

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epirubicin medac 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 2 mg epirubicinhydroklorid.

Ett hetteglass på 5 ml/10 ml/25 ml/50 ml/100 ml inneholder 10 mg/20 mg/50 mg/100 mg/200 mg epirubicinhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

En klar, rød oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epirubicin brukes i behandlingen av en rekke neoplastiske tilstander som inkluderer:

- Karsinom i brystet
- Framskreden ovariekreft
- Magekreft
- Småcellet lungekreft

Når epirubicin administreres intravesikalt, har den vist seg å være til nytte i behandlingen av:

- Papillær T-cellekarsinom i blæren
- Karsinom *in-situ* i blæren
- Intravesikal profylakse mot residiv overflatisk blærekarsinom etter transuretral reseksjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For å unngå kardial toksisitet, bør en total kumulativ dose på 900 – 1000 mg/m² epirubicinhydroklorid ikke overstiges (se pkt. 4.4).

Konvensjonell dose

Når epirubicinhydroklorid benyttes som monoterapi er anbefalt dose hos voksne 60–90 mg/m² kroppsoverflateareal. Epirubicinhydroklorid skal injiseres intravenøst over 3–5 minutter. Dosen bør gjentas med 21 dagers mellomrom, avhengig av pasientens hematologiske status og beinmargsfunksjon.

Dersom det oppstår tegn på toksisitet, inkludert alvorlig nøytropeni/nøytropenisk feber og trombocytopeni (som kan vedvare ved dag 21), kan det bli nødvendig med dosejustering eller utsettelse av påfølgende dose.

Høy dose

Epirubicin som monoterapi til høydosebehandling av lungekreft skal gis i henhold til følgende regimer:

- Småcellet lungekreft (tidligere ubehandlet): 120 mg/m² epirubicinhydroklorid på dag 1, hver 3. uke.

Til høydosebehandling kan epirubicin gis som intravenøs bolus over 3–5 minutter eller som infusjon av inntil 30 minutters varighet.

Brystkreft

I adjuvansbehandling av tidlige brystkreftpasienter med positive lymfeknuter anbefales intravenøse doser med epirubicinhydroklorid som varierer fra 100 mg/m² (som en enkel dose på dag 1) til 120 mg/m² (i to delte doser på dag 1 og 8) hver 3.–4. uke, i kombinasjon med intravenøs cyclofosamid og 5-fluorouracil og oral tamoxifen.

Lavere doser (60–75 mg/m² til konvensjonell behandling og 105–120 mg/m² til høydosebehandling) anbefales til pasienter der beinmargsfunksjonen har blitt svekket av tidligere kjemoterapi eller strålebehandling, av alder, eller neoplastisk beinmargsinfiltrasjon. Total dose per syklus kan deles over 2–3 påfølgende dager.

Følgende doser epirubicinhydroklorid brukes vanlig i monoterapi og kombinasjonskjemoterapi for forskjellige andre tumorer, som vist:

| Kreftindikasjon | Epirubicinhydroklorid-dose (mg/m ²) ^a | |
|-------------------------|---|--------------------|
| | Monoterapi | Kombinasjonsterapi |
| Fremskredet ovariekreft | 60– 90 | 50–100 |
| Magekreft | 60– 90 | 50 |
| Småcellet lungekreft | 120 | 120 |
| Blærekreft | Intravesikal administrasjon av 50 mg/50 ml eller 80 mg/50 ml (karsinom <i>in-situ</i>) Profylakse: 50 mg/50 ml ukentlig i 4 uker, deretter månedlig i 11 måneder | |

^a Doser gitt generelt på dag 1 eller dag 1, 2 og 3 med 21 dagers mellomrom

Kombinasjonsterapi

Dersom epirubicinhydroklorid benyttes i kombinasjon med andre cytotoksiske midler, må dosen reduseres deretter. Vanlig brukte doser vises i tabellen ovenfor.

Nedsatt leverfunksjon

Hovedveien for eliminasjon av epirubicin er det hepatobiliære systemet. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon bør dosereduksjon baseres på serumbilirubinnivå som følger:

| <u>Serumbilirubin</u> | <u>SGOT</u> | <u>Dosereduksjon</u> |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1,4–3 mg/100 ml | | 50 % |
| >3 mg/100 ml | >4 ganger øvre normalgrense | 75 % |

Nedsatt nyrefunksjon

Moderat nedsatt nyrefunksjon synes ikke å kreve en dosereduksjon tatt i betraktning den begrensede mengde epirubicin som utskilles denne veien. Dosejustering kan imidlertid bli nødvendig hos pasienter med serumkreatinin >5 mg/dl.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av epirubicin hos barn har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Epirubicin er kun til intravenøs eller intravesikal bruk.

