

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans:

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg epirubicinhydroklorid

- 1 flaska med 5 ml lösning innehåller 10 mg epirubicinhydroklorid
- 1 flaska med 10 ml lösning innehåller 20 mg epirubicinhydroklorid
- 1 flaska med 25 ml lösning innehåller 50 mg epirubicinhydroklorid
- 1 flaska med 75 ml lösning innehåller 150 mg epirubicinhydroklorid
- 1 flaska med 100 ml lösning innehåller 200 mg epirubicinhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 3,5 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

En klar röd lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epirubicin används för behandling av ett antal neoplastiska sjukdomar inkluderat:

- bröstcancer
- ventrikelcancer

Vid intravesikal administrering har epirubicin visats vara effektivt vid behandling av:

- papillärt övergångsepitelkarcinom i urinblåsan
- carcinoma *in situ*
- som intravesikal profylax för att förhindra återfall av ytliga karcinom i urinblåsan efter transuretral resektion.

Epirubicin Teva kan användas i scheman för polykemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Intravenös användning

Det rekommenderas att den röda lösningen, som ska vara klar och transparent, ges via infusionsslangen samtidigt med pågående intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning eller glukos 5 % under en infusionsperiod på upp till 30 minuter (beroende på dos och infusionsvolym). Kanylen ska placeras korrekt i venen. Denna metod minskar risken för trombos och extravasering som kan orsaka svår cellulit och nekros. Om extravasering skulle inträffa ska administreringen stoppas omedelbart. Vid injektion i små kärl eller upprepade injektioner i samma ven kan venskleros inträffa.

Vanlig dos (ventrikelcancer)

När epirubicinhydroklorid ges som monoterapi till vuxna är den rekommenderade dosen 60-90 mg/m² kroppsytta. Epirubicinhydroklorid ska injiceras intravenöst under 3-5 minuter. Denna dos administreras som en engångsdos eller fördelas över 2-3 på varandra följande dagar. Detta upprepas med 21-dagarsintervall. Patientens benmärgsstatus ska tas i beaktande vid dosering.

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.

Kombinationsbehandling

Om epirubicinhydroklorid används i kombination med andra cytostatika ska dosen anpassas därefter. Den vanligen använda dosen vid ventrikelcancer är 50 mg/m².

Hög dos (bröstcancer)

Epirubicin som monoterapi ska vid högdosbehandling av bröstcancer administreras enligt följande regim:

Vid högdosbehandling kan epirubicin ges som en intravenös bolusdos under 3-5 minuter eller som infusion upp till 30 minuter.

Vid adjuvant behandling av patienter med tidig bröstcancer med positiva lymfkörtlar, rekommenderas intravenösa doser av epirubicinhydroklorid på mellan 100 mg/m² (som engångsdos dag 1) till 120 mg/m² (i två uppdelade doser på dag 1 och 8) var 3:e till 4:e vecka, i kombination med intravenöst cyklofosamid och 5-fluorouracil samt peroralt tamoxifen.

Lägre doser (60-75 mg/m² vid standardbehandling och 105-120 mg/m² vid högdosbehandling) eller senareläggning av nästa dos rekommenderas till patienter med nedsatt benmärgsfunktion orsakad av tidigare cytostatikabehandling eller strålbehandling, pga. ålder, eller neoplastisk benmärgsinfiltration. Totala dosen per behandlingscykel kan delas upp på 2-3 på varandra följande dagar.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

Dosreduktion rekommenderas till äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av epirubicin har inte fastställts hos barn.

Nedsatt leverfunktion

Den huvudsakliga eliminationsvägen för epirubicin är via levern. För att undvika allmän toxicitet ska dosen reduceras enligt följande hos patienter med leversjukdom:

Serumbilirubin	AST (aspartat-amino-transferas)	Dosreduktion
----------------	---------------------------------	--------------

1,4–3 mg/100 ml	2-4 x övre normalnivån	Dosreduktion på 50 %
> 3 mg/100 ml	> 4 x normalnivån	Dosreduktion på 75 %

Nedsatt njurfunktion

Vid måttligt nedsatt njurfunktion är en reducering av dosen inte nödvändig, eftersom endast en mindre del epirubicin utsöndras via njurarna. Dosjusteringar rekommenderas dock hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 450 µmol/l).

Dosering Intravesikal användning

För spädningsinstruktion av produkten före administrering, se även avsnitt 6.6.

