LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

29. marts 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Epirubicin ”medac”, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
24782

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Epirubicin ”medac”

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Epirubicinhydrochlorid 2mg/ml

1stk. 5 ml/ 10 ml/ 25 ml/ 50 ml/ 100 ml hætteglas indeholder 10 mg/ 20 mg/ 50 mg /100 mg/ 200 mg epirubicinhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning.

Klar, rød opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Epirubicin anvendes til behandling af en række neoplastiske sygdomme, herunder:
- Brystcancer
- Fremskreden ovariecancer
- Mavecancer
- Småcellet lungecancer

Når epirubicin administreres intravesikalt, har det vist sig at være gavnligt i behandlingen af:
- Papillært overgangscellecarcinom i blæren
- Carcinoma in situ i blæren

- Intravesikal profylakse af recidiv af overfladisk blærecarcinom efter transuretral resektion.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

En samlet kumulativ dosis må ikke overstige 900–1 000 mg/m² epirubicinhydrochlorid for at undgå kardial toksicitet (se pkt. 4.4).

Konventionel dosis

Når epirubicinhydrochlorid anvendes som enkeltstof, er den anbefalede dosis til voksne 60–90 mg/m² legemsoverflade. Epirubicinhydrochlorid skal injiceres intravenøst i løbet af 3–5 minutter.

Dosis skal gentages med 21 dages mellemrum, afhængigt af patientens hæmatologiske status og knoglemarvsfunktion.

Hvis der forekommer tegn på toksicitet, herunder alvorlig neutropeni/febril neutropeni og trombocytopeni (som kan vedvare på dag 21), kan det være nødvendigt at modificere dosis eller udsætte den efterfølgende dosis.

Høj dosis

Epirubicin som enkeltstof til behandling af lungecancer med høj dosis skal administreres i henhold til følgende regimer:

– Småcellet lungecancer (tidligere ubehandlet): 120 mg/m² epirubicinhydrochlorid på dag 1 hver 3. uge.

Ved behandling med høj dosis kan epirubicin administreres som en intravenøs bolus i løbet af 3–5 minutter eller som en infusion, der kan vare op til 30 minutter.

Brystcancer

I den adjuverende behandling af tidlige brystcancerpatienter med positive lymfekirtler anbefales intravenøse doser af epirubicinhydrochlorid fra 100 mg/m² (som en enkelt dosis på dag 1) til 120 mg/m² (fordelt på to doser på dag 1 og 8) hver 3–4 uger i kombination med intravenøs cyclofosfamid og 5-fluorouracil og oral tamoxifen.

Lavere doser (60–75 mg/m² til konventionel behandling og 105–120 mg/m² til behandling med høj dosis) anbefales til patienter, hvis knoglemarvsfunktion er hæmmet af tidligere kemoterapi eller strålebehandling, af alder eller af neoplastisk knoglemarvsinfiltration. Samlet dosis pr. cyklus kan fordeles over 2–3 på hinanden følgende dage.

Følgende doser af epirubicinhydrochlorid anvendes almindeligvis til enkeltstof- og kombinationsbehandling ved kemoterapi for diverse tumorer som vist:

	Epirubicinhydrochlorid dosis (mg/m²)[a]	
Cancerindikation	**Enkeltstofbehandling**	**Kombinationsbehandling**
Fremskreden ovariecancer	60–90	50–100
Mavecancer	60–90	50
Småcellet lungecancer	120	120
Blærecancer	Intravesikal administration af 50 mg/50 ml eller 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Profylakse: 50 mg/50 ml ugentligt i 4 uger, dernæst månedligt i 11 måneder	

[a] Doser administreres almindeligvis dag 1 eller dag 1, 2 og 3 med 21 dages mellemrum

Kombinationsbehandling
Hvis epirubicinhydrochlorid bruges i kombination med andre cytostatika, skal dosis reduceres derefter. Almindeligt brugte doser er anført i ovenstående tabel.

Nedsat leverfunktion
Den væsentligste eliminationsvej for epirubicin er lever- og galdesystemet. Hos patienter med nedsat leverfunktion skal dosis reduceres på grundlag af bilirubinniveauer i serum som følger:

Serum-bilirubin	SGOT	Dosisreduktion
1,4–3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4 gange øvre normalgrænse	75 %

Nedsat nyrefunktion
Nedsat nyrefunktion i moderat grad synes ikke at kræve dosisreduktion i betragtning af den begrænsede mængde epirubicin, der udskilles ad denne vej. Justering af dosis kan imidlertid være nødvendig hos patienter med serum-creatinin på > 5 mg/dl.

Pædiatrisk population
Epirubicins sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt.

Administration

Epirubicin er kun til intravenøs eller intravesikal anvendelse.

Intravenøs administration
Det tilrådes at administrere epirubicin via slangen på en fritløbende intravenøs infusion af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) efter at have kontrolleret, at kanylen er korrekt placeret i venen. Der skal udvises omhu for at undgå ekstravasation (se pkt. 4.4). I tilfælde af ekstravasation skal administration omgående stoppes.

Intravesikal administration
Epirubicin kan administreres intravesikalt til behandling af overfladisk blærecancer og carcinoma in situ. Det bør ikke administreres intravesikalt til behandling af invasive tumorer, der har penetreret blærevæggen. Systemisk behandling eller operation er mere velegnet i sådanne situationer (se pkt. 4.3). Epirubicin har også været anvendt intravesikalt med godt resultat som et profylaktisk middel efter transuretral resektion af overfladiske tumorer for at forhindre recidiv.

Følgende regimen anbefales til behandling af overfladisk blærecancer, og fortyndingstabellen nedenfor benyttes:

8 ugentlige instillationer på 50 mg/50 ml (fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] eller vand til injektion).

Hvis der observeres lokal toksicitet: Dosisreduktion til 30 mg/50 ml tilrådes.

Carcinoma in situ: Op til 80 mg/50 ml (afhængigt af den enkelte patients tolerance).

Som profylakse: 4 ugentlige administrationer af 50 mg/50 ml efterfulgt af 11 månedlige instillationer af samme dosis.

Fortyndingstabel til opløsninger til blæreinstillation

Påkrævet dosis epirubicinhydrochlorid	Mængde epirubicinhydrochlorid injektionsvæske 2 mg/ml	Mængde væske til fortynding: Vand til injektionsvæsker eller 0,9 % sterilt saltvand	Samlet mængde til blæreinstillation
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Opløsningen skal beholdes intravesikalt i 1–2 timer. Patienten skal instrueres om ikke at drikke nogen væsker i 12 timer forud for instillation for at undgå utilsigtet fortynding med urin.
Under instillationen skal patienten drejes en gang imellem og skal informeres om at tømme blæren, når instillationen er færdig.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller antracycliner eller antracenedioner.

Amning (se pkt. 4.6).

Intravenøs anvendelse:

- Vedvarende myelosuppression
- Svært nedsat leverfunktion
- Svært myokardiesvigt
- Nyligt myokardieinfarkt
- Svære arytmier
- Tidligere behandlinger med højeste kumulative doser af epirubicin og/eller andre antracycliner og antracenedioner (se pkt. 4.4)
- Patienter med akutte systemiske infektioner
- Ustabil angina pectoris
- Myokardiopati
- Akutte inflammatoriske hjertesygdomme
- Svær inflammation i slimhinderne i munden og/eller mave-tarm-kanalen

Intravesikal anvendelse:

- Urinvejsinfektioner
- Invasive tumorer, der penetrerer blæren
- Kateteriseringsproblemer
- Blærebetændelse
- Hæmaturi
- Forsnævret blære
- Stor mængde resturin

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt
Epirubicin bør kun administreres under opsyn af kvalificerede læger, som har erfaring med anvendelse af cytotoksisk behandling.
Patienterne skal være helt raske efter akutte toksiciteter (såsom stomatitis, mucositis, neutropeni, trombocytopeni og generelle infektioner) fra tidligere cytotoksisk behandling, før de påbegynder behandlingen med epirubicin.

Mens behandling med høje doser epirubicinhydrochlorid (f.eks. ≥ 90 mg/m² hver 3. til 4. uge) forårsager uønskede hændelser, der generelt svarer til uønskede hændelser ved standarddoser (< 90 mg/m² hver 3. til 4. uge), kan sværhedsgraden af neutropeni og stomatitis/mucositis være øget. Behandling med højere doser epirubicinhydrochlorid kræver speciel opmærksomhed med hensyn til mulige kliniske komplikationer på grund af omfattende myelosuppression.

Hjertefunktion
Kardiotoksicitet er en risiko ved behandling med antracyclin, der kan manifestere sig ved tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. forsinkede) hændelser.

Tidlige (dvs. akutte) hændelser
Tidlig kardiotoksicitet fra epirubicin består hovedsagelig i sinustakykardi og/eller elektrokardiogram (ekg)-anomalier såsom uspecifikke ændringer i ST-T-takken. Takyarytmier, herunder præmature ventrikulære kontraktioner, ventrikulær takykardi og bradykardi samt atrioventrikulært blok og grenblok, er også blevet indberettet. Disse virkninger prædikterer sædvanligvis ikke nogen efterfølgende udvikling af forsinket kardiotoksicitet, er sjældent af klinisk betydning og er generelt forbigående, reversible og giver ikke anledning til at overveje seponering af behandlingen med epirubicin.

Sene (dvs. forsinkede) hændelser
Forsinket kardiotoksicitet udvikles sædvanligvis sent i epirubicinbehandlingsforløbet eller inden for 2 til 3 måneder efter behandlingsafslutningen, men senere hændelser (flere måneder til år efter behandlingsafslutning) er også blevet indberettet. Forsinket kardiomyopati manifesterer sig ved nedsat uddrivningsfraktion af venstre ventrikel (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestivt hjertesvigt (CHF) såsom dyspnø, lungeødem, afhængigt ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleuraeffusion og galopperende rytme. Livstruende CHF er den sværeste form for antracyclin-induceret kardiomyopati og repræsenterer den kumulative dosisbegrænsende toksicitet af lægemidlet.
Risikoen for at udvikle CHF stiger hurtigt med stigende samlet antal kumulative doser epirubicinhydrochlorid på over 900 mg/m²; denne kumulative dosis bør kun overskrides med yderste forsigtighed (se pkt. 5.1).

Monitorering af hjertefunktionen
Hjertefunktionen skal vurderes, før patienterne behandles med epirubicin, og den skal overvåges i løbet af hele behandlingen for at minimere risikoen for, at der opstår svært nedsat hjertefunktion.
Risikoen kan mindskes gennem regelmæssig monitorering af LVEF under behandlingsforløbet med omgående seponering af epirubicin ved det første tegn på nedsat funktion. De relevante kvantitative metoder til gentagen vurdering af hjertefunktionen (LVEF-vurdering) er multiple gated radionuclide angiography (MUGA) eller ekkokardiografi (ekko). Det anbefales at udføre en baselinevurdering af hjertefunktionen ved hjælp af et ekg og enten en MUGA-scanning eller et ekkokardiografi, særligt hos

patienter med risikofaktorer for øget kardiotoksicitet. Der bør gennemføres gentagne LVEF-bestemmelser ved MUGA eller ekkokardiografi, særligt med højere, kumulative doser antracyclin. Den teknik, der bruges til vurderingen skal være den samme gennem hele opfølgningen.

Med udgangspunkt i risikoen for kardiomyopati bør en kumulativ dosis på 900 mg/m² epirubicinhydrochlorid kun overskrides med yderste forsigtighed.

Kardiomyopati forårsaget af antracycliner forbindes med vedvarende reduktion af QRS-spændingen, en forlængelse ud over normale grænser af det systoliske interval (PEP) og en reduktion af uddrivningsfraktionen (LVET). Forandringer i elektrokardiogram (ekg) kan være tegn på antracyclin-induceret kardiomyopati, men ekg er ikke en følsom eller specifik metode til at følge antracyclin-relateret kardiotoksicitet.

Risikofaktorerne for hjertetoksicitet omfatter aktiv eller hvilende kardiovaskulær sygdom, tidligere eller samtidig strålebehandling i området ved mediastinum/perikardium, tidligere behandling med andre antracycliner eller antracenedioner, samtidig brug af andre lægemidler med evne til at supprimere hjertekontraktilitet eller kardiotoksiske lægemidler (f.eks. trastuzumab) (se pkt. 4.5) med en øget risiko hos ældre.
Monitorering af hjertefunktionen skal være særligt nøjagtig hos patienter, der får høje kumulative doser, og hos patienter med risikofaktorer. Der kan dog opstå kardiotoksicitet med epirubicin ved lavere kumulative doser, uanset om der er hjertefunktionsrelaterede risikofaktorer til stede eller ej.
Det er sandsynligt, at toksiciteten af epirubicin og andre antracycliner eller antracenedioner er additiv.

Der har været sporadiske rapporter om føtale/neonatale kardiotoksiske hændelser, inklusive fosterdød, efter eksponering for epirubicin *in utero* (se pkt. 4.6).

Kardiotoksicitet i kombinatin med trastuzumab
Der er blevet observeret hjerteinsufficiens (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) hos patienter, som fik behandling med trastuzumab alene eller i kombination med antracycliner, såsom epirubicin. Det kan være moderat til alvorligt, og det har været forbundet med dødsfald.
Trastuzumab og antracycliner, såsom epirubicin, bør ikke bruges samtidig i kombination, pånær i klinisk velkontrollerede studier med hjerteovervågning. Patienter, der tidligere har fået antracycliner, har også risiko for kardiotoksicitet under trastuzumab-behandling, selvom risikoen er lavere end ved samtidig behandling med trastuzumab og antracycliner. Trastuzumabs rapporterede halveringstid er variabel. Stoffet kan forblive i kredsløbet i op til 7 måneder. Læger skal derfor undgå antracyclin-baseret behandling i op til 7 måneder efter seponering af trastuzumab, hvor dette er muligt. Hvis der bruges antracycliner før dette tidspunkt, anbefales nøje overvågning af hjertefunktion.
Hvis der udvikles symptomatisk hjertesvigt under behandlingen med trastuzumab efter epirubicin-behandling, bør det behandles med standardmedicin til dette formål.

<u>Hæmatologisk toksicitet</u>
Som andre cytotoksiske stoffer kan epirubicin medføre myelosuppression. Hæmatologiske profiler skal vurderes før og under hver cyklus med epirubicinbehandling, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer (WBC). Dosisafhængig, reversibel leukopeni og/eller granulocytopeni (neutropeni) er de dominerende manifestationer af hæmatologisk toksicitet ved epirubicin og de mest almindelige akutte dosisbegrænsende toksiciteter for

dette lægemiddel. Leukopeni og neutropeni er generelt sværere med høje dosisregimener, hvor nadir i de fleste tilfælde nås mellem dag 10 og 14 efter administration af lægemidlet; dette er sædvanligvis forbigående, og tælling af hvide blodlegemer/neutrofile granulocytter er i de fleste tilfælde vendt tilbage til normalværdierne på dag 21. Der kan også opstå trombocytopeni og anæmi. Kliniske følger af svær myelosuppression omfatter feber, infektion, sepsis/septikæmi, septisk shock, hæmoragi, vævshypoksi eller død.

Sekundær leukæmi
Sekundær leukæmi med eller uden en præleukæmisk fase er blevet indberettet hos patienter, der behandles med antracycliner, herunder epirubicin. Sekundær leukæmi er mere almindelig, når disse lægemidler gives i kombination med dna-skadende antineoplastiske stoffer, i kombination med strålebehandling, når patienter har fået kraftig forbehandling med cytotoksiske lægemidler, eller når antracyclindoserne er blevet eskaleret. Disse leukæmiformer kan have en latensperiode på 1 til 3 år (se pkt. 5.1).

Mave-tarm-kanal
Epirubicin har emetogen virkning. Der optræder generelt mucositis/stomatitis tidligt efter administration af lægemidlet, som i svære tilfælde kan progrediere over ganske få dage til sårdannelse i slimhinder. De fleste patienter kommer sig efter denne uønskede hændelse og er raske i den tredje uge af behandlingen.

Leverfunktion
Elimination af epirubicin sker hovedsagelig gennem lever og galdeveje. Serumniveauerne af total bilirubin og ASAT skal vurderes før og under behandlingen med epirubicin. Patienter med forhøjet bilirubin eller ASAT kan opleve langsommere lægemiddelclearance med forhøjelse af den samlede toksicitet. Der anbefales lavere doser hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Patienter med svært nedsat leverfunktion bør ikke få epirubicin (se pkt. 4.3).

Nyrefunktion
Serumkreatinin bør vurderes før og under behandlingen. Dosisjustering er nødvendig hos patienter med serumkreatinin > 5 mg/dl (se pkt. 4.2).

Virkning på injektionsstedet
Flebosklerose kan opstå som følge af en injektion i et lille blodkar eller ved gentagne injektioner i samme vene. Risikoen for flebitis/tromboflebitis på injektionsstedet kan minimeres, hvis de anbefalede administrationsprocedurer følges (se pkt. 4.2).

Ekstravasation
Ekstravasation af epirubicin under intravenøs injektion kan medføre lokale smerter, svære vævsskader (blæredannelse, svær cellulitis) og nekrose. Hvis der opstår tegn eller symptomer på ekstravasation under intravenøs administration af epirubicin, skal infusionen af lægemidlet standses med det samme. Bivirkningerne ved ekstravasation af antracycliner kan undgås eller reduceres ved umiddelbar anvendelse af en specifik behandling, f.eks. dexrazoxan (se venligst de relevante produktinformationer). Patientens smerter kan lindres ved afkøling af det pågældende område, ved at holde det køligt, og brug af hyaluronsyre og DMSO. Patienten skal monitoreres nøje i den efterfølgende periode, da der kan opstå nekrose efter flere uger. Hvis der opstår ekstravasation, skal en plastikkirurg konsulteres med henblik på eventuel ekscision.

Andet

Som med andre cytotoksiske stoffer er der ved anvendelse af epirubicin samtidig indberettet tromboflebitis og tromboemboliske fænomener, herunder lungeemboli (i nogle tilfælde med fatalt udfald).

Tumor-lysissyndrom
Epirubicin kan medføre hyperurikæmi på grund af den omfattende purine katabolisme, der ledsager hurtig lysis af neoplastiske celler (tumor-lysissyndrom), der induceres af lægemidlet. Urinsyreniveauer, kalium-, kalciumfosfat- og kreatininindhold i blodet skal vurderes efter indledende behandling. Hydrering, urinalkalisering og profylakse med allopurinol for at forhindre hyperurikæmi kan minimere potentielle komplikationer med tumor-lysissyndrom.

Immunsupprimerende virkning/øget følsomhed over for infektioner
Vaccination med en levende vaccine bør undgås hos patienter med svækket immunforsvar på grund af kemoterapi, herunder epirubicin, da det kan medføre alvorlige eller fatale infektioner (se pkt. 4.5). Dette gælder også i 6 måneder efter seponering af kemoterapi. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres til patienter, der får epirubin. Respons over for sådanne vacciner kan imidlertid være reduceret. Kontakt med personer, der for nylig er vaccineret mod polio, bør undgås.

Det reproduktive system
Epirubicin kan medføre genotoksicitet. Mænd og kvinder, der får behandling med epirubicin, skal vælge passende præventionsmidler. Patienter, der ønsker at få børn efter behandlingsafslutning, skal rådes til at få genetisk rådgivning, hvis det er relevant, og den er tilgængelig (se pkt. 4.6).

Natrium
Dette lægemiddel indeholder 0,154 mmol (eller 3,54 mg) natrium pr. ml injektionsvæske, opløsning, som patienter på en natriumfattig diæt skal tage hensyn til. De forskellige pakningsstørrelser med Epirubicin ”medac”indeholder følgende mængder natrium:

5 ml hætteglas:	Denne pakningstørrelse indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.
10 ml hætteglas:	Denne pakningstørrelse indeholder 35,42 mg natrium, svarende til 1,77% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.
25 ml hætteglas:	Denne pakningstørrelse indeholder 88,55 mg natrium, svarende til 4,43% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.
50 ml hætteglas:	Denne pakningstørrelse indeholder 177,1 mg natrium, svarende til 8,86% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.
100 ml hætteglas:	Denne pakningstørrelse indeholder 354,21 mg natrium, svarende til 17,71% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Yderligere advarsler og forsigtighedsregler vedrørende andre administrationsveje

Intravesikal administrationsvej
Administration af epirubicin kan medføre symptomer på kemisk cystitis (såsom dysuri, polyuri, nykturi, stranguri, hæmaturi, ubehag i blæren, nekrose i blærevæggen) og

forsnævret blære.Der kræves særlig opmærksomhed ved kateteriseringsproblemer (f.eks. ureterobstruktion på grund af omfattende intravesikale tumorer).
Hvis der er urinrefluks fra blæren til nyrebækkenet (vesikorenal refluks), er regelmæssig overvågning af nyrefunktionen nødvendig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Epirubicin anvendes hovedsagelig i kombination med andre cytotoksiske lægemidler. Der kan optræde additiv toksicitet, for så vidt angår virkningen på knoglemarv/hæmatologisk virkning og virkning på mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.4).

Den potentielle risiko for kardiotoksicitet kan øges hos patienter, der har fået samtidige kardiotoksiske stoffer (f.eks. 5-fluorouracil, cyclofosfamid, cisplatin, taxaner) eller samtidig (eller tidligere) strålebehandling i området ved mediastinum. Anvendelsen af epirubicin i kombinationskemoterapi sammen med andre potentielt kardiotoksiske lægemidler samt samtidig anvendelse af andre kardioaktive stoffer (f.eks. kalciumantagonister) kræver monitorering af hjertefunktionen gennem hele behandlingen.

Epirubicin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. Ændringer i leverfunktion forårsaget af samtidige behandlinger kan påvirke metabolismen, farmakokinetikken, den terapeutiske virkning og/eller toksiciteten af epirubicin (se pkt. 4.4).

Antracycliner, herunder epirubicin, bør ikke administreres i kombination med andre kardiotoksiske stoffer, medmindre patientens hjertefunktion overvåges nøje. Patienter, der får antracycliner efter seponering af behandling med andre kardiotoksiske stoffer, særligt stoffer med lange halveringstider såsom trastuzumab, kan også have øget risiko for at udvikle kardiotoksicitet. Trastuzumabs rapporterede halveringstid er variabel. Stoffet kan forblive i kredsløbet i op til 7 måneder. Læger skal derfor undgå antracyclin-baseret behandling i op til 7 måneder efter seponering af trastuzumab, hvor dette er muligt. Hvis der bruges antracycliner før dette tidspunkt, anbefales nøje overvågning af hjertefunktion.

Vaccination med levende vaccine bør undgås hos patienter, der får epirubicin. Dette gælder også i 6 måneder efter seponering af kemoterapi. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan indgives; responset over for disse vacciner kan dog være nedsat. Under behandling med epirubicin bør patienterne også undgå kontakt med personer, som for nylig er vaccineret mod polio.

Cimetidin øgede epirubicin AUC med 50 % og skal seponeres under behandlingen med epirubicin.

Hvis der gives paclitaxel før epirubicin, kan dette forårsage øgede plasmakoncentrationer af uændret epirubicin og dets metabolitter, dog er disse metabolitter hverken toksiske eller aktive. Samtidig indgift af paclitaxel eller docetaxel påvirkede ikke farmakokinetikken af epirubicin, når epirubicin blev administreret før taxan.
Denne kombination kan anvendes, hvis der anvendes forskudt indgift af de to stoffer. Infusion af epirubicin og paclitaxel skal derfor foretages med et interval på mindst 24 timers mellem de 2 stoffer.

I en undersøgelse fandt man, at docetaxel kan øge plasmakoncentrationen af epirubicinmetabolitter, når det administreres umiddelbart efter epirubicin.

Verapamil (racemat) kan ændre de farmakokinetiske egenskaber for epirubicin. Dexverapamil (R-enantiomer) kan muligvis øge dets knoglemarvshæmmende virkninger.

Kinin kan accelerere den indledende distribution af epirubicin fra blodet ind i vævet og kan have indflydelse på de røde blodlegemers partitionering af epirubicin.

Samtidig administration af interferon α_{2b} kan forårsage en reduktion af både den endelige halveringstid og den totale clearance af epirubicin.

Man skal være opmærksom på muligheden for en markant forstyrrelse af hæmopoiese, når patienter tidligere er blevet behandlet med lægemidler, der påvirker knoglemarven (dvs. cytostatiske stoffer, sulfonamider, chloramfenicol, diphenylhydantoin, amidopyrin-derivater, antiretrovirale stoffer).

Der kan forekomme øget myelosuppression hos patienter, der får kombinationsbehandling med antracyclin og dexrazoxan.

Lægemidler, som forsinker ekskretionen af urinsyre (f.eks. sulfonamider, visse diuretika), kan føre til øget hyperurikæmi ved samtidig brug med epirubicin.

Epirubicin binder sig til heparin. Udfældning og tab af effekt for begge stoffer kan forekomme.

4.6 Graviditet og amning

Der er ingen eller utilstækkelige data fra anvendelse af epirubicin til gravide kvinder. Ligesom de fleste andre midler mod cancer har epirubicin udvist mutagen og carcinogen effekt hos dyr (se pkt. 5.3). Data fra dyreforsøg tyder på, at epirubicin kan forårsage fosterskader ved administration til gravide kvinder.

Graviditet

Undgå anvendelse af epirubicin i 1. trimester. De foreliggende data fra mennesker hverken påviser eller udelukker alvorlige fødselsdefekter eller spontan abort i tilknytning til anvendelse af epirubicin i 2. og 3. trimester.

Kvinder skal have fuldstændige oplysninger om risikoen for fostret, og muligheden for genetisk rådgivning skal overvejes, hvis de bliver gravide under behandling med epirubicin. Ved kemoterapi mod cancer bør epirubicin ikke bruges til gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, som kan blive gravide, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer risikoen for fostret.
Der har været sporadiske rapporter om forbigående ventrikulær hypokinesi hos fosteret og/eller den nyfødte, forbigående stigning i hjerteenzymer og fosterdød som følge af formodet antracyclin-induceret kardiotoksicitet efter eksponering for epirubicin *in utero* i 2. og/eller 3. trimester (se pkt. 4.4). Fosteret og/eller den nyfødte skal monitoreres tæt for kardiotoksicitet, og der skal udføres test i overensstemmelse med behandlingsstandardens sædvanlige retningslinjer.

Amning

Hos rotter har det vist sig, at epirubicin udskilles i mælken. Det er ukendt, om epirubicin udskilles i human mælk. Da mange lægemidler, herunder andre antracycliner, udskilles i human mælk, og da diende børn har risiko for at få alvorlige bivirkninger i forbindelse med epirubicin, bør amning ophøre før indtagelse af dette lægemiddel.

Epirubicin ”medac” er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Kvinder skal rådes til ikke at amme i mindst 7 dage efter den sidste dosis.

Fertilitet
Der er ingen entydige oplysninger om, hvorvidt epirubicin har en negativ indvirkning på fertiliteten hos mennesker eller har teratogene virkninger. Epirubicin kan inducere kromosomskader i humane spermatozoer. Mandlige patienter, der behandles med epirubicin, bør søge rådgivning med hensyn til opbevaring af sæd fra før behandlingen på grund af muligheden for sterilitet som følge af behandling med epirubicin. Både mænd og kvinder, der får epirubicin, skal informeres om den potentielle fare for bivirkninger hos afkommet og på reproduktionen.
Epirubicin kan forårsage amenorré eller for tidlig overgangsalder hos præmenopausale kvinder.

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos mænd og kvinder
Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at graviditet skal undgås under behandlingen, og at der skal anvendes sikker kontraception i mindst 7 måneder efter den sidste dosis. Mænd, der behandles med epirubicin, skal informeres om, at der skal anvendes sikker kontraception under behandlingen og i mindst 4 måneder efter behandlingen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Epirubicins virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner er ikke blevet systematisk undersøgt.

Epirubicin kan forårsage episoder med kvalme og opkastning, hvilket midlertidigt kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabel

De følgende bivirkninger er observeret og indberettet under behandling med epirubicin med følgende hyppigheder:

Flere end 10 % af de behandlede patienter kan forvente at udvikle bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er myelosuppression, bivirkninger i mave-tarm-kanalen, anoreksi, alopeci, infektioner.

Systemorganklasse	**Meget almindelig (≥ 1/10)**	**Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)**	**Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)**	**Meget sjælden (< 1/10 000)**	**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion, konjunktivitis	Bakteriel cystitis§	Sepsis*, pneumoni*			Septisk shock, cellulitis
Benigne, maligne og uspecificere-de tumorer (inkl. cyster og polypper)			Akut lymfocytisk leukæmi, akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.4)			

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Meget sjælden (< 1/10 000)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Blod og lymfesystem	Myelosuppres-sion (leukopeni, granulocyto-peni og neutropeni, anæmi og febril neutro-peni, trombo-cytopeni)					
Immunsyste-met				Anafylaktisk reaktion*, herunder hududslæt, pruritus, feber og kulderystelser, allergiske reaktioner efter intravesikal administration, overfølsomhed		Anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring		Tab af appetit, dehydrering *		Hyperurikæmi* (se pkt. 4.4)		
Nervesystemet				Svimmelhed		Hovedpine
Øjne	Keratitis					
Hjerte		Ventrikulær takykardi, AV-blok, grenblok, bradykardi, (se pkt. 4.4), kongestivt hjertesvigt (dyspnø, ødem, hepa-tomegali, ascites, lungeødem, pleuraeffu-sion, ekstra-systoler)		Kardiotoksicitet (f.eks. ekg-anomalier, arytmier, kardiomyopati)		
Vaskulære sygdomme	Hedeture, flebitis*	Hæmoragi*, rødme*	Embolisme, arteriel embolisme*, tromboflebitis *			Shock*, flebosklerose, tromboembolisme
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeemboli*			Hypoksi som følge af myelosuppres-sion
Mave-tarm-	Mucositis,	Øsofagitis,				Bukkal

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Meget sjælden (< 1/10 000)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
kanalen	stomatitis, opkastning, diarré, kvalme, som kan resultere i tab af appetit og abdominale smerter	gastrointestinale smerter*, abdominale smerter, gastrointestinal erosion*, gastrointestinal blødning*, gastrointestinalt ulcus*, erosion af orale slimhinder, orale smerter, brændende fornemmelse i mucosa				pigmentering*
Hud og subkutane væv	Alopeci, hudtoksicitet	Udslæt, pruritus, hyperpigmentering i negle*, hudlidelser, hyperpigmentering i hud*, lokal vævstoksicitet	Urticaria*, erytem*			Fotosensibilitet*
Nyrer og urinveje	Chromaturi* (rødfarvning af urinen i 1 til 2 dage efter administration)	Dysuri§, hæmaturi§, pollakisuri§				
Det reproduktive system og mammae	Amenorré			Azoospermi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ubehag, pyreksi*	Kulderystelser*, erytem på infusionssted	Asteni			Lokale smerter, paravenøs injektion kan medføre bløddelsnekrose
Undersøgelser	Ændringer i niveauer af transaminaser	Asymptomatisk reduktion i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)				

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Meget sjælden (< 1/10 000)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer	Kemisk cystitis, sommetider hæmoragisk, er observeret efter intravesikal administration (se pkt. 4.4).					Overfølsomhed på bestrålet hud (radiation recall reaction)

§Efter intravesikal administration
*Lægemiddelbivirkning påvist efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)
Sekundær akut myeloid leukæmi med eller uden præleukæmisk fase hos patienter, der behandles med epirubicin i kombination med DNA-skadende antineoplastiske stoffer. Disse former for leukæmi har en kort latenstid (1-3 år).

Blod- og lymfesystem
Høje doser af epirubicin er på sikker måde blevet administreret til et stort antal ubehandlede patienter med diverse solide tumorer og har forårsaget bivirkninger, som ikke var anderledes end de bivirkninger, der ses ved konventionelle doser med undtagelse af reversibel svær neutropeni (< 500 neutrofiler/mm³ i < 7 dage), som forekom hos størstedelen af patienterne. Kun få patienter havde behov for indlæggelse og understøttende behandling af alvorlige infektiøse komplikationer ved høje doser.

Hud og subkutane væv
Alopeci, almindeligvis reversibel, forekommer i 60-90 % af de behandlede tilfælde; det ledsages af mangel på skægvækst hos mænd.

Almene symptomer og reaktioner påadministrationsstedet
Mucositis kan vise sig 5-10 dage efter start af behandlingen og omfatter almindeligvis stomatitis med steder med smertefulde erosioner, ulceration og blødning, hovedsageligt langs siden af tungen og slimhinden under tungen.
Lokale smerter og vævsnekrose (efter utilsigtet paravenøs injektion) kan forekomme.

Intravesikal administration:
Da kun en lille mængde af det aktive stof genabsorberes efter intravesikal inddrypning, er svære systemiske bivirkninger samt overfølsomhedsreaktioner sjældne. Almindeligt indberettede reaktioner er lokale reaktioner såsom brændende fornemmelse og hyppig vandladning (pollakisuri). Lejlighedsvis bakteriel eller kemisk cystitis er blevet indberettet (se pkt. 4.4). Disse bivirkninger er i de fleste tilfælde reversible.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodedebivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Akut overdosis af epirubicin resulterer i svær myelosuppression (inden for 10-14 dage; hovedsagelig leukopeni og trombocytopeni), gastrointestinale toksiske virkninger (hovedsagelig mucositis) og akutte kardiale komplikationer (inden for 24 timer). Latent hjertesvigt er observeret med antracycliner flere måneder til år efter behandlingsafslutning (se pkt. 4.4).

Behandling
Hvis der forekommer forgiftningssymptomer, skal administration af epirubicin stoppes omgående, og symptombehandling initieres. En kardiolog skal konsulteres i tilfælde af involvering af hjertet. I tilfælde af udtalt myelosuppression bør substitution af de manglende blodkomponenter og overførsel af patienten til et sterilt rum overvejes. Epirubicin kan ikke fjernes effektivt med dialyse *in vivo*. En specifik antidot er ikke kendt**.** Patienterne skal monitoreres omhyggeligt.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytostatikum.
ATC-kode: L 01 DB 03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Epirubicin er et cytotoksisk aktivt antibiotikum af antracyclingruppen.

Virkningsmekanisme
Virkningsmekanismen for epirubicin er relateret til dets evne til at binde sig til DNA. Undersøgelser af cellekulturer har vist hurtig penetrering af celler, lokalisering i cellekernen og hæmning af nukleinsyresyntesen og -mitosen.

Epirubicin har vist sig at være aktivt i et bredt spektrum af eksperimentelle tumorer, inkl. L1210 og P388 leukæmi, sarcom SA180 (solide og ascitesformer), B16melanom, brystcarcinom, Lewis lungecarcinom og coloncarcinom 38.
Det har også udvist aktivitet i humane tumorer, der er transplanteret ind i atymiske nøgne mus (melanom, bryst-, lunge-, prostata- og ovariecarcinomer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
I farmakokinetiske undersøgelser af patienter med carcinoma in situ i blæren er epirubicinniveauer i plasma efter intravesikal instillation typisk lave (< 10 ng/ml). Signifikant systemisk resorption kan derfor ikke antages at finde sted. Hos patienter med læsioner i blæreslimhinden (f.eks. pga. tumor, cystitis, operationer) kan der forventes en højere resorptionsrate.

Fordeling
Hos patienter med normal lever- og nyrefunktion følger plasmaniveauer efter intravenøs injektion på 60-150 mg/m² af lægemidlet et tre-eksponentielt reduktionsmønster med en meget hurtig første fase og en langsom slutfase med en gennemsnitlig halveringstid på ca.40 timer. Disse doser ligger inden for grænserne for farmakokinetisk linearitet både med hensyn til plasmaclearance-værdier og metabolisk rute. Epirubicin udskilles hovedsageligt gennem leveren; høje clearanceværdier i plasma (0,9 l/min) betyder, at denne langsomme udskillelse skyldes omfattende fordeling i vævet.

Biotransformation
De vigtigste metabolitter er identificeret som epirubicinol (13-OH epirubicin) og glucuronider af epirubicin og epirubicinol.
4'–O-glucuronideringen adskiller epirubicin fra doxorubicin og kan muligvis forklare den hurtigere udskillelse af epirubicin og dets reducerede toksicitet.
Plasmaniveauer af hovedmetabolitten, 13-OH derivatet (epirubicinol), er konsistent lavere og praktisk talt parallelle med niveauerne i det uændrede aktive stof.

Elimination
Den væsentligste udskillelsesvej er via galden. Ca.40 % af den administrerede dosis findes i galden i løbet af 72 timer. Det aktive stof passerer ikke blodhjernebarrieren.
Urinudskillelse står for ca.9-10% af den administrerede dosis i løbet af 48 timer.

Linearitet/non-linearitet
Mellem 60 og 120 mg/m² er der omfattende lineær farmakokinetik, 150 mg/m² er ved margen af dosislineraritet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Efter gentagen dosering med epirubicin var målorganerne i rotter, kaniner og hunde det hæmolymfopoietiske system, mavetarmkanalen, nyrer, lever og forplantningsorganer. Epirubicin var også kardiotoksisk hos rotter, kaniner og hunde.

Epirubicin var ligesom andre antracycliner mutagent, genotoksisk og carcinogent hos rotter. Embryotoksicitet blev set hos rotter ved klinisk relevante doser.
Der sås ikke deformiteter hos rotter eller kaniner, men ligesom andre antracycliner og cytotoksiske aktive stoffer skal epirubicin betragtes som potentielt teratogent.

En undersøgelse af lokal tolerans hos rotter og mus viste, at ekstravasation af epirubicin forårsager vævsnekrose.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Længere tids kontakt mellem lægemidlet og en alkalisk pH-opløsning (inkl. natriumbikarbonatopløsninger) skal undgås. Det vil resultere i hydrolyse (nedbrydning) af det aktive stof. Kun de opløsninger til fortynding, som er nævnt i pkt. 6.3, må bruges.

Der er rapporteret fysisk uforligelighed mellem lægemidlet og heparin.
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2,5 år

I brug
Epirubicin ”medac” kan fortyndes yderligere under aseptiske forhold med glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning og administreres som intravenøs infusion. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er dokumenteret i 48 timer ved 25 ºC i fravær af lys.
Set fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet imidlertid bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstiden under brug og forholdene inden brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være over 24 timer ved 2-8ºC, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
Opbevar hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Klare hætteglas type I med fluorpolymerbelagte chlorbutylgummipropper, der indeholder 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml eller 100 ml opløsning af epirubicinhydrochlorid 2 mg/ml.
Pakningsstørrelse: 1 stk. hætteglas.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Epirubicin ”medac” kan fortyndes yderligere med glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning og administreres som intravenøs infusion.
Oplysning om infusionsopløsningernes stabilitet står i pkt. 6.3.

Injektionsvæsken indeholder ikke konserveringsmiddel, og eventuel ubrugt rest i hætteglasset skal omgående bortskaffes iht. gældende regler.

Retningslinjer for sikker håndtering og bortskaffelse af antineoplastiske stoffer

1. Hvis der skal tilberedes en infusionsopløsning, skal dette gøres af uddannet personale under aseptiske forhold.
2. Forberedelse af en infusionsopløsning skal foretages i et særligt aseptisk område.
3. Der skal bruges engangshandsker, beskyttelsesbriller, kittel og maske, der yder tilstrækkelig beskyttelse.
4. Der skal tages forholdsregler, så lægemidlet ikke ved et uheld kommer i kontakt med øjnene. Hvis lægemidlet kommer i øjnene, skylles øjnene straks med rigeligt vand og/eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning og en læge kontaktes.
5. Kommer stoffet på huden, vaskes det pågældende sted grundigt med vand og sæbe eller med natriumbikarbonatopløsning. Huden må ikke skures med en børste. Vask altid hænderne, når handskerne er taget af.
6. Spildt lægemiddel og lækager skal behandles med fortyndet natriumhypochloritopløsning (1 % aktivt klor), helst ved at lægge det i blød, og dernæst med vand. Alle rengøringsmidler skal bortskaffes som anvist nedenfor.
7. Gravide medarbejdere bør ikke foretage tilberedning af cytotostatika.
8. Der skal tages hensigtsmæssige forholdsregler og udvises omhu ved bortskaffelse af artikler (injektionssprøjter, kanyler osv.), der anvendes til at rekonstituere og/eller fortynde cytostatika. Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Tlf.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

40180

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

25. januar 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Marts 2023