

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Epirubicin Ebewe 2 mg/ml injektionsvätska/ koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller epirubicinhydroklorid 2 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska/ koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar röd lösning

Lösningen är isoton och har pH 2,5 - 4,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer. Ytlig blåscancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Epirubicin Ebewe är ett cytotoxiskt läkemedel som vanligtvis ges intravenöst till cancerpatienter. Intravesikal instillation används vid behandling av ytlig blåscancer.

Intravenös administrering:

Dosen beräknas vanligtvis på basis av kroppsytan (mg/m^2). Den avsedda totaldosen Epirubicin Ebewe per cykel kan variera beroende på om den ges som del i ett speciellt behandlingsprogram (t.ex. som enda behandling eller i kombination med andra cytostatika).

Normaldos

När Epirubicin Ebewe ges som enda behandling till vuxna är den rekommenderade dosen per behandlingscykel 60-90 mg/m^2 kroppsytan. Totaldosen per behandlingscykel kan ges som en engångsdos eller delas upp under 2-3 på varandra följande dagar. Om patienten återhämtar sig normalt från den av läkemedlet framkallade toxiska effekten (speciellt benmärgsdepression och stomatit), kan en ny behandlingscykel upprepas var tredje vecka.

Högdos

Doser upp till 135 mg/m^2 som enda behandling och 120 mg/m^2 vid kombinationsbehandling var 3:e-4:e vecka är effektiva och tolereras väl.

Lägre doser eller längre intervall mellan behandlingscyklerna rekommenderas för tungt förbehandlade patienter, äldre patienter eller vid neoplastisk benmärgsinfiltration (se också under 4.4). Om

Epirubicin Ebewe används i kombination med andra cytostatika med potentiell överlappande toxicitet, bör den rekommenderade dosen reduceras.

Nedsatt njurfunktion

Vid måttligt nedsatt njurfunktion verkar en reduktion av dosen inte vara nödvändig eftersom endast en mindre del Epirubicin Ebewe utsöndras via njurarna. Lägre startdoser skall dock övervägas för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >400 µmol/l).

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion skall dosen reduceras enligt följande:

<i>Serumbilirubin</i>	<i>Rekommenderad dos</i>
24-50 mikromol/l	50% av normaldos
>50 mikromol/l	25% av normaldos

Epirubicin Ebewe kan ges som intravenös injektion via en venkanyl under 3-10 minuter under pågående vätskeinfusion eller som intravenös infusion i fysiologisk koksaltlösning eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml under 5-15 minuter. Detta minskar risken att Epirubicin Ebewe hamnar extravasalt med vävnadsskada som följd. I syfte att minska risken för hjärttoxicitet ges Epirubicin Ebewe numera ofta som intravenös infusion under 30-60 minuter. Infusion under avsevärt längre tid (upp till 96 timmar) har provats i samma syfte. Extravasal injektion ger allvarliga lokala toxiska effekter. Se även under 4.4.

Intravesikal instillation (vid kemoresektion):

50 mg Epirubicin Ebewe i 50 ml steril fysiologisk koksaltlösning instilleras 8 gånger med en veckas mellanrum. Om lokal reaktion (kemisk cystit) uppträder, kan dosen reduceras till 30 mg (i 50 ml). Vid *carcinoma in situ* kan dosen höjas till 80 mg (i 50 ml). Lösningen kvarhålls i blåsan minst en timme och under denna tid vändes patienten med jämna mellanrum. Behandlingen avslutas med blåstömning.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, andra antracykliner eller antracenedioner.
- amning (se också under 4.6).

Kontraindikationer vid intravenös användning är:

- kvarstående myelosuppression eller allvarlig stomatit som uppkommit under tidigare cytotoxisk behandling
- uttalat nedsatt leverfunktion
- påtagligt försämrad hjärtfunktion
- nyligen genomgången hjärtinfarkt
- allvarliga arytmier
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av epirubicin och/eller andra antracykliner och antracenedioner (se också under 4.4)
- patienter med akuta systemiska infektioner
- instabil angina pectoris
- myokardiopati.

Kontraindikationer vid intravesikal administrering är:

- invasiva tumörer som har penetrerat blåsväggen
- urinvägsinfektioner
- inflammation i urinblåsan
- hematuri

- kateteriseringsproblem.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Epirubicin Ebewe bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Patienterna skall ha återhämtat sig från akuta toxiska symptom som uppkommit under tidigare behandling med cytostatika (såsom stomatit, neutropeni, trombocytopeni och allmän infektion) innan behandling med epirubicin startar.

Medan behandling med höga doser epirubicin ($\geq 90 \text{ mg/m}^2$ var 3:e-4:e vecka) ger biverkningar som inte skiljer sig nämnvärt från dem man ser vid standarddoser ($< 90 \text{ mg/m}^2$ var 3:e-4:e vecka), så kan neutropeni och stomatit/mukositis bli allvarigare. Behandling med höga doser av läkemedlet kräver därför en noggrann observation av eventuella kliniska komplikationer beroende på uttalad myelosuppression.

Hjärtfunktion: Hjärttoxicitet är en risk vid antracyklinbehandling, som kan manifestera sig med tidiga (d.v.s. akuta) eller sena (d.v.s. fördröjda) effekter.

Tidiga (d.v.s. akuta) effekter: Tidig hjärttoxicitet förorsakad av epirubicin består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar som icke specifik ST – T vågs-förändring. Takyarytmi, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner, ventrikulär takykardi och bradykardi, samt atrioventrikulär block och grenblock har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte en efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med epirubicin.

Sena (d.v.s. fördröjda) effekter: Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligen sent under behandlingskuren med epirubicin eller inom 2 till 3 månader efter att behandlingen upphört, men kan också uppkomma senare, flera månader till år efter avslutad behandling. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken eller symptom på kronisk hjärtinsufficiens, som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm. Livshotande kronisk hjärtinsufficiens är den allvarligaste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet.

Risken att utveckla kronisk hjärtinsufficiens ökar snabbt med ökade totala kumulativa doser epirubicin som överskrider 900 mg/m^2 . Därför skall en kumulativ dos av 900 mg/m^2 endast överskridas med iakttagande av mycket stor försiktighet (se avsnitt 5.1).

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med epirubicin och följas under hela behandlingen för att minska risken att ådra sig allvarlig hjärtskada. Risken kan minska genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att omedelbart avbryta behandlingen med epirubicin vid första tecken på försämrad hjärtfunktion. Den lämpligaste kvantitativa metoden för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) inkluderar hjärtscintigrafi eller ekokardiografi. En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen hjärtscintigrafi eller ekokardiografi rekommenderas före behandling, speciellt hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Bestämning av LVEF med hjärtscintigrafi eller ekokardiografi bör upprepas, speciellt vid högre, kumulativa antracyklindoser. Den teknik som används för utvärdering skall vara densamma under hela uppföljningen.

Med tanke på risken för att utveckla kardiomyopati, bör en kumulativ dos av 900 mg/m^2 endast överskridas med iakttagande av stor försiktighet.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent kardiovaskulär sjukdom, tidigare eller pågående strålbehandling mot området kring mediastinum/perikardium, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samtidig användning av andra läkemedel som kan hämma hjärtats

kontraktilitet eller kardiotoxiska läkemedel (t.ex. trastuzumab) (se avsnitt 4.5) med ökad risk för äldre patienter.

Hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV, (New York Heart Association)) har observerats hos patienter som får trastuzumab enbart eller i kombination med antracykliner som epirubicin. Denna kan vara måttlig till svår och har satts i samband med dödsfall.

Trastuzumab och antracykliner som epirubicin ska inte användas samtidigt i kombination förutom vid välkontrollerade kliniska prövningar med kardiell övervakning. Patienter som tidigare behandlats med antracykliner löper också risk för kardiotoxicitet vid behandling med trastuzumab, även om risken är lägre än då trastuzumab och antracykliner används samtidigt.

Eftersom halveringstiden för trastuzumab är omkring 4-5 veckor kan trastuzumab finnas kvar i cirkulationen i upp till 20-25 veckor efter att trastuzumabbehandling upphört. Patienter som får antracykliner som epirubicin efter avslutad trastuzumabbehandling kan eventuellt löpa ökad risk för kardiotoxicitet. Antracyklinbaserad terapi bör om möjligt undvikas i upp till 25 veckor efter avslutad trastuzumabbehandling. Om antracykliner som epirubicin används ska patientens hjärtfunktion övervakas noga.

Om symtomgivande hjärtsvikt utvecklas under trastuzumabbehandling efter behandling med epirubicin, behandlas hjärtsvikten med läkemedel enligt gällande riktlinjer.

Hjärtfunktionen måste särskilt noggrant övervakas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av epirubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser oavsett om hjärtriskfaktorer finns eller inte.

Det är troligt att toxiciteten hos epirubicin och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Hematologisk toxicitet: Liksom andra cytotoxiska ämnen kan epirubicin ge upphov till benmärgshämning. Blodbilden, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, skall utvärderas före och under varje behandlingscykel med epirubicin. En dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) är det sätt den hematologiska toxiciteten huvudsakligen yttrar sig på efter behandling med epirubicin och är den vanligaste akut dosbegränsande toxiciteten hos detta läkemedel. Leukopenien och neutropenien är mest uttalad 10 till 14 dagar efter behandling och har i de flesta fall återgått till normalvärden dag 21. Trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Kliniska följder av allvarlig benmärgshämning är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, hypoxi eller dödsfall.

Sekundär leukemi: Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner, inklusive epirubicin. Sekundär leukemi är vanligare vid kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, i kombination med strålbehandling, om patienterna tidigare har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna eskalerats. Dessa fall kan ha en latensperiod på 1-3 år.

Gastrointestinal påverkan: Epirubicin ger upphov till 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 under den tredje behandlingsveckan.

Leverfunktionen: Epirubicin elimineras huvudsakligen via det hepato-biliära systemet. Totalt serumbilirubin och ASAT skall bedömas innan och under behandlingen med epirubicin. Vid förhöjda bilirubinvärden eller ASAT kan eliminationen av läkemedlet förlängas med därav följande ökning av allmän toxicitet. Lägre doser rekommenderas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med uttalat nedsatt leverfunktion skall inte behandlas med epirubicin (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion: Serumkreatinin ska bedömas före och under behandling med Epirubicin Ebewe. Dosjustering krävs för patienter med serumkreatinin > 400 µmol/l (se avsnitt 4.2).

Effekter vid injektionsstället: Injektioner i små blodkärl och upprepade injektioner i samma ven kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället minskar om de rekommenderade administreringsanvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

Extravasation: Extravasation av Epirubicin Ebewe kan ge upphov till lokal smärta, svår vävnadsskada (vesikation, allvarlig cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symptom på extravasation uppkomma under intravenös tillförsel av epirubicin skall infusionen omedelbart avbrytas. Injektioner i små blodkärl och upprepade injektioner i samma kärl kan orsaka venoskleros. För att minska risken för extravasal injektion och för att försäkra sig om att venen har flushats ordentligt efter injektionen, tillråds att ge läkemedlet via infusionsslangen för en pågående infusion av fysiologisk koksaltlösning efter att ha kontrollerat att kanylen är rätt placerad i venen.

Biverkningar orsakade av extravasering av antracykliner kan förhindras eller minskas genom omedelbar användning av en specifik behandling, t.ex. dexrazoxan (se relevant produktinformation). Patientens smärtor kan lindras genom att området kyls ner och hålls svalt samt genom användning av hyaluronsyra och DMSO. Patienten bör följas noggrant en tid efter då nekros kan uppkomma efter flera veckor. Om extravasering skulle inträffa bör plastikkirurg konsulteras för eventuell excision.

Övrigt: Epirubicin Ebewe kan potentiellt öka toxiciteten hos andra anticancer-terapi. Detta bör särskilt beaktas när höga doser av läkemedlet används.

Liksom med andra cytostatika, har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska händelser, inklusive lungemboli (i några fall med dödlig utgång), rapporterats efter användning av epirubicin.

Tumör-lys-syndrom: Epirubicin kan inducera hyperurikemi som en konsekvens av den omfattande purin-katabolismen som följer på den läkemedelsinducerade snabba lymfocyttöjningen av neoplastiska celler (tumör-lys-syndrom). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blod skall utvärderas efter den inledande behandlingen. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumör-lys-syndrom.

Immunosupprimerande effekter/ Ökad infektionskänslighet: Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter med försvagat immunförsvar på grund av behandling med kemoterapi, inklusive epirubicin, kan resultera i allvarliga eller dödliga infektioner (se avsnitt 4.5). Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får epirubicin. Avdödade eller inaktiva vacciner kan ges, immunsvaret på dessa vacciner kan dock vara sämre.

Reproduktionssystemet: Epirubicin kan ha genotoxisk effekt. Män och kvinnor som behandlas med epirubicin bör använda en effektiv preventivmetod. Patienter som önskar skaffa barn efter avslutad behandling skall rådasköta genetisk rådgivning om lämpligt och tillgängligt.

Patienter bör informeras om att urinen kan bli rödfärgad efter administreringen.

Ytterligare varningar och försiktighet för andra administreringsvägar

Intravesikal administrering: Intravesikal administrering av epirubicin kan ge upphov till symptom på kemisk cystit (såsom dysuri, polyuri, nocturi, stranguri, hematuri, obehagssymptom från blåsan, nekros i urinblåseväggen) och sammandragning av urinblåsan. Speciell uppmärksamhet är nödvändig vid kateteriseringsproblem (t. ex. vid uretärobstruktion på grund av massiva intravesikala tumörer).

Intraarteriell administrering: Intraarteriell administrering av epirubicin (transkateter arteriell embolisering för lokal eller regional behandling vid primärt hepatocellulärt karcinom eller levermetastaser) kan leda till (förutom systemisk toxicitet av samma typ som den som ses efter intravenös administrering av epirubicin) lokala eller regionala händelser såsom gastroduodenalsår (troligen på grund av reflux av läkemedel till den gastriska artären) och förträngning av gallgångarna på grund av läkemedelsinducerad skleroserande kolangit. Denna administreringsväg kan leda till omfattande nekros i den perfunderade vävnaden.

Viktig information om något innehållsämne

Detta läkemedel innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium per ml.

En injektionsflaska med 5 ml innehåller 0,77 mmol (17,7 mg) natrium.

En injektionsflaska med 25 ml innehåller 3,85 mmol (88,5 mg) natrium.

En injektionsflaska med 50 ml innehåller 7,7 mmol (177 mg) natrium.

En injektionsflaska med 100 ml innehåller 15,4 mmol (354 mg) natrium.

Detta motsvarar 0,89% (5 ml injektionsflaska), 4,43% (25 ml injektionsflaska), 8,85% (50 ml injektionsflaska) och 17,7% (100 ml injektionsflaska) av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Epirubicin Ebewe används huvudsakligen i kombination med andra cytotoxiskaläkemedel. När Epirubicin Ebewe används som en del i en kemoterapeutisk behandling som kombinerar läkemedel med liknande farmakologisk effekt (t.ex. cytotoxicitet), är det sannolikt att en additiv toxicitet uppstår. En sådan additiv toxicitet måste uppmärksammas speciellt med tanke på effekten på benmärg och blodbild samt på gastrointestinala effekter (se avsnitt 4.4). Vid användande av Epirubicin Ebewe och andra läkemedel som har rapporterats vara kardiotoxiska (t. ex. 5-fluorouracil och/eller cyclofosfamid), liksom vid samtidig användning av hjärtpåverkande föreningar (t. ex. kalcium-antagonister), bör hjärtfunktionen övervakas extra noggrant under hela behandlingen.

Epirubicin Ebewe metaboliseras i stor utsträckning i levern. Samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen kan också påverka Epirubicin Ebewes metabolism eller farmakokinetik, och som ett resultat därav effekten och/eller toxiciteten (se avsnitt 4.4).

Antracykliner, inklusive epirubicin, bör inte administreras i kombination med andra kardiotoxiska läkemedel, såvida inte patientens hjärtfunktion övervakas noga. Patienter som får antracykliner efter avslutad behandling med andra kardiotoxiska läkemedel, särskilt sådana med lång halveringstid såsom trastuzumab, kan också ha en ökad risk för att utveckla hjärttoxicitet. Halveringstiden för trastuzumab är ca 28,5 dagar och det kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 24 veckor. Därför bör läkare undvika antracyklin-baserad terapi i upp till 24 veckor efter avslutad trastuzumab-behandling när det är möjligt. Om antracykliner används före denna tidpunkt, rekommenderas noggrann kontroll av hjärtfunktionen.

Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får epirubicin. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan administreras, dock kan responsen på ett sådant vaccin vara reducerad.

Vid samtidig behandling med cimetidin ses förhöjda plasmakoncentrationer av epirubicin och epirubicinol. AUC för epirubicin ökade 18-193% (medelvärde 50%) på åtta patienter med tecken på ökad toxicitet. Behandling med cimetidin bör avbrytas vid behandling med epirubicin.

Vid administrering före epirubicin, kan paklitaxel öka plasmakoncentrationen av epirubicin och dess metaboliter. Metaboliterna är dock varken toxiska eller aktiva.

Samtidig administrering av paklitaxel eller docetaxel påverkade inte epirubicins farmakokinetik när epirubicin administrerades före taxanen.

Kombinationen kan användas om administrering av de två läkemedlen sker vid olika tidpunkter.

Infusion av epirubicin och paklitaxel bör göras med åtminstone ett 24-timmars intervall mellan de båda läkemedlen.

Dexverapamil kan förändra epirubicins farmakokinetik och möjligen öka dess benmärgsdeprimerande effekter.

En studie visade att docetaxel kan öka plasmakoncentrationen av epirubicin-metaboliter när det givits omedelbart efter epirubicin.

Kinin kan öka den initiala distributionen av epirubicin från blodet till vävnader samt kan ha en

påverkan på de röda blodkropparnas fördelning av epirubicin.

Samtidig behandling med interferon $\alpha 2b$ kan leda till reduktion av såväl terminal halveringstid som total clearance för epirubicin.

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

Ökad myelosuppression kan uppträda hos patienter som kombinationsbehandlas med antracyklin och dexrazoxan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från djurstudier pekar på att epirubicin kan vara fosterskadande när det ges till gravida kvinnor. Om epirubicin används under graviditeten eller om patienten blir gravid under tiden som läkemedlet tas, bör patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Det finns inga studier gjorda på gravida kvinnor. Under graviditet skall epirubicin ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

Fertila kvinnor/preventivmetod för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika graviditet under behandlingen och använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 6,5 månader efter sista dosen.

Män som behandlas med Epirubicin Ebewe ska rådas använda en effektiv preventivmetod under behandling och i minst 3,5 månader efter sista dosen.

Amning

Det är okänt om epirubicin utsöndras i modersmjölk. Eftersom många läkemedel, inklusive andra antracykliner, utsöndras i modersmjölken hos människa, och på grund av risken för allvarliga biverkningar av epirubicin hos ammande barn, ska amning avbrytas under behandling med Epirubicin Ebewe.

Fertilitet

Epirubicin kan orsaka kromosomskador i mänskliga spermatozoer. Män som behandlas med epirubicin ska använda effektiva preventivmetoder och om möjligt söka rådgivning angående nedfrysning av spermier innan behandlingen inleds på grund av risken för infertilitet efter behandling med epirubicin.

Epirubicin Ebewe kan orsaka amenorré eller för tidig menopaus hos premenopausala kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga rapporter om att behandling med Epirubicin Ebewe påverkar förmågan att framföra fordon och 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).

Behandling med Epirubicin Ebewe medför en hög frekvens allvarliga biverkningar. Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna påverkas av dos, infusionshastighet och doseringsintervall (se

avsnitt 4.4.). Benmärgshämning är den akut dosbegränsande biverkan men mestadels av övergående natur (se avsnitt 4.2.).

Mer än 10% av behandlade patienter förväntas få en biverkning. De mest vanliga biverkningarna är myelosuppression, gastrointestinala biverkningar, anorexi, alopeci, infektion.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner
	Ingen känd frekvens	Septisk chock, sepsis, pneumoni
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Akut lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi,
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Myelosuppression (leukopeni, granulocytopeni och neutropeni, anemi och febril neutropeni)
	Mindre vanliga	Trombocytopeni
	Ingen känd frekvens	Blödning och vävnadshypoxi som resultat av myelosuppression
Immunsystemet	Sällsynta	Analfylaxi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi, dehydrering
	Sällsynta	Hyperurikemi, se avsnitt 4.4.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Yrsel
Ögon	Ingen känd frekvens	Konjunktivit, keratit
Hjärtat	Sällsynta	Kronisk hjärtinsufficiens (dyspné, ödem, hepatomegali, acites, lungödem, pleurautgjutning, galopptrytm), kardiotoxicitet (t.ex. EKG-förändringar, arytmier, kardiomyopati), ventrikulär takykardi, bradykardi, AV block, grenblock
Blodkär	Vanliga	Blodvallning
	Mindre vanliga	Flebit, tromboflebit
	Ingen känd frekvens	Chock, tromboembolism, inklusive lungemboli
Magtarmkanalen	Vanliga	Mucosit, esofagit, stomatit, kräkningar, diarré, illamående
	Ingen känd frekvens	Orala slemhinneerosioner, munsår, smärtor i munnen, svidande känsla i slemhinnor, blödning i munnen, pigmentering av munslemhinnan
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci
	Sällsynta	Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Lokal toxicitet, hudutslag, klåda, hudförändringar, erytem, rodnad, hyperpigmentering av hud och naglar, fotosensibilitet, överkänslighet i bestrålad hud (radiation-recall reaction)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Rödfärgad urin under 1 till 2 dagar efter administrering
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Amenorré, azoospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Erytem vid infusionsstället
	Sällsynta	Sjukdomskänsla, asteni, feber, frossa
	Ingen känd frekvens	Fleboskleros, lokal smärta, svår

		cellulit, vävnadsnekros efter oavsiktlig paravenös injektion
Undersökningar	Sällsynta	Förändrade transaminasvärden
	Ingen känd frekvens	Asymptomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Kemisk cystit, ibland åtföljd av blödningar, har observerats efter intravesikal administrering (se avsnitt 4.4)

Intravesikal administrering

Eftersom endast en liten mängd av den aktiva substansen återabsorberas efter intravesikal instillation är allvarliga systemiska läkemedelsbiverkningar liksom allergiska reaktioner sällsynta. Lokala reaktioner som brännande/svidande känsla och täta blåstömningar (pollakisuri) är vanliga. Enstaka fall av bakteriell eller kemisk cystit har rapporterats (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar är oftast reversibla.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut överdosering av epirubicin ger upphov till allvarlig myelosuppression (huvudsakligen leukopeni och trombocytopeni), gastrointestinala toxiska effekter (huvudsakligen mukositis) och akut hjärtpåverkan. Latent hjärtsvikt vid behandling med antracykliner har observerats flera månader upp till år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Patienter bör övervakas noggrant. Om tecken på hjärtsvikt uppträder ska patienten behandlas enligt konventionella riktlinjer.

Behandling:

Symptomatisk. Epirubicin kan ej elimineras genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatikum, ATC-kod: L01DB03

Även om det är känt att antracykliner kan interferera med ett antal biokemiska och biologiska funktioner hos eukaryota celler, har den exakta mekanismen för epirubicins cytotoxiska och/eller antiproliferativa egenskaper inte helt utretts. I cellodlingsförsök har man visat en snabb cellpenetration med läkemedlet huvudsakligen lokaliserat till kärnan. Epirubicin kan bilda komplex med DNA genom interkalation av dess plana ringar mellan nukleotid-basparen, med inhibition av nukleinsyre- (DNA och RNA) och proteinsyntesen som följd. Dessutom kan DNA-klyvning framkallas genom interaktion med topoisomeras-II. Liksom doxorubicin kan också epirubicin involveras i oxidation/reduktionsreaktioner som ger upphov till starkt reaktiva och toxiska fria radikaler. Den antiproliferativa och cytotoxiska aktiviteten hos epirubicin kan uppstå ur vilken som helst av de ovan nämnda mekanismerna, och det kan även finnas andra mekanismer. Epirubicin har visats vara aktiv mot ett vitt

spektrum av experimentella tumörer inklusive L 1210 och P 388 leukemier, SA 180 sarkom (solida och askitiska former), B 16 melanom, bröstcancer, Lewis lungcarcinom och coloncarcinom 38. Det har också visats vara aktivt mot mänskliga tumörer transplanterade till athymiska nakna möss (melanom, bröst-, lung-, prostata- och äggstockscancer).

Resistens mot epirubicin, liksom mot andra antracykliner, verkar vara relaterad till flera mekanismer, inklusive MDR (multidrogresistens).

Epirubicin hög/intensiv-dos kan möjligen övervinna MDR (t. ex vid bröstcancer och NHL).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption. Epirubicin absorberas inte från mag-tarmkanalen och måste därför administreras parenteralt. Eftersom läkemedlet är extremt vävnadsirriterande, ges det intravenöst. Passagen av epirubicin till den systemiska cirkulationen är minimal vid intravesikal administration.

Distribution. Efter IV-tillförsel distribueras epirubicin snabbt och vidsträckt i de extravaskulära kompartementen, något som indikeras av den mycket snabba distributions-halveringstiden och en distributionsvolym vid jämvikt av mer än 13-20 l/kg. Proteinbindningsgraden är 75%. Epirubicin passerar inte blod-hjärnbarriären i detekterbara mängder.

Metabolism. Epirubicin metaboliseras nästan uteslutande i levern. De huvudsakliga metaboliterna har identifierats som epirubicinol (13-OH epirubicin), som besitter en viss grad av antitumör-aktivitet, och glukuronider av epirubicin och epirubicinol. Plasmanivån av huvud-metaboliten, epirubicinol, är lägre än den av det oförändrade läkemedlet.

Eliminering. Hos patienter med normal lever- och njurfunktion sker, efter intravenös tillförsel av 60-150 mg/m² epirubicin, en trifasisk elimination från plasma med en långsam terminal fas ($t_{1/2\text{gamma}}$) på 30 till 40 timmar. Inom dessa doser är farmakokinetiken linjär. Den terminala halveringstiden för epirubicinol är ungefär densamma som för epirubicin. Plasma clearance varierar från 0,9 till 1,4 l/min. Epirubicin elimineras huvudsakligen via levern; omkring 35% av den administrerade dosen återfinns i gallan som oförändrat läkemedel och metaboliter. Endast 11-15% av dosen utsöndras i urinen som oförändrat läkemedlet och metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det huvudsakliga målorganet för epirubicin hos råtta, kanin och hund var det hemolymfopoetiska systemet, mag-tarm-kanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen hos båda könen. Subakuta och kardiotoxiska studier visade att epirubicin var kardiotoxiskt för alla av de i försöken använda arterna av laboratoriedjur. Epirubicin liksom andra antracykliner och cytotoxiska läkemedel har visats vara cancerogena i råtta. Epirubicin var genotoxiskt i de flesta av de *in vitro* och *in vivo* försök, som utfördes, toxiskt för reproduktionsorganen och embryotoxiskt i råtta. Inga missbildningar sågs i varken råtta eller kanin. Epirubicin, liksom andra antracykliner och cytotoxiska läkemedel, måste anses vara potentiellt teratogena. Inga effekter av betydelse för avkomman sågs i råtta som fick epirubicin under den peri- och postnatale perioden i en dos av upp till 0,15 mg/kg/dag för honan och 0,50 mg/kg/dag för avkomman. Det är inte känt om epirubicin utsöndras i bröstmjölk. En lokal tolerans-studie på mus och råtta visade att extravasal injektion orsakade vävnadsdöd. Djurstudier indikerade att epirubicin hade ett bättre terapeutiskt index och lägre system- och hjärttoxicitet än doxorubicin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Långvarig kontakt med alkaliska lösningar måste undvikas eftersom det orsakar hydrolys av läkemedlet. Epirubicin Ebewe får ej blandas med heparin eftersom detta medför utfällning. Till dess ytterligare information finns tillgänglig bör Epirubicin Ebewe inte ges i samma lösning som andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Drag upp lösningen från flaskan omedelbart före användning. Ur mikrobiologisk synpunkt, skall lösningen användas omgående. Om så ej är fallet är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och ska normalt ej överstiga 24 timmar vid 2°C – 8°C, såvida inte spädning skett under kontrollerade, validerade aspetiska förhållanden. Tester av utspädd lösning upp till 96 timmar vid 2°C-8°C och vid rumstemperatur (20-25°C) visar inga signifikanta förändringar utan skydd för ljus.

Om läkemedlet förvaras kallt kan det övergå till gelform. Gelen återgår till en något viskös till lättflytande lösning efter 2 till maximalt 4 timmar i kontrollerad rumstemperatur (15° till 25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas med klorobutylgummipropp och aluminiumkapsyl 5 ml, 5 x 5 ml, 25 ml, 50 ml och 100 ml.

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan plastskydd ("Onco-Safe" eller skyddsfolie). "Onco-Safe" och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning: För intravesikal administrering spädes den beräknade dosen i 50 ml steril fysiologisk koksaltlösning.

Intravenös administrering: För att minska risken för extravasal injektion med vävnadsskada som följd bör Epirubicin Ebewe ges under pågående vätskeinfusion. (Se även under 4.4.)

Epirubicin Ebewe är blandbart med fysiologisk koksaltlösning och glukos infusionsvätska 50 mg/ml.

Intravesikal administrering: Lösningen, som instilleras med hjälp av en kateter, kvarhålls i blåsan en timme och under denna tid vändes patienten med jämna mellanrum. Behandlingen avslutas med blåstömning. Den urtömda urinen innehållande Epirubicin Ebewe kan neutraliseras med stark basisk tillsats t. ex. natriumhypoklorit, natriumhydroxid eller ett starkt basiskt rengöringsmedel. Det basiska medlet tillsätts till färgomslag från rött till djupblått. Denna blandning får stå tills den är avfärgad, 8-12 timmar. Därefter kan lösningen hållas ut i toalett/avlopp. (Se även under 4.2).

Försiktighetsåtgärder: Följande skyddsinstruktioner ges på grund av substansens toxiska egenskaper:

- personal skall tränas i god teknik för rekonstituering och hantering
- gravid personal skall inte arbeta med detta läkemedel

- personal som hanterar Epirubicin Ebewe skall använda skyddsutrustning: skyddsglasögon, skyddsrock, engångshandskar och operationsmunskydd
- en speciell yta skall avsättas för rekonstituering (helst i dragskåp). Arbetsytan skall täckas av plastklätt absorberande papper för engångsbruk
- alla föremål, inklusive handskar, som har använts för rekonstituering, administrering eller rengöring, skall placeras i avfallspåsar för högriskändamål för att brännas vid hög temperatur.

Inaktivering av material som spills eller läcker kan göras med 1%-ig natriumhypokloritlösning eller enklast med fosfatbuffert (pH>8) till avfärgning av lösningen.

Allt rengöringsmaterial skall förstöras som beskrivits ovan.

Om Epirubicin Ebewe kommer i kontakt med hud eller slemhinnor skall det utsatta området noga tvättas med tvål och vatten. Om substansen kommer i ögonen skölj med vatten eller steril koksaltlösning varefter ögonläkare kontaktas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18343

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2003-01-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-02-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-01