Epirubicin kan administreras intravesikalt vid behandling av yttlig cancer i urinblåsan, carcinoma *in situ* och som profylax efter transuretral resektion för att förebygga återfall. Det ska inte ges intravesikalt vid behandling av invasiva tumörer som penetrerat blåsväggen. I dessa fall är systemisk behandling eller kirurgi är mer lämpliga.

Olika dosregimer används. Följande kan användas som en riktlinje:

Yttlig cancer i urinblåsan: instillation av 50 mg/50 ml (utspädd med fysiologisk koksaltlösning eller sterilt vatten för injektionsvätskor) varje vecka under 8 veckor. Vid tecken på lokal toxicitet (kemisk cystit) rekommenderas dosreduktion till 30 mg per 50 ml.

Carcinoma *in situ*: upp till 80 mg/50 ml (beroende på individuell tolerabilitet hos patienten).

Profylax mot återfall efter transuretral resektion: administrering en gång per vecka under 4 veckor av 50 mg/50 ml efterföljt av administrering av samma dos en gång i månaden under 11 månader.

Spädningstabell för lösning för instillation i urinblåsa

Epirubicinhyd rokloriddos som krävs	Volym av 2 mg/ml epirubicinhydroklor idinjektionsvätska	Volym av sterilt vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % steril natriumkloridlösning för spädning	Total volym att instillera i urinblåsa
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Lösningen ska behållas intravesikalt under 1-2 timmar. För att undvika icke önskvärd utspädning med urin bör patienten instrueras att inte inta någon vätska inom 12 timmar innan administreringen. Under instillationen bör patienten vändas emellanåt och instrueras om att tömma blåsan på urin efter att instillationstiden är slut.

Administreringssätt

Epirubicin är endast avsett för intravenös eller intravesikal användning.

Epirubicin får inte administreras subkutant eller intramuskulärt.

För intravesikal administrering måste produkten spädas (se avsnitt 6.6)

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller andra antracykliner eller antracenedioner.

- amning

Intravenös användning

- ihållande myelosuppression
- kraftigt nedsatt leverfunktion
- allvarlig hjärtfunktionsnedsättning (inkluderat hjärtsvikt klass IV, akut hjärtinfarkt och tidigare hjärtinfarkt med efterföljande hjärtsvikt klass III och IV, akut inflammatorisk hjärtsjukdom)
- nyligen inträffad hjärtinfarkt
- instabil angina pectoris
- kardiomyopati
- allvarliga arytmier
- patienter med akuta systemiska infektioner
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av epirubicinhydroklorid och/eller andra antracykliner eller antracenedioner (se avsnitt 4.4)

Intravesikal användning

- urinvägsinfektioner
- inflammation i urinblåsan
- hematuri
- invasiva tumörer som penetrerar urinblåseväggen
- problem att kateterisera
- stor residualvolym urin
- sammandragen urinblåsa

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt - Epirubicin Teva ska endast användas av patienter som är under övervakning av speciellt utbildad läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Epirubicin får inte administreras subkutant eller intramuskulärt.

Noggrann initial undersökning av laboratorieparametrar och hjärtfunktion ska föregå den första behandlingsomgången med epirubicin.

Om epirubicin administreras som kontinuerlig infusion ska denna helst ges via central venkateter.

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

Medan behandling med höga doser epirubicinhydroklorid (t ex >90 mg/m² var tredje till fjärde vecka) ger upphov till i stort liknande biverkningar som vid standarddos (<90 mg/m² var tredje till fjärde vecka), kan allvarlighetsgraden av neutropeni och stomatiten/mukositen vara förhöjd. Speciellt vid behandling med höga doser av epirubicinhydroklorid krävs 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.

Det innefattar en kvarstående minskning av QRS-vågen, förlängning utöver normalgränsen av det systoliska intervallet (PEP/LVET) och minskad ejektionsfraktion från vänster kammare. Tidig klinisk diagnostik av hjärtsvikt inducerad av cytostatika syns vara avgörande för en framgångsrik behandling med

digitalis, diuretika, perifera vasodilatorer, natriumfattig diet och tillräcklig sängvila. Det är därför mycket viktigt att monitorering av hjärtfunktionen utförs på patienter som behandlas med epirubicin, och det är tillrådligt att utvärdera hjärtfunktionen med hjälp av icke-invasiva tekniker.

Tidiga (d.v.s. akuta) effekter. - Tidig hjärttoxicitet förorsakad av epirubicin består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar som icke specifik förändring av ST-T-vågen. Takyarytmi, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi, samt atrioventrikulär blockad och grenblockad 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, åtskilliga månader eller 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 för kronisk hjärtinsufficiens ökar snabbt vid totala kumulativa doser av epirubicinhydroklorid som överstiger 900 mg/m² eller vid lägre kumulativ dos hos patienter som fått samtidig eller tidigare strålbehandling över det mediastinala området/perikardiet. Denna kumulativa dos bör endast överskridas med iakttagande av stor försiktighet (se avsnitt 5.1).

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med epirubicin och följas under hela behandlingen (med hjälp av EKG, ekokardiografi eller mätning av ejektionsfraktionen (med hjälp av radionuklidangiografi)) för att minska risken för 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 upprepade 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 doser. Den teknik som används för utvärdering skall vara densamma under hela uppföljningen.

Med hänsyn till risken för kardiomyopati skall en kumulativ dos på 900 mg/m² epirubicinhydroklorid endast överskridas med iakttagande av extrem försiktighet.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent hjärt-kärl-sjukdom, tidigare eller pågående strålbehandling riktad mot det mediastinala området/perikardiet, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samt samtidig tillförsel av läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet eller kardiotoxiska läkemedel (t ex trastuzumab) (se avsnitt 4.5) med en ökad risk hos äldre.

Hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II-IV) har observerats hos patienter som fått trastuzumab-behandling ensamt eller i kombination med antracykliner såsom epirubicin. Detta kan vara måttligt till allvarligt och har varit förenat med dödsfall.

Trastuzumab och antracykliner såsom epirubicin bör för närvarande inte användas i kombination, förutom

i välkontrollerade kliniska prövningar med hjärtövervakning. Patienter som tidigare fått antracykliner löper också risk för hjärttoxicitet med trastuzumab-behandling, även om risken är lägre än vid samtidig användning av trastuzumab och antracykliner.

Eftersom halveringstiden för trastuzumab varierar kan trastuzumab finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader efter avslutad trastuzumab-behandling. Patienter som får antracykliner såsom epirubicin efter avslutad trastuzumab-behandling kan möjligen ha en förhöjd risk för kardiotoxicitet. Om möjligt bör läkarna undvika antracyklin-baserad terapi i upp till 7 månader efter avslutad trastuzumab-behandling. Om antracykliner såsom epirubicin används ska patientens hjärtfunktion övervakas noggrant. Om symtomatisk hjärtsvikt uppträder vid trastuzumab-behandling efter epirubicin-behandling, bör den behandlas med sedvanliga läkemedel för detta ändamål.

Hjärtfunktionen måste noggrant utvärderas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Risken för kardiotoxicitet är också större för äldre patienter, barn och patienter med hjärtsjukdom i anamnesen. Kardiotoxicitet orsakad av epirubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser antingen hjärtriskfaktorer finns eller inte.

Det har förekommit sporadiska rapporter om foster- och/eller neonatala kardiotoxiska händelser inklusive fosterdöd till följd av in-utero exponering av epirubicin (se avsnitt 4.6).

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. Leukopenin och neutropenin 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 strålningsbehandling, om patienterna tidigare har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna eskalerats. Dessa fall kan ha en latensperiod på 1-3 år (se avsnitt 5.1).

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.

Leverfunktion - Epirubicin elimineras huvudsakligen via det hepato-biliära systemet. Totalt serumbilirubin, alkaliskt fosfat, ALAT och ASAT skall bedömas innan och under behandlingen med epirubicin. Vid förhöjda bilirubin- eller ASAT-värden 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 - Utvärdering av serumkreatinin skall göras före och under behandling. Dosjustering är nödvändig hos patienter med serumkreatinin >5 mg/dl (se avsnitt 4.2).

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

Extravasation - Extravasation av epirubicin vid intravenös injektion kan ge upphov till lokal smärta, svår vävnadsskada (vesication, allvarlig cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symptom på extravasation uppkomma under intravenös administrering av epirubicin skall tillförseln omedelbart avbrytas. Den negativa effekten av extravasation av antracykliner kan förhindras eller minskas genom omedelbar användning av en specifik behandling, t.ex. dexrazoxan (se relevant produktinformation). Patientens smärta kan mildras genom att kyla ner området och hålla det nerkylt, användning av hyaluronsyra och DMSO. Patienten bör övervakas noga under den följande perioden eftersom nekros kan uppkomma flera veckor efter invasionen. En plastkirurg bör konsulteras med tanke på en möjlig excision.

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

Tumör-lys-syndromet - Epirubicin kan ge upphov till hyperurikemi som en följd av den extensiva purin-katabolismen vilken åtföljer den läkemedelsinducerade snabba lysisen av neoplastiska celler (tumör-lys-syndromet). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet bör därför följas efter den inledande behandlingen. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumör-lys-syndromet.

Immunosuppressiva effekter/ökad känslighet för infektioner – Administrering av levande eller levande försvagat vaccin till patienter som är immunosupprimerade av kemoterapeutiska läkemedel inklusive epirubicin, kan resultera i dödliga infektioner (se avsnitt 4.5). Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får epirubicin. Avdödat- eller inaktiverat vaccin kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara försvagat.

Reproduktionssystemet - Epirubicin kan ha genotoxisk effekt. Män och kvinnor som behandlas med epirubicin bör använda en effektiv preventivmetod. Patienter som önskar att få barn efter avslutad behandling bör rådask att söka genetisk rådgivning om det anses lämpligt och finns tillgängligt (se avsnitt 4.6)

Ytterligare varningar och säkerhetsåtgärder för andra administreringsvägar

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

Intra-arteriell administrering – Intra-arteriell administrering av epirubicin (transkateter arteriell embolisering för lokala eller regionala terapier av primär hepatocellulär cancer eller levermetastaser) kan orsaka (utöver allmäntoxicitet som kvalitativt liknar den som observeras vid intravenös administrering av epirubicin) lokala eller regionala händelser. Dessa inkluderar gastro-doudenala ulcra (troligtvis beroende på återflöde av läkemedlen in i gastriska artären) och avsmalnande gallgångar på grund av läkemedels-inducerad scleroserande cholangit. Detta administreringssätt kan leda till utbredd nekros och perfunderande vävnad.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller 18 mg natrium per 5 ml injektionsflaska, motsvarande 0,9% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag.

Detta läkemedel innehåller 35 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 1,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag.

Detta läkemedel innehåller 89 mg natrium per 25 ml injektionsflaska, motsvarande 4,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag.

Detta läkemedel innehåller 266 mg natrium per 75 ml injektionsflaska, motsvarande 13,3% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag.

Detta läkemedel innehåller 354 mg natrium per 100 ml injektionsflaska, motsvarande 17,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Epirubicin används huvudsakligen i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. Additiv toxicitet kan uppstå, speciellt med tanke på effekten på benmärg och blodbild samt på gastrointestinala effekter (se 4.4). Vid användande av epirubicin och andra läkemedel som har rapporterats vara kardiotoxiska (t.ex. 5-fluorouracil, cyklofosfamid, taxaner, cisplatin) eller samtidigt (eller tidigare) mediastinal strålbehandling liksom vid samtidig användning av andra hjärtpåverkande föreningar (t.ex. kalcium-antagonister), bör hjärtfunktionen övervakas extra noggrant under hela behandlingen.

Epirubicin metaboliseras huvudsakligen i levern. Läkemedel som ges samtidigt och som påverkar leverfunktionen kan påverka epirubicins metabolism, farmakokinetik, terapeutiska effekt och/eller toxicitet (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 varierar och det kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader. Därför bör läkare undvika antracyklin-baserad terapi i upp till 7 månader 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.

Cimetidin 400 mg två gånger dagligen givet innan epirubicinhydroklorid 100 mg/m² var 3:e vecka resulterade i 50 % ökning av AUC för epirubicin och 41 % ökning av AUC för epirubicinol (den senare $p < 0,05$). AUC för 7-deoxy-doxorubicinol aglykon och leverblodföde minskade inte, vilket medför att resultatet inte kan förklaras med minskad P-450 aktivitet.

Behandling med cimetidin bör avslutas vid behandling med epirubicin.

Vid administrering före epirubicin, kan paklitaxel öka plasmakoncentrationen av epirubicin och dess metaboliter. Metaboliterna är dock varken toxiska eller aktiva. I en studie var den hematologiska toxiciteten större när paklitaxel administrerades före jämfört med efter epirubicin.

Samtidig administrering av paklitaxel eller docetaxel påverkade inte epirubicins farmakokinetik när epirubicin administrerades före taxanen. Kombinationen kan användas om man gör en stegrad administrering mellan de två läkemedlen. 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 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, antiretroviral medel).

Ökning av myelosuppression kan förekomma hos patienter som får kombinationsbehandling med antracyklin och dexrazoxan.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av epirubicin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Epirubicin Teva ska inte användas under graviditet såvida inte det kliniska tillståndet hos kvinnan kräver behandling med epirubicin. Undvik användning av epirubicin under den första trimestern. Tillgängliga humandata varken visar eller motbevisar större fosterskador eller missfall kopplat till användning av epirubicin i andra och tredje trimestern.

Det har förekommit sporadiska rapporter om övergående ventrikulär hypokinesi hos foster och/eller nyfödd, övergående förhöjning av hjärtenzymer och fosterdöd efter misstänkt antracyklininducerad kardiotoxicitet till följd av in-utero exponering för epirubicin i andra och/eller tredje trimestern (se avsnitt 4.4). Övervaka foster och/eller nyfödd för kardiotoxicitet och utför tester enligt gängse standard.

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 biverkningar av epirubicin hos ammande barn, bör ammande kvinnor rådas att inte amma under behandling och minst 7 dagar efter sista dosen.

Fertilitet

Epirubicin kan inducera kromosomskada på humana spermier. Män som genomgår behandling med epirubicin ska söka råd om spermiepreservering på grund av risken för irreversibel infertilitet till följd av behandlingen. Epirubicin kan orsaka amenorré eller prematur menopaus hos premenopausala kvinnor.

Fertila kvinnor /antikonception hos män och kvinnor

Fertila kvinnor bör rådas att undvika att bli gravida under behandling och att använda effektiv antikonception under behandling och i minst 6,5 månader efter sista dosen. Män som behandlas med

epirubicin bör rådas att använda effektiv antikonception under behandling och i minst 3,5 månader efter sista dosen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Epirubicins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utvärderats systematiskt. Epirubicin kan dock orsaka episoder av illamående och kräkningar som temporärt kan försämra 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).

Mer än 10 % av de behandlade patienterna kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna är myelosuppression, gastrointestinala biverkningar, anorexi, alopeci och infektion.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Infektioner, konjunktivit
	Mindre vanliga	Sepsis*, pneumoni*
	Ingen känd frekvens	Septisk chock ^a , cellulit ^b
Neoplasier: benigna, maligna och ospecifierade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Akut lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi ^c
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Myelosuppression (leukopeni, granulocytopeni och neutropeni, anemi, trombocytopeni, febril neutropeni)
	Ingen känd frekvens	Blödning och vävnadshypoxi orsakad av myelosuppression
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaxi ^{*d}
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi, dehydrering*
	Sällsynta	Hyperuricemi* (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Yrsel
	Ingen känd frekvens	Perifer neuropati ^e , huvudvärk
Ögon	Mycket vanliga	Keratit
Hjärtat	Vanliga	Hjärtsvikt (se avsnitt 4.4), (dyspné, ödem, leverförstoring, ascites, lungödem, pleurautgjutning, snabb hjärtrytm), ventrikulär takykardi, bradykardi, AV-block, grenblock

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Kardiotoxicitet (t ex EKG-förändringar, arytm, kardiomyopati)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar, flebit*
	Vanliga	Blödning*, rodnad*
	Sällsynta	Embolism*, arteriell embolism*, tromboflebit*
	Ingen känd frekvens	Chock*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Lungembolism*f
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående och kräkningar ^g , stomatit, mukosit ^h , diarré ⁱ
	Vanliga	Gastrointestinal smärta*, gastrointestinal erosion*, esofagit, gastrointestinala sår
	Sällsynta	Gastrointestinal blödning*
	Ingen känd frekvens	Obehag i magtrakten, erosion av munslemhinnan, sår i munnen, smärta i munnen, brännande känsla i slemhinnan, blödning i munnen, buckal pigmentering*
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci ^j , hudtoxicitet
	Vanliga	Hudutslag/pruritus, pigmentering av naglar, hudförändringar, hyperpigmentering av huden*
	Mindre vanliga	Urtikaria*, erytem*
	Ingen känd frekvens	Fotosensitivitetsreaktion*
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Rödfärgning av urin** ^k
	Ingen känd frekvens	Proteinuri ^l
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Amenorré
	Sällsynta	Azoospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Sjukdomskänsla, pyrexia*
	Vanliga	Erytem vid infusionsstället, frossa*
	Mindre vanliga	Asteni
	Sällsynta	Hyperpyrexia
	Ingen känd frekvens	Lokal smärta, vävnadsnekros, fleboskleros ^m
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökade transaminasnivåer
	Vanliga	Minskning av ejektionsfraktionen
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Kemisk cystit* ⁿ (ibland blödande)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Strålningsinducerad hudreaktion ("radiation recall" reaktion)

* biverkning som identifierats efter påbörjad marknadsföring

efter intravesikal administrering (se avsnitt 4.4)

^a kan inträffa som ett resultat av myelosuppression

^b mycket svår hudskada

^c med eller utan pre-leukemisk fas hos patienter behandlade med epirubicin i kombination med DNA-skadande antineoplastiska läkemedel. Dessa leukemier har kort (1-3 år) latens.

^d anafylaktisk/anafylaktoida reaktioner med eller utan chock inkluderat hudutslag, pruritus, feber och frossa

^e med höga doser

^f i enstaka fall med dödlig utgång

^g uppträder ofta inom de 24 första timmarna hos nästan alla patienter

^h kan uppträda 5 till 10 dagar efter behandlingsstart

ⁱ som kan resultera i uttorkning

^j uppträder hos 60-90 % av behandlade fall. Det medför dålig skäggväxt hos män. Alopeci är dosberoende och vanligtvis reversibel.

^k rödfärgad urin under 1 till 2 dagar efter administrering

^l hos patienter som behandlats med en hög dos

^m efter oavsiktlig paravenös injektion

Intravesikal administrering:

Eftersom endast en liten mängd aktiv substans återabsorberas efter intravesikal instillation, är allvarliga systematiska biverkningar såväl som allergiska reaktioner ovanliga. Vanligt förekommande är lokala reaktioner såsom en brännande känsla och frekvent urinering (pollakisuri). 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akut överdosering med epirubicin resulterar i myelosuppression (främst leukopeni, och trombocytopeni), gastrointestinala toxiska effekter (främst mukositis) och akuta hjärtkomplikationer. Under denna period krävs såväl blodtransfusion som isolering i sterilt rum.

Fördröjd hjärtsvikt har rapporterats vid behandling med antracykliner flera månader upp till år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Patienterna bör övervakas noga. Om tecken på hjärtsvikt uppträder, ska patienterna behandlas enligt konventionella rekommendationer.

Behandling:

Symptomatisk. Epirubicin går ej att dialysera.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antracykliner och närbesläktade substanser.

ATC kod: L01DB03

Verkningsmekanismen för epirubicin är kopplad till dess förmåga att bilda komplex med DNA. Studier av cellkulturer har visat att epirubicin snabbt penetrerar cellen och återfinns i cellkärnan där det hämmar nukleinsyrasyntesen och mitosen. Epirubicin 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. Det har också visats vara aktivt mot humana tumörer transplanterade till atymiska nakna möss (melanom, samt bröst-, lung-, prostata- och äggstockscancer).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos patienter med normal lever- och njurfunktion sker, efter intravenös tillförsel av 60-150 mg/m² epirubicinhydroklorid, en trifasisk elimination från plasma med en mycket snabb första fas och en långsam terminal fas med en halveringstid på i medeltal ca 40 timmar. Inom dessa doser är farmakokinetiken linjär beträffande både plasmaclearancevärden och metabolism. Distributionsstudier i råttor har visat att epirubicin inte passerar blod-hjärnbarriären. Epirubicins höga plasmaclearancevärden (0,9 l/min) och den långsamma eliminationen indikerar en stor distributionsvolym.

Metabolism

De huvudsakliga metaboliterna som identifierats är epirubicinol (13-OH epirubicin) och glukuronider av epirubicin och epirubicinol. 4'-O-glukuroniseringen skiljer epirubicin från doxorubicin och kan vara orsaken till den snabbare eliminationen av epirubicin och dess lägre toxicitet. Plasmanivån av den viktigaste metaboliten, epirubicinol, är alltid lägre och är praktiskt taget parallell med modersubstansens.

Eliminering

Ungefär 9-10 % av den administrerade dosen utsöndras via urinen inom 48 timmar. Epirubicin elimineras huvudsakligen via levern; ca 40 % av administrerad dos återfinns i galla inom 72 timmar. En leverfunktionsnedsättning ger högre plasmanivåer och kräver dosreduktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter upprepade doser med epirubicin var de huvudsakliga målorganen för epirubicin hos råttor, kanin och hund det hemolymfopoetiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen.

Epirubicin var dessutom kardiotoxiskt på råttor, kanin och hund.

Epirubicin var, som andra antracykliner, mutagent, genotoxiskt, embryotoxiskt och carcinogent på råttor.

Peri- och postnatale studier på råttor indikerar negativa effekter på avkomman vid kliniska doser. Det är okänt om epirubicin utsöndras i modersmjölk.

Inga missbildningar sågs på råttor och kanin, men såsom för andra antracykliner och cytotoxiska medel, betraktas epirubicin som potentiellt teratogent.

Djurstudier indikerar att epirubicin har ett fördelaktigare terapeutiskt index och lägre kardiotoxicitet och systemisk toxicitet än doxorubicin.

En lokal toleransstudie på råtta och mus visade att epirubicin givet extravasalt gav vävnadsnekros.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra, för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Långvarig kontakt med alkaliska lösningar ska undvikas eftersom det kan resultera i hydrolys av läkemedlet. Epirubicin Teva får inte blandas med heparin på grund av möjlig utfällning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Epirubicin Teva kan spädas med 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos och administreras intravenöst. För intravesikal administrering ska produkten spädas med natriumklorid 0,9 % eller sterilt vatten. Den kemiska och fysikaliska hållbarheten efter öppnandet är följande:

Viaflo (icke-PVC) påse	I kylskåp 2–8 °C	I rumstemperatur 15–25 °C, i normal belysning
0,9 % natriumklorid injektionsvätska	28 dygn	14 dygn
5 % glukos injektionsvätska	28 dygn	28 dygn

Polypropylenspruta	I kylskåp 2–8 °C	I rumstemperatur 15–25 °C, i normal belysning
0,9 % natriumklorid injektionsvätska	28 dygn	14 dygn
Vatten till injektionsvätskor	28 dygn	7 dygn
Outspädd	28 dygn	14 dygn

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och borde normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C-8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

För förvaringsanvisning efter öppnande samt för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

Kylskåpsförvaring av injektionsvätska, lösning, kan resultera i bildningen av en geléaktig produkt. Denna gel återgår till en något trögflytande till fritt flytande lösning efter två upp till maximalt fyra timmar efter att lösningen uppnått rumstemperatur (15°C-25°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epirubicin Teva tillhandahålls i färglösa injektionsglasflaskor (typ I-glas) med brombutylgummipropp, aluminiumförslutning och snäpplock, med 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml respektive 100 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om en infusionslösning ska iordningsställas, ska den beredas av utbildad personal under aseptiska förhållanden.

Beredning av en infusionslösning ska göras på därför avsedd aseptisk plats.

Personer som hanterar Epirubicin Teva ska använda skyddshandskar, skyddsglasögon och munskydd.

Epirubicin Teva kan spädas med natriumklorid 0,9 % eller glukos 5 % och administreras intravenöst. Lösningen måste beredas omedelbart före användning. För intravesikal användning måste produkten spädas med natriumklorid 0,9 % eller sterilt vatten. Koncentrationen efter spädning måste vara 0,6-1,6 mg/ml.

Epirubicin Teva innehåller inga konserveringsmedel och är därför endast lämplig för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar för cytostatika. Se också ”Destruktion”.

Utspillt eller läckande läkemedel kan inaktiveras med natriumhypokloritlösning 1 % eller med en fosfatbuffert (pH >8) tills lösningen är avfärgad. Allt rengöringsmaterial ska kasseras som beskrivs under ”Destruktion”.

Gravida kvinnor ska undvika att hantera cytostatika.

Exkret och kräkningar ska hanteras med försiktighet.

En skadad flaska ska behandlas med samma försiktighetsåtgärder och ska betraktas som kontaminerat avfall. Kontaminerat avfall ska förvaras i adekvata, särskilt uppmärskade avfallsbehållare. Se under ”Destruktion”.

Destruktion

Ej använt läkemedel, allt material som använts i samband med beredning och administrering eller som kommit i kontakt med epirubicin på annat sätt, ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26349

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-08-21/2012-02-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-25