Intravenøs administrasjon

Det er tilrådelig å administrere epirubicin via tubene i en frittrennende intravenøs infusjon av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) etter at det er kontrollert at nålen er riktig plassert i åren. Utvis forsiktighet for å unngå ekstravasasjon (se pkt. 4.4). I tilfelle ekstravasasjon må administrasjonen stanses umiddelbart.

Intravesikal administrasjon

Epirubicin kan gis ved intravesikal administrasjon til behandling av overflatisk blærekreft og karsinom *in-situ*. Epirubicin bør ikke gis intravesikalt til behandling av invasive tumorer som har trenget seg gjennom blæreveggen. Systemisk behandling eller kirurgi er mer hensiktsmessig i slike situasjoner (se pkt. 4.3). Epirubicin har også med hell blitt brukt intravesikalt som profylaktisk middel etter transuretral reseksjon av overflatiske tumorer for å hindre tilbakevending.

Til behandling av overflatisk blærekreft anbefales følgende regimer, ved hjelp av fortyningstabellen nedenfor:

8 ukentlige instillasjoner på 50 mg/50 ml (fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller vann til injeksjonsvæsker).

Dersom det observeres lokal toksisitet: Det tilrådes en dosereduksjon til 30 mg/50 ml.

Karsinom *in-situ*: Inntil 80 mg/50 ml (avhengig av pasientens individuelle tolerabilitet).

Til profylakse: 4 ukentlige administrasjoner på 50 mg/50 ml etterfulgt av 11 månedlige instillasjoner ved samme dose.

Fortyningstabell for oppløsninger til blæreinstillasjon

| Nødvendig dose epirubicinhydroklorid | Volum av 2 mg/ ml epirubicinhydroklorid injeksjon | Volum av diluentvann til injeksjonsvæsker eller 0,9 % steril salin | Totalt volum til blæreinstillasjon |
|--------------------------------------|---|--|------------------------------------|
| 30 mg | 15 ml | 35 ml | 50 ml |
| 50 mg | 25 ml | 25 ml | 50 ml |
| 80 mg | 40 ml | 10 ml | 50 ml |

Oppløsningen skal beholdes intravesikalt i 1– 2 timer. For å unngå utilsiktet fortykning med urin, må pasienten instrueres om ikke å drikke væske i 12 timer før instillasjonen. I løpet av instillasjonen må pasienten roteres av og til og må bes om å tømme blæren etter at instillasjonen er avsluttet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre antrasykliner eller antracenedioner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

Intravenøs bruk

- vedvarende myelosuppresjon
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- alvorlig hjertesvikt
- nylig hjerteinfarkt
- alvorlig arytmi
- tidligere behandlinger med maksimale kumulative doser av epirubicin og/eller andre antrasykliner og antracenedioner (se pkt. 4.4)
- pasienter med akutt systemisk infeksjon
- ustabil angina pectoris
- kardiomyopati
- akutte inflammatoriske hjertesykdommer
- alvorlig betennelse i slimhinnene i munnen og/eller mage-tarm-kanalen

Intravesikal bruk

- urinveisinfeksjoner
- invasive tumorer som trenger gjennom blæren
- kateteriseringsproblemer
- blærebetennelse
- hematuri
- forsnevret blære
- store mengder rest urin

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Epirubicin skal bare administreres under oppsyn av kvalifisert lege som har erfaring i bruken av cytotoksisk terapi.

Pasienter skal komme seg tilstrekkelig fra akutt giftighet (for eksempel stomatitt, mukositt, nøytropeni, trombocytopeni og generelle infeksjoner) fra tidligere kreftbehandling før de begynner behandling med epirubicin.

Selv om behandling med høye doser av epirubicinhydroklorid (f.eks. ≥ 90 mg/m² hver 3. til 4. uker) forårsaker bivirkninger som generelt ikke er annerledes enn de som ses ved standarddosser (< 90 mg/m² hver 3. til 4. uker), kan alvorlighetsgraden av nøytropeni og stomatitt/mukositt økes. Behandling med høye doser av epirubicinhydroklorid krever spesiell oppfølging for mulige kliniske komplikasjoner pga. omfattende myelosuppresjon.

Hjertefunksjon

Kardiotoksitet er en fare ved behandling med antrasykliner som kan vise seg ved tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. forsinkede) bivirkninger.

Tidlige (dvs. akutte) bivirkninger

Tidlig kardiotoksitet av epirubicin består hovedsakelig av sinustakykardi og/eller abnormaliteter ved elektrokardiogram (EKG), for eksempel ikke-spesifikke ST-T bølgeendringer. Takyarytmi, inkludert premature ventrikulære sammentrekninger, ventrikkeltakykardi og bradykardi, i tillegg til atrioventrikulær og greinblokk, har også blitt rapportert. Disse bivirkningene forutser vanligvis ikke påfølgende utvikling av forsinket kardiotoksitet, er sjelden av klinisk betydning og er generelt forbigående, reversible og ikke grunnlag for seponering av behandling med epirubicin.

Sene (dvs. forsinkede) bivirkninger

Forsinket kardiotoxiskitet utvikles vanligvis sent i behandlingsforløpet med epirubicin eller i løpet av 2 til 3 måneder etter at behandlingen ble avsluttet, men senere bivirkninger (flere måneder til år etter at behandlingen ble fullført) har også blitt rapportert. Forsinket kardiomyopati vises ved redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt (CHF) for eksempel dyspné, pulmonal ødem, perifere ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleural effusjon og galopptrytme. Livstruende CHF er den mest alvorlige formen for antrasyklinindusert kardiomyopati og representerer kumulativ dosebegrensende toksisitet for legemidlet. Risikoen for å utvikle CHF øker raskt med økende totale kumulative doser av epirubicinhydroklorid over 900 mg/m². En kumulativ dose på 900 – 1000 mg/m² må bare overskrides med den ytterste forsiktighet (se pkt. 5.1).

Overvåkning av hjertefunksjon

Hjertefunksjonen må vurderes før pasienter gjennomgår behandling med epirubicin og må overvåkes gjennom behandlingen for å minimere faren for alvorlig nedsatt hjertefunksjon. Risikoen kan reduseres ved regelmessig overvåking av LVEF under behandlingen med rask seponering av epirubicin ved første tegn på nedsatt funksjon. Forskriftsmessig, kvantitativ metode for gjentatt vurdering av kardial funksjon (evaluering av LVEF) inkluderer multi-gated radionuklidangiografi (MUGA) eller ekkokardiografi (ECHO). En baseline kardial evaluering med et EKG og enten en MUGA-scanning eller ECHO anbefales, særlig hos pasienter med risikofaktorer for økt kardial toksisitet. Gjentatt MUGA- eller ECHO-bestemmelser av LVEF skal utføres, spesielt ved høyere, kumulative antrasyklindoser. Teknikken som benyttes til vurdering skal være den samme i oppfølgingen.

Gitt risikoen for kardiomyopati skal en kumulativ dose på 900 mg/m² epirubicinhydroklorid kun overstiges med ytterste forsiktighet.

Kardiomyopati induert av antrasykliner er forbundet med vedvarende reduksjon av QRS-spenning, forlengning ut over normale grenser av det systoliske intervallet (PEP) og en reduksjon av ejeksjonsfraksjonen (LVET). Endringer i elektrokardiogram (EKG) kan være indikative på antrasyklinindusert kardiomyopati, men EKG er ikke en sensitiv eller spesifikk metode for å følge antrasyklinrelatert kardiotoxiskitet.

Risikofaktorer for kardial toksisitet inkluderer aktiv eller sovende kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling av mediastinalt/perikardialt område, tidligere behandling med andre antrasykliner eller antracenedioner, samtidig bruk av andre legemidler med evnen til å hemme hjertets kontraktilitet eller kardiotoxiske legemidler (f.eks. trastuzumab) (se pkt. 4.5) med en økt risiko hos eldre personer.

Overvåking av hjertefunksjonen må være spesielt streng hos pasienter som får høye kumulative doser og som har risikofaktorer. Imidlertid kan kardiotoxiskitet med epirubicin oppstå ved lavere kumulative doser uansett om kardiiale risikofaktorer er til stede.

Det er sannsynlig at toksisiteten av epirubicin og andre antrasykliner eller antracenedioner er additiv.

Kardiotoxiskitet i kombinasjon med trastuzumab

Hjertesvikt («New York Heart Association» (NYHA) klasse II-IV) er observert hos pasienter som mottar behandling med trastuzumab alene eller i kombinasjon med antrasykliner som epirubicin. Dette kan være moderat til alvorlig og har vært forbundet med død. Trastuzumab og antrasykliner som epirubicin bør for tiden ikke brukes som kombinasjon, bortsett fra i et godt kontrollert klinisk studiemiljø med herteovervåkning. Pasienter som tidligere har mottatt antrasykliner har også en risiko for kardiotoxiskitet med behandling med trastuzumab, selv om risikoen er lavere enn ved samtidig bruk av trastuzumab og antrasykliner. Den rapporterte halveringstiden til trastuzumab er variabel. Stoffet kan forbli i sirkulasjonen i opptil 7 måneder. Derfor skal leger unngå antrasyklinbasert terapi i opptil 7 måneder etter avsluttet behandling med trastuzumab, når det er mulig. Hvis antrasykliner brukes før dette tidspunktet, anbefales nøye monitorering av hjertefunksjonen.

Hvis symptomatisk hjertesvikt utvikles i løpet av trastuzumab-behandling etter epirubicin-behandling, bør det behandles med legemidler som er vanlig å bruke for dette formålet.

Hematologisk toksisitet

Som med andre cytotoksiske midler kan epirubicin forårsake myelosuppresjon. Hematologiske profiler skal vurderes før og under hver syklus ved behandling med epirubicin, inkludert differensial telling av hvite blodceller. En doseavhengig, reversibel leukopeni og/eller granulocytopeni (nøytropeni) er det overveiende utslag av hematologisk toksisitet forårsaket av epirubicin og er den vanligste, akutte dosebegrensende toksisiteten ved dette legemidlet. Leukopeni og nøytropeni er generelt alvorligere med høydoseregimer, og når nadir i de fleste tilfeller mellom dag 10 og 14 etter administrering av legemidlet. Vanligvis er dette forbigående og antall hvite blodceller/nøytrofiler er i de fleste tilfeller normale igjen innen dag 21. Trombocytopeni og anemi kan også oppstå. Kliniske konsekvenser av alvorlig myelosuppresjon inkluderer feber, infeksjon, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødninger, vevshypoksi eller dødsfall.

Sekundær leukemi

Sekundær leukemi, med eller uten en preleukemisk fase, har blitt rapportert i pasienter som er behandlet med antrasykliner, inkludert epirubicin. Sekundær leukemi er vanligere når slike legemidler gis i kombinasjon med DNA-skadelige antineoplastiske midler, i kombinasjon med strålebehandling, hvis pasientene har blitt omfattende forbehandlet med cytotoksiske legemidler eller når dosene av antrasyklinene har blitt trappet opp. Disse leukemiene kan ha en 1 til 3 års latenstid (se pkt. 5.1).

Gastrointestinalt

Epirubicin er emetisk. Mukositt/stomatitt oppstår vanligvis tidlig etter administrasjon av legemidlet og kan, hvis alvorlig, utvikle seg til mukosale ulcerasjoner i løpet av få dager. De fleste pasienter kommer seg fra denne bivirkningen innen den tredje uken av behandlingen.

Leverfunksjon

Hovedveien for eliminasjon av epirubicin er det hepatobiliære systemet. Serumbilirubin- og ASAT-nivåer bør evalueres før og under behandling med epirubicin. Pasienter med økt bilirubin eller ASAT kan oppleve saktere clearance av legemidlet med en økning i generell toksisitet. Lavere doser er anbefalt for disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke få epirubicin (se pkt. 4.3).

Nyrefunksjon

Serumkreatin bør vurderes før og under behandling. Justering av dosen er nødvendig hos pasienter med serumkreatin > 5 mg/dl (se pkt. 4.2).

Påvirkning på injeksjonsstedet

Flebosklerose kan oppstå fra en injeksjon inn i et lite blodkar eller gjentatte injeksjoner i samme vene. Anbefalte administrasjonsprosedyrer kan minimere risikoen for flebitt/tromboflebitt på injeksjonsstedet (se pkt. 4.2).

Ekstravasasjon

Ekstravasasjon av epirubicin under intravenøs injeksjon kan produsere lokale smerter, alvorlige vevslesjoner (vesikler, alvorlig cellulitis) og nekrose. Dersom tegn eller symptomer på ekstravasasjon oppstår under intravenøs administrasjon av epirubicin, skal infusjon av legemidlet umiddelbart seponeres. Bivirkninger fra ekstravasasjon av antrasykliner kan forebygges eller reduseres med umiddelbar bruk av spesifikk behandling f.eks. deksrazoksan (se relevant merking for bruk). Pasientens smerter kan lettes ved å kjøle ned området og holde det kaldt, bruk av hyaluronsyre og DMSO. Pasienten bør bli nøye overvåket i løpet av den påfølgende tidsperioden, ettersom nekrose kan oppstå etter flere uker. Dersom ekstravasasjon oppstår bør en plastisk kirurg kontaktes for å vurdere en mulig eksisjon.

Annet

Som med andre cytotoksiske midler, har tromboflebitt og tromboemboliske fenomener, inkludert lungeemboli (i noen tilfeller dødelige), blitt tilfeldig rapportert ved bruk av epirubicin.

Tumorlysesyndrom

Epirubicin kan indusere hyperurikemi på grunn av den omfattende purin katabolisme som medfølger rask lysesering av neoplastiske celler (tumorlysesyndrom) induisert av legemidlet. Urinsyrenivåer i blodet, kalium, kalsiumfosfat og kreatinin bør evalueres etter initial behandling. Hydrering, urinalkalinisering og profylakse med allopurinol for å forhindre hyperurikemi kan minimere potensielle komplikasjoner ved tumorlysesyndrom.

Immunsuppressive effekter/økt mottakelighet for infeksjoner

Vaksinering med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som er immunkompromitterte av kjemoterapimidler, inkludert epirubicin, da det kan føre til alvorlige eller fatale infeksjoner (se pkt. 4.5). Dette gjelder også i 6 måneder etter at kjemoterapi har blitt avsluttet. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan gi til pasienter som mottar epirubicin, men en slik vaksine kan gi redusert respons. Kontakt med personer som nylig har blitt vaksinert mot polio skal unngås.

Forplantningssystem

Epirubicin kan forårsake genotoksisitet. Menn og kvinner som blir behandlet med epirubicin bør ta i bruk sikre prevensjonsmidler. Pasienter som ønsker barn etter fullført behandling bør anbefales genetisk rådgivning hvis passende og tilgjengelig (se pkt. 4.6).

Natrium

Dette legemidlet inneholder 0,154 mmol (eller 3,54 mg) natrium per ml oppløsning til injeksjon, som det må tas hensyn til av pasienter som går på natriumbegrenset diett. De forskjellige pakningsstørrelsene av Epirubicin medac inneholder følgende mengder natrium:

| | |
|-----------------------|--|
| Hetteglass på 5 ml: | Denne pakningsstørrelsen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som «natriumfritt». |
| Hetteglass på 10 ml: | Denne pakningsstørrelsen inneholder 35,42 mmol natrium. Dette tilsvarer 1,77 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. |
| Hetteglass på 25 ml: | Denne pakningsstørrelsen inneholder 88,55 mmol natrium. Dette tilsvarer 4,43 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. |
| Hetteglass på 50 ml: | Denne pakningsstørrelsen inneholder 177,1 mmol natrium. Dette tilsvarer 8,86 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. |
| Hetteglass på 100 ml: | Denne pakningsstørrelsen inneholder 354,21 mmol natrium. Dette tilsvarer 17,71 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. |

Ytterligere advarsler og forsiktighetsregler for andre administrasjonsmåter

Intravesikalt

Administrasjon av epirubicin kan gi symptomer på kjemisk cystitt (for eksempel dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri, blæreubehag, nekrose av blæreveggen) og blærekonstriksjon. Spesiell oppmerksomhet er nødvendig for kateteriseringsproblemer (f.eks. uretral obstruksjon på grunn av massive intravesikale tumorer).

Skulle det være urinrefluks fra blæren inn i nyrebekken (vesikoureteral refluks), er det nødvendig med regelmessig overvåking av nyrefunksjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Epirubicin brukes hovedsakelig i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler. Additiv toksisitet oppstår spesielt med hensyn til beinmarg/hematologiske og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).

Den potensielle risikoen for kardiotoxiskitet kan øke hos pasienter som har fått samtidige kardiotoxiske midler (f.eks. 5-fluorouracil, cyklofosfamid, cisplatin, taxaner), eller samtidig (eller tidligere) strålebehandling i mediastinalområdet. Bruk av epirubicin i kombinasjonskjemoterapi med andre potensielt kardiotoxiske legemidler, samt samtidig bruk av andre kardioaktive stoffer (f.eks. kalsiumkanalblokkere), krever overvåking av hjertefunksjonen under behandlingen.

Epirubicin metaboliseres i stor grad av leveren. Endringer i hepatisk funksjon induisert av samtidige terapier kan påvirke metabolisme av epirubicin, farmakokinetikk, terapeutisk effekt og/eller toksisitet (se pkt. 4.4).

Antrasykliner inkludert epirubicin skal ikke administreres i kombinasjon med andre kardiotoxiske midler med mindre pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye. Pasienter som får antrasykliner etter avsluttet behandling med andre kardiotoxiske midler, spesielt de med lang halveringstid, for eksempel trastuzumab, kan også ha økt risiko for å utvikle kardiotoxiskitet. Den rapporterte halveringstiden til trastuzumab er variabel. Stoffet kan vedvare i sirkulasjonen i opptil 7 måneder. Derfor skal leger så langt mulig unngå antrasyklinbasert terapi i opptil 7 måneder etter avsluttet behandling med trastuzumab. Hvis antrasykliner brukes før denne tid, anbefales nøye monitorering av hjertefunksjonen.

Vaksinasjon med en levende vaksine bør unngås hos pasienter som får epirubicin. Dette gjelder også i 6 måneder etter at kjemoterapi har blitt avsluttet. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan administreres. Imidlertid kan responsen på slike vaksiner bli redusert. Under behandling med epirubicin bør pasienter også unngå kontakt med personer som nylig har blitt vaksinert mot polio.

Cimetidine økte AUC av epirubicin med 50 % og bør seponeres under behandling med epirubicin.

Når paclitaxel gis før epirubicin, kan det forårsake økte plasmakonsentrasjoner av uendret epirubicin og dets metabolitter. Det siste er imidlertid verken giftig eller aktiv. Samtidig administrasjon av paklitaxel eller docetaxel påvirker ikke farmakokinetikken til epirubicin når epirubicin ble administrert før taxane. Denne kombinasjonen kan brukes hvis det brukes forskjøvet administrasjon mellom de to midlene. Infusjon av epirubicin og paclitaxel bør utføres med minst 24 timers intervall mellom de to midlene.

En studie fant at docetaxel kan øke plasmakonsentrasjonene av epirubicinmetabolitter når det gis umiddelbart etter epirubicin.

Verapamil (racemisk blanding) kan endre farmakokinetikken til epirubicin. Deksverapamil (R-enantiomer) kan muligens øke den beinmargshemmende effekten.

Kinin kan akselerere initial distribusjon av epirubicin fra blod til vev og kan ha innflytelse på de røde blodcellenes deling av epirubicin.

Samtidig administrasjon av interferon α_{2b} kan forårsake reduksjon i både terminal halveringstid og total clearance av epirubicin.

Muligheten for markert forstyrrelse av hemopoese må huskes når pasientene tidligere har blitt behandlet med legemidler som påvirker beinmargen (dvs. cytostatisk midler, sulfonamider, kloramfenicol, difenylhydantoin, amidopyrinderivater, antiretrovirale midler).

En økning i myelosuppresjon kan forekomme hos pasienter som mottar kombinasjonsbehandling med antrasyklin og deksrazoksan.

Medisinske produkter som forsinket ekskresjon av urinsyre (f.eks. sulfonamider, visse diuretika), kan føre til økt hyperurikemi når epirubicin brukes samtidig.

Epirubicin binder seg til heparin. Utskillelse og tap av effekt for begge midlene kan forekomme.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Som de fleste andre midler mot kreft har epirubicin vist mutagene og karsinogene egenskaper hos dyr (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner som får epirubicin må informeres om potensiell risiko for skadelige effekter på reproduksjon og må bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Eksperimentelle data i dyr antyder at epirubicin kan forårsake skade på fosteret når det administreres til gravide kvinner. Kvinner i fertil alder må rådes til å unngå å bli gravide under behandling og opptil 6 måneder etter behandling. De bør informeres fullt om de potensielle farene for fosteret og muligheten for genetisk rådgivning må vurderes dersom de blir gravide under behandling med epirubicin. I kjemoterapi mot kreft må epirubicin ikke brukes hos gravide kvinner eller kvinner i fertil alder som kan bli gravide, med mindre den potensielle nytten for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret. Det er ingen data på bruk av epirubicin hos gravide kvinner.

Amming

Epirubicin har blitt vist å utskilles i rottemelk. Det er ukjent om epirubicin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ettersom mange legemidler, inkludert andre antrasykliner, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker og på grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos diende barn av epirubicin, bør amming opphøre før bruk av dette legemidlet.

Epirubicin medac er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Epirubicin kan indusere kromosomal skade i spermier hos mennesker. Mannlige pasienter som behandles med epirubicin rådes til ikke å gjøre partneren gravid i løpet av behandlingen og opptil 6 måneder etter behandling, og til å søke råd om oppbevaring av sæd før behandlingen på grunn av muligheten for infertilitet på grunn av behandling med epirubicin.

Epirubicin kan forårsake amenoré eller prematur menopause hos premenopausale kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effekten av epirubicin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har ikke blitt systematisk undersøkt.

Epirubicin kan føre til episoder med kvalme og oppkast som midlertidig kan føre til svekket evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger har blitt observert og rapportert under behandling med epirubicin med følgende frekvenser:

Flere enn 10 % av behandlede pasienter kan forvente at de utvikler bivirkninger. De mest vanlige bivirkningene er myelosuppresjon, gastrointestinale bivirkninger, anoreksi, alopeci og infeksjon

| Organklassesystem | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) | Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) |
|--|--|--|---|---|--------------------------------------|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon, konjunktivitt | Bakteriell cystitt [§] | Sepsis*, lungebetennelse* | | | Septisk sjokk, cellulitt |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) | | | Akutt lymfatisk leukemi, akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.4) | | | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Myelosuppresjon (leukopeni, granulocytopeni og nøytropeni, anemi og febril nøytropeni, trombocytopeni) | | | | | . |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | | Anafylaktisk reaksjon*, inkludert hudutslett, pruritus, feber og kulderystelser, allergiske reaksjoner etter intravesikal administrasjon, overfølsomhet | | Anafylaktisk sjokk |
| Stoffskifte- og ernæringsbet ingede sykdommer | | Tap av appetitt, dehydrering* | | Hyperurikemi* (se pkt. 4.4) | | |
| Øyesykdommer | Keratitt | | | | | |

| Organklassesystem | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) | Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) |
|--|--|--|---|---|----------------------------|--|
| Hjertesykdommer | | Ventrikkeltakykardi, AV-blokk, grenblokk, bradykardi (se pkt. 4.4), kongestiv hjertesvikt (CHF), (dyspné, ødem, hepatomegali, ascites, pulmonalt ødem, pleurale effusjoner, ekstrasystoler) | | Kardiotoksisitet (f.eks. EKG-abnormaliteter, arytmier, kardiomyopati) | | |
| Karsykdommer | Hetetokter, flebitt* | Blødning*, rødhet* | Emboli, arteriell emboli*, tromboflebitt* | | | Sjokk*, flebosklerose, tromboemboli |
| Sykdommer i respirasjonssystemet, thorax og mediastinum | | | Lungeemboli* | | | Hypoksi som resultat av myelosuppresjon |
| Gastrointestinale sykdommer | Mukositt, stomatitt, oppkast, diaré, kvalme som kan føre til tap av appetitt og abdominal smerte | Øsofagitt, gastrointestinale smerte*, abdominal smerte, gastrointestinale erosjon*, gastrointestinale blødning*, gastrointestinale sår*, erosjon av slimhinnene i munnen, smerter i munnen, brennende følelse i slimhinner | | | | Bukkal pigmentering* |
| Hud- og underhudssykdommer | Alopeci, hudtoksisitet | Utslett, pruritus, hyperpigmentering av negler*, hudlidelser, hyperpigmentering av hud*, lokal vevstoksisitet | Urtikaria*, erytem* | | | Fotosensitivitet* |
| Sykdommer i | Kromaturi*, | Dysuri [§] , | | | | |

| Organklassesystem | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) | Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) |
|--|--|---|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--|
| nyre og urinveier | (rød farge på urinen i én til to dager etter administrasjon) | Hematuri [§] , pollakisuri [§] | | | | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Amenoré | | | Azoospermi | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Uvelhet, pyreksi* | Kuldegysninger*, erytem på infusjonsstedet | Asteni | | | Lokale smerter, paravenøs injeksjon kan forårsake mykvevsnekrose |
| Nevrologiske sykdommer | | | | Svimmelhet | | Hodepine |
| Undersøkelser | Endringer i transaminasenivåer | Asymptomatisk fall i venstre ventrikkels ejectionsfraksjon (LVEF) | | | | |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Kjemisk cystitt, noen ganger hemoragisk, har vært observert etter intravesikal administrasjon (se pkt. 4.4). | | | | | Overfølsomhet i hud etter stråling (oppblussingsreaksjon etter stråling) |

[§]Etter intravesikal administrasjon

*Bivirkningen er identifisert etter markedsføring

Beskrivelse av noen av bivirkningene

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Sekundær akutt myeloid leukemi med eller uten en pre-leukemisk fase, hos pasienter behandlet med epirubicin i kombinasjon med DNA-skadelige antineoplastiske midler.

Slik leukemi har en kort (1 – 3 år) latenstid.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Høye doser med epirubicin har på sikker måte blitt administrert til et stort antall ubehandlede pasienter som har forskjellige faste tumorer og har ført til bivirkninger som ikke er annerledes enn de som ses ved konvensjonelle doser med unntak av reversibel alvorlig nøytropeni (< 500 nøytrofiler/mm³ i < 7 dager) som oppsto hos størstedelen av pasientene. Bare få pasienter trengte sykehusinnleggelse og støttebehandling for alvorlige infeksjøs komplikasjoner ved høye doser.

Hud- og underhudssykdommer

Alopeci, vanligvis reversibel, oppstår hos 60 – 90 % av behandlede tilfeller. Det ledsages av mangel på skjeggvekst hos menn.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mukositt – kan vise seg 5–10 dager etter behandlingsstart, og omfatter vanligvis stomatitt med områder med smertefulle erosjoner, ulcerasjon og blødning, hovedsakelig langs siden av tungen og sublingual mukosa.

Lokale smerter og vevsnekrose (etter utilsiktet paravenøs injeksjon) kan oppstå.

Intravesikal administrasjon

Ettersom kun en liten mengde av den aktive ingrediensen blir reabsorbert etter intravesikal instillasjon, er alvorlige systemiske bivirkninger på legemidlet og allergiske reaksjoner sjeldne. Lokale reaksjoner som en brennende følelse og hyppig utsondring (pollakisuri) blir vanlig rapportert. Tilfeldig bakteriell eller kjemisk cystitt har blitt rapportert (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene er oftest reversible.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering med epirubicin vil føre til alvorlig myelosuppresjon (innen 10 – 14 dager, hovedsakelig leukopeni og trombocytopeni), gastrointestinale toksiske effekter (hovedsakelig mukositt) og akutte hjertekomplikasjoner (innen 24 timer). Latent hjertesvikt har blitt observert med antrasykliner flere måneder til år etter fullføring av behandling (se pkt. 4.4).

Behandling

Om symptomer på intoksikasjon oppstår, skal administrasjon av epirubicin avsluttes umiddelbart, og symptomatisk terapi skal initieres. Ved hjerteaffeksjon bør en kardiolog konsulteres. Ved uttalt myelosuppresjon, bør substitusjon av de manglende blodkomponentene og overflytting av pasienten til et sterilt rom vurderes. Epirubicin kan ikke dialyseres effektivt *in vivo*. En spesifikk motgift er ikke kjent. Pasienter må overvåkes nøye.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, ATC-kode: L01DB03

Epirubicin er et cytotoxisk aktivt antibiotikum fra antrasyklingruppen.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til epirubicin er forbundet med evnen til å binde seg til DNA. Cellekulturstudier har vist rask cellepenetrasjon, lokalisasjon i nukleus og hemming av nukleinsyresyntese og mitose. Epirubicin har vist seg å være aktiv i et bredt spekter av eksperimentelle tumorer inkludert L1210 og P388 leukemi, sarkom SA180 (faste og ascitiske former), B16 melanom, brystkarsinom, Lewis lungekarsinom og colonkarsinom 38. Det har også vist aktivitet mot humane tumorer transplantert i atymisk nakne mus (melanom, bryst-, lunge-, prostata- og ovariekarsinom).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I farmakokinetiske studier av pasienter med karsinom *in situ* i blæren er plasmanivået på epirubicin etter intravesikal instillasjon typisk lavt (< 10 ng/ml). En signifikant systemisk resorpsjon kan derfor ikke antas. Hos pasienter med lesjoner i blæremukosa (f.eks tumor, cystitt, operasjoner), kan det forventes en høyere resorpsjonshastighet.

Distribusjon

Hos pasienter med normal hepatisk og renal funksjon, følger plasmanivået etter intravenøs injeksjon av 60 – 150 mg/m² av legemidlet et trieksponensielt reduksjonsmønster med en svært hurtig første fase og en sakte terminal fase med gjennomsnittlig halveringstid på omtrent 40 timer. Disse dosene er innenfor grensene for farmakokinetisk linearitet både med hensyn til plasmaclearanceverdier og metabolismevei.

Epirubicin elimineres hovedsakelig gjennom leveren. Høye plasmaclearanceverdier (0,9 l/min) indikerer at denne sakte eliminasjonen skyldes omfattende vