känslig eller specifik metod för att övervaka antracyklinrelaterad kardiotoxicitet. Risken för gravt nedsatt hjärtfunktion kan minskas genom regelbunden övervakning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) under behandlingen, med omedelbar utsättning av epirubicin vid första tecken på nedsatt funktion. Den metod som är att föredra för upprepad bedömning av hjärtfunktionen är utvärdering av LVEF mätt med MUGA (multi-gated radionuclide angiography) eller ekokardiografi (ECHO). En hjärtbedömning vid baslinjen med EKG och MUGA eller ECHO rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Upprepade undersökningar med MUGA eller ECHO för att fastställa LVEF ska utföras, särskilt vid höga, kumulativa antracyklindoser. Den metod som används för bedömning ska vara densamma under hela uppföljningsperioden. Hos patienter med riskfaktorer, framför allt tidigare användning av antracykliner eller antracenedioner, måste övervakningen av hjärtfunktion var särskilt strikt.

Med tanke på risken för kardiomyopati får den kumulativa dosen epirubicinhydroklorid endast överstiga 900 mg/m² under iakttagande av extrem försiktighet.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent (tyst) hjärt-kärlsjukdom, tidigare eller pågående strålbehandling över det mediastinala/perikardiella området, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samtidig användning av läkemedel som hämmar hjärtkontraktilitet eller kardiotoxiska läkemedel (t.ex. trastuzumab) (se avsnitt 4.5). Risken för kardiotoxicitet är också förhöjd hos äldre.

Hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II-IV) har observerats hos patienter som får trastuzumab som monoterapi eller i kombination med antracykliner såsom epirubicin. Denna kan vara måttlig eller svår och har förknippats med dödsfall.

Trastuzumab och antracykliner som epirubicin får vanligtvis inte användas tillsammans, förutom i väl kontrollerade kliniska studier med hjärtövervakning. Patienter som tidigare har behandlats med antracykliner löper också risk för kardiotoxicitet vid behandling med trastuzumab, även om risken är lägre än den som observerats vid samtidig användning av trastuzumab och antracykliner.

Det har rapporterats att trastuzumab har en varierande halveringstid. Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till sju månader efter utsättning av behandlingen. Patienter som får antracykliner, t.ex. epirubicin, kan löpa ökad risk för kardiotoxicitet efter utsättning av behandling med trastuzumab. När det är möjligt, måste antracyklinbaserade behandlingar undvikas upp till sju månader efter avbrott eller utsättning av trastuzumab. Om antracykliner som epirubicin används måste patientens hjärtfunktion kontrolleras noggrant.

Om symtom på hjärtsvikt utvecklas under behandling med trastuzumab efter behandling med epirubicinhydroklorid, måste detta behandlas med standardterapi.

Hjärtfunktionen måste kontrolleras noggrant hos patienter som får höga kumulativa doser och hos patienter med riskfaktorer. Epirubicinhydroklorid kan dock orsaka kardiotoxicitet vid lägre kumulativa doser, oavsett om riskfaktorer för hjärttoxicitet föreligger eller inte.

Det har förekommit sporadiska rapporter om fetala/neonatala kardiotoxiska händelser, inklusive fosterdöd, efter exponering in utero för epirubicin (se avsnitt 4.6).

Det är sannolikt att toxiciteten hos epirubicinhydroklorid och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Hematologisk toxicitet – Liksom andra cytotoxiska substanser kan epirubicin orsaka benmärgshämning. Blodbilden, inklusive en differentialräkning av vita blodkroppar, måste utvärderas före och under varje behandlingscykel med epirubicin. Blodtoxicitet manifesterar sig i huvudsak som reversibel och dosberoende leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni), vilka utgör de vanligaste akut dosbegränsande biverkningarna av detta läkemedel. Leukopenin och neutropenin är vanligtvis allvarligare vid höga doser och nadir infaller i de flesta fall 10 till 14 dagar efter administrering av läkemedlet; de är vanligtvis övergående och blodbilden (antalet vita blodkroppar/neutrofiler) återgår till normalvärden inom 21 dagar. Trombocytopeni och anemi kan också förekomma. De kliniska konsekvenserna av allvarlig benmärgshämning är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödning, vävnadshypoxi eller dödsfall.

Sekundär leukemi – Det finns rapporter om sekundär leukemi, med eller utan preleukemisk fas, hos patienter som behandlats med antracykliner (inklusive epirubicin). Sekundär leukemi är vanligare när dessa läkemedel administreras i kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, i kombination med strålningsbehandling, om patienten tidigare behandlats med cytotoxiska medel i höga doser, eller då antracyklindosen höjts. Dessa fall kan ha en latensperiod som varierar mellan ett och tre år (se avsnitt 5.1).

Gastrointestinal påverkan - Epirubicinhydroklorid framkallar kräkningar. Mukosit/stomatit uppträder vanligtvis tidigt efter administrering och kan i allvarliga fall utvecklas på några dagar till ulceration av slemhinnor. De flesta patienter återhämtar sig från dessa biverkningar inom den tredje behandlingsveckan.

Leverfunktion - Epirubicinhydroklorid elimineras huvudsakligen via det hepatobiliära systemet. Innan behandling med epirubicin påbörjas, och under behandlingen, ska leverfunktion utvärderas (SGOT, SGT, ASAT, alkaliskt fosfatas, bilirubin), (se avsnitt 4.2). Patienter med förhöjt bilirubin eller ASAT kan uppvisa långsammare clearance av läkemedel med en ökning av total toxicitet. Lägre doser rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med svår leverskada får inte ges epirubicinhydroklorid (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion - Serumkreatinin måste mätas före och under behandling. Dosjustering krävs hos patienter med serumkreatinin > 5 mg/dl (se avsnitt 4.2).

Effekter vid injektionsstället - Injektioner i små blodkärl eller upprepade injektioner i samma kärl kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället kan minska om rekommenderade anvisningar för administrering följs (se avsnitt 4.2).

Extravasation - Extravasation av epirubicinhydroklorid vid intravenös injektion kan ge upphov till smärta vid injektionsstället, allvarliga vävnadsskador (debut av blåsor, allvarlig cellulit) och nekros. Om tecken eller symptom på extravasation uppkommer under intravenös administrering av epirubicinhydroklorid, måste infusionen omedelbart avbrytas. Biverkningarna vid extravasation av antracykliner kan förhindras eller minskas genom omedelbar användning av specifik behandling, t.ex. dexrazoxan (se produktinformationen för respektive produkt). Patientens smärta kan lindras med kylning av området och genom att hålla det kallt med hyaluronsyra och dimetylsulfoxid (DMSO). Patienten måste övervakas noga efteråt, eftersom nekros kan uppkomma flera veckor efter extravasation. En plastikkirurg bör konsulteras angående möjlig excision.

Övrigt - Liksom för andra cytostatika finns rapporter om tromboflebit och tromboemboliska händelser, inklusive lungemboli (i några fall med dödlig utgång), efter användning av epirubicinhydroklorid.

Tumör-lys-syndromet - Epirubicinhydroklorid kan orsaka hyperurikemi till följd av den omfattande katabolism av puriner som äger rum i samband med den snabba lysen av tumörcellen som induceras av

läkemedlet (tumör-lyssyndromet). Blodnivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin måste mätas efter behandlingsstart. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga urinsyra i blodet kan minska de eventuella komplikationerna av tumör-lyssyndromet.

Immunosuppressiva effekter/ökad känslighet för infektioner – Administrering av levande vaccin eller försvagade vaccin till patienter som är immunsupprimerade av kemoterapeutiska läkemedel, inklusive epirubicinhydroklorid, kan orsaka svåra och/eller dödliga infektioner (se avsnitt 4.5).

Vaccination med levande vaccin måste undvikas hos patienter som får epirubicinhydroklorid. Avdödade eller inaktiverade vaccin kan ges, dock kan responsen på sådana vaccin vara nedsatt.

Reproduktionssystemet - Epirubicinhydroklorid kan ha genotoxisk effekt. Män och kvinnor som behandlas med epirubicinhydroklorid måste använda lämpliga preventivmetoder under behandling med epirubicin och under en viss period efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Om lämpligt och möjligt, måste patienter som vill få barn efter avslutad behandling erbjudas genetisk rådgivning.

Intravesikal användning - Administrering av epirubicinhydroklorid kan orsaka symptom på kemisk cystit (så som dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri, obehagssymptom från blåsan, nekros av urinblåseväggen) och sammandragning av urinblåsan. Särskild försiktighet måste iakttas vid kateteriseringsproblem (t.ex. vid uretral obstruktion orsakad av stora intravesikala tumörer).

Intra-arteriell administrering – Intra-arteriell administrering av epirubicinhydroklorid (transkateter-arteriell embolisering för lokal eller regional behandling av primär hepatocellulär cancer eller levermetastaser) kan orsaka lokala eller regionala händelser (utöver en allmäntoxicitet som kvalitativt liknar den som observeras vid intravenös administrering av epirubicinhydroklorid). Dessa inkluderar gastro-doudenalsår (troligtvis beroende på återflöde av läkemedel till magsäcksartären) och avsmalnande gallgångar på grund av läkemedelsinducerad skleroserande kolangit. Detta administreringssätt kan leda till utbredd nekros i perfunderad vävnad.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Epirubicinhydroklorid kan också användas i kombination med andra cytotoxiska cancerläkemedel. Kumulativ toxicitet kan manifestera sig med effekter på benmärg/blod och magtarmkanalen (se 4.4). Vid användande av epirubicinhydroklorid i cytostatika i kombination med andra potentiellt kardiotoxiska medel, liksom vid samtidig användning av hjärtpåverkande substanser (t. ex. kalciumantagonister), ska hjärtfunktionen övervakas under hela behandlingen.

Epirubicinhydroklorid undergår omfattande metabolism i levern. Läkemedel som ges samtidigt och som påverkar levermetabolismen kan påverka metabolismen av epirubicinhydroklorid, dess farmakokinetik, terapeutiska effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

Antracykliner, inklusive epirubicin, får inte administreras i kombination med andra kardiotoxiska läkemedel, såvida inte patientens hjärtfunktion övervakas noga. Risken för att utveckla hjärttoxicitet kan också vara förhöjd hos patienter som får antracykliner efter avbrott eller utsättning av behandling med andra kardiotoxiska läkemedel, särskilt sådana med lång halveringstid som t.ex. trastuzumab. Trastuzumab har en halveringstid som varierar och kan finnas kvar i det cirkulatoriska systemet i upp till sju månader. Därför ska antracyklinbaserad terapi undvikas i upp till sju månader efter avslutad behandling med trastuzumab, om möjligt. Om antracykliner används tidigare måste hjärtfunktion kontrolleras noggrant.

Vaccination med levande vaccin måste undvikas hos patienter som får epirubicinhydroklorid. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan administreras; responsen på ett sådant vaccin kan dock vara reducerad.

Cimetidin ökade AUC för epirubicinhydroklorid med 50 % och användningen av detta läkemedel måste avbrytas under behandling med epirubicinhydroklorid.

Vid administrering före epirubicinhydroklorid, kan paklitaxel öka plasmakoncentrationen av epirubicinhydroklorid och dess metaboliter. Metaboliterna är dock varken toxiska eller aktiva. Samtidig administrering av paklitaxel eller docetaxel påverkade inte epirubicinhydroklorids farmakokinetik, när epirubicinhydroklorid administrerades före taxanen.

Denna kombination kan användas om administrering av de två läkemedlen sprids ut. Infusion av epirubicinhydroklorid och paklitaxel bör göras med åtminstone 24 timmars intervall mellan de båda läkemedlen.

Dexverapamil kan påverka epirubicinhydroklorids farmakokinetik och möjligen öka dess benmärgshämmande verkan.

En studie har visat att docetaxel kan öka plasmakoncentrationerna av epirubicinhydroklorids metaboliter, när det givits omedelbart efter epirubicinhydroklorid.

Kinin kan öka den initiala distributionen av epirubicinhydroklorid från blodet till vävnaderna och kan påverka upptaget av epirubicinhydroklorid hos röda blodkroppar.

Samtidig behandling med interferon $\alpha 2b$ kan leda till minskad halveringstid för både total och partiell clearance för epirubicinhydroklorid.

Risken för en stark påverkan på hematopoesen bör beaktas vid (för-)behandling med läkemedel som påverkar benmärgen (t.ex. cytostatika, sulfonamid, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrinderivat, antiretrovirala medel).

Patienter som får behandling med en kombination av antracykliner och dexrazoxan kan drabbas av en ökad myelosuppression.

Epirubicin kan inducera hyperurikemi som en följd av snabb lyses av neoplastiska celler. Om epirubicin används samtidigt med andra läkemedel som fördröjer utsöndring av urinsyra (t.ex. sulfonamider, vissa diuretika), kan det förstärka hyperurikemi.

Epirubicin är kemiskt inkompatibelt med heparin; när de båda komponenterna blandas kan utfällning och förlust av effekt för båda preparaten uppkomma (se avsnitt 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida under behandling och måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och minst 7 månader efter den sista dosen.

Män som behandlas med epirubicinhydroklorid måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och minst 4 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data om användningen av epirubicin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Epirubicin ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd innebär att behandling med epirubicin är nödvändig.

Undvik att använda epirubicin under den första trimestern. Tillgängliga humana data fastställer inte förekomst eller avsaknad av allvarliga missbildningar och missfall relaterade till användning av epirubicin under den andra och tredje trimestern.

Efter exponering in utero för epirubicin under den andra och/eller tredje trimestern har sporadiska fall av övergående fetal och/eller neonatal ventrikulär hypokinesi, övergående ökning av hjärtenzymer samt fosterdöd rapporterats på grund av misstänkt antracyklininducerad kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4). Övervaka fostret och/eller det nyfödda barnet för kardiotoxicitet och utför tester i enlighet med lokala vårdrutiner.

Fertilitet

Epirubicinhydroklorid kan orsaka kromosomskador i spermatozoer hos människa. Män som behandlas med epirubicinhydroklorid ska rådas att söka råd om möjligheten att konservera sperma eftersom behandlingen kan orsaka irreversibel infertilitet.

Epirubicinhydroklorid kan orsaka amenorré eller för tidigt klimakterium hos kvinnor som inte genomgått klimakteriet.

Amning

Det är inte känt om epirubicinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Mödrar ska avbryta amning under behandling med epirubicin och under minst 7 dagar efter den sista dosen av epirubicinhydroklorid, eftersom många läkemedel, inklusive andra antracykliner, utsöndras i bröstmjolk hos människa och på grund av risken för biverkningar hos barn som ammas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte förekommit några rapporter om speciella biverkningar som påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med epirubicin med följande frekvenser:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Över 10 % av alla behandlade patienterna kan utveckla biverkningar. De vanligaste biverkningarna är myelosuppression, gastrointestinala sjukdomar, anorexi, alopeci och infektioner.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektioner, konjunktivit		Sepsis*, pneumoni*			Septisk chock, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Akut myeloisk leukemi, akut lymfatisk leukemi			
Blodet och lymf-systemet	Myelo-suppression (anemi, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni, trombocytopeni, febril					

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	neutropeni)					
Immun-systemet				Överkänslighet [§] , anafylaktisk reaktion*		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, uttorkning*		Hyperurikemi*		
Centrala och perifera nervsystemet		Brännande känsla [§]		Yrsel		
Ögon	Keratit					
Hjärtat		Ventrikulär takykardi, AV-block, grenblock, bradykardi, kongestiv hjärtsvikt [^]		Kardiotoxicitet		
Blodkär	Värmevallningar, flebit*	Blödning*, rodnad*	Embolism, arteriell embolism*, tromboflebit*			Chock*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli*			Hypoxi**
Mag-tarmkanalen	Illamående, kräkning, stomatit, slemhinneinflammation, diarré	Gastrointestinal smärta*, gastrointestinal erosion*, esofagit, gastrointestinala sår	Gastrointestinal blödning*			Obehag i magen, erosion av munslemhinnan, sår i munnen, oral smärta, brännande känsla i slemhinnor, blödning i munnen, pigmentering i huden*
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, hudtoxicitet	Utslag/klåda, nagelpigmentering, hudförändringar, hyperpigmentering av hud*	Urtikaria*, Erytem*			Ljuskänslighet*
Njurar och urinvägar	Kromaturi*†	Pollakiuri [§]				
Reproduktionsorgan och	Amenorré			Azoospermi		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
bröstkörtel						
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Sjukdomskänsla, feber*	Erytem vid administreringssättet, frossa*	Asteni			Fleboskleros, smärta, mjukdelsnekros ^ε
Under-sökningar	Onormala transaminasnivåer	Minskad ejektionsfraktion				
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kemisk cystit*§					Stråldermitit * Δ
• * Biverkan identifierad efter marknadsföring • ** Inducerad av myelosuppression • † Rödfärgad urin under 1-2 dagar efter administrering • ^ε Efter oavsiktlig paravenös injektion • § Efter intravesikal administrering • Δ Överkänslighet till strålskadad hud (stråldermitit) • ^ Dyspné, ödem, hepatomegali, ascites, lungödem, pleuraeffusion, galopptrytm						

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelverket.se

4.9 Överdoser

En akut överdos av epirubicinhydroklorid kan orsaka allvarlig myelosuppression (främst leukopeni och trombocytopeni), toxiska gastrointestinala effekter (främst mukosit) och akuta hjärtskomplikationer. Fördröjd hjärtsvikt har observerats vid behandling med antracykliner, som manifesterar sig från flera månader upp till år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Patienten måste övervakas noga. Om det finns tecken på hjärtsvikt måste patienterna behandlas enligt gällande praxis.

Behandling:
Symtomatisk: Epirubicin kan inte avlägsnas med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antracykliner och närbesläktade substanser
ATC kod: L01D B03

Verkningsmekanismen för epirubicinhydroklorid är kopplad till bindningen till DNA. Studier av cellkulturer har visat på snabb cellpenetration, lokalisering i cellkärnan och hämning av nukleinsyrasyntes och mitos. Epirubicinhydroklorid har visats vara aktiv mot ett brett spektrum experimentella tumörer inkluderat L1210 och P388 leukemier, sarkom SA 180 (solida och askitiska former), B16 melanom, bröstcancer, Lewis lungkarcinom och colonkarcinom 38 och även mänskliga tumörer transplanterade till athymiska nakna möss (melanom, bröst-, lung-, prostata- och äggstockscancer).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos patienter med normal lever- och njurfunktion sker, efter intravenös administrering av 60-150 mg epirubicinhydroklorid/m² kroppsytta, en trifasisk elimination från plasma med en mycket snabb första fas och en långsam terminal fas med en halveringstid på i genomsnitt ca 40 timmar. Inom detta dosintervall är farmakokinetiken linjär, både beträffande plasmaclearance och metabol elimineringsväg. De huvudsakliga metaboliterna har identifierats som epirubicinol (13-OH epirubicin) och glukuronider av epirubicinhydroklorid och epirubicinol.

4'-O glukuroniseringen av epirubicinhydroklorid skiljer sig från doxorubicin och kan vara orsaken till den snabbare eliminationen av epirubicinhydroklorid och dess lägre toxicitet. Plasmanivån av huvudmetaboliten, 13-OH-derivatet (epirubicinol), är alltid lägre och praktiskt taget parallell med modersubstansens.

Epirubicinhydroklorid elimineras huvudsakligen via levern; höga plasmaclearancenivåer (0,9 l/min) visar att den långsamma eliminationen beror på omfattande vävnadsdistribution. Ungefär 9-10% av den administrerade dosen utsöndras via urinen inom 48 timmar.

Biliär utsöndring står för den huvudsakliga eliminationsvägen; ca 40% av administrerad dos återfinns i galla inom 72 timmar. Läkemedlet passerar ej blod-hjärnbarriären.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Huvudsakliga målorgan hos råtta, kanin och hund efter upprepad dosering var det hemolymfopoetiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen.

Epirubicinhydroklorid var dessutom kardiotoxiskt i de testade arterna.

Det var genotoxiskt och, liksom andra antracykliner, karcinogent i råtta.

Epirubicinhydroklorid var embryotoxiskt i råtta. Inga missbildningar sågs på råtta och kanin, men liksom för andra antracykliner och cytotoxiska medel bör epirubicinhydroklorid betraktas som potentiellt teratogent.

En lokal toleransstudie på råtta och mus visade att epirubicinhydroklorid givet extravasalt ledde till vävnadsnekros.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Förhindra att epirubicinhydroklorid kommer i kontakt med lösningar med ett alkaliskt pH eftersom det leder till hydrolys av läkemedlet.

Epirubicinhydroklorid ska inte blandas med heparin på grund av kemisk inkompatibilitet som kan leda till precipitation när läkemedlen har vissa proportioner.

Epirubicinhydroklorid kan användas tillsammans med andra cancerläkemedel, men det bör inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i obruten förpackning:

2 år.

Hållbarhet efter öppnande:

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk och eventuellt överblivet läkemedel ska kasseras efter användande. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas direkt efter första penetrationen av gummilocket. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Hållbarhet efter spädning av injektionsvätskan:

Epirubicinhydroklorid 2 mg/ml injektionsvätska kan spädas aseptiskt i glukoslösning 50 mg/ml (5%) eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och administreras som intravenös infusion. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor användarens ansvar, och ska normalt ej överstiga 24 timmar vid 2°C – 8°C såvida inte spädning skett under kontrollerade, validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 och 10 ml-injektionsflaskor: typ I-cylinderglasflaska med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en vit aluminiumkapsyl.

25 ml-injektionsflaska: typ I-cylinderglasflaska med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en vit/klarblå aluminiumkapsyl.

50 ml-injektionsflaska: genomskinlig flaska av typ I pressat glas med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en klarblå aluminiumkapsyl.

100 ml-injektionsflaska: genomskinlig flaska av typ I pressat glas med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en vit/klarblå aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Epirubicinhydroklorid 2 mg/ml injektionsvätska kan spädas aseptiskt i glukoslösning 50 mg/ml (5%) eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och administreras som intravenös infusion. För uppgifter om hållbarhet hos den utspädda produkten, se avsnitt 6.3.

Injektions/infusionslösningen innehåller inget konserveringsmedel och ej använt läkemedel ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Rekommendationer för säker hantering och kassering av antineoplastiska medel:

1. Infusionslösning ska beredas av utbildad personal under aseptiska förhållanden.
2. Beredning av en infusionslösning ska göras på därför avsedd aseptisk plats.
3. Adekvat skyddsutrustning i form av engångshandskar, glasögon, dräkt och munskydd ska användas.
4. Försiktighetsåtgärder ska vidtagas för att undvika att läkemedlet av misstag kommer i kontakt med ögonen. Om detta skulle inträffa, skölj med stor mängd vatten och/eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Kontakta därefter läkare för medicinsk bedömning.
5. Vid hudkontakt, tvätta hudområdet grundligt med tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Skada dock inte huden genom att skrubba. Tvätta alltid händerna efter att ha tagit av handskarna.
6. Spill eller läckage, ska behandlas med natriumhypokloritlösning (1 % tillgängligt klor) – helst genom att dränkas i lösningen – och därefter sköljas med vatten. Allt rengöringsmaterial ska förstöras enligt instruktioner nedan.
7. Gravid personal ska inte hantera cytotoxiska läkemedel.
8. Adekvata försiktighetsåtgärder ska vidtagas vid kassering av material (sprutor, injektionsnålar etc) som använts vid beredning och/eller utspädning av cytotoxiska läkemedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 25493

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-10-29 / 2014-01-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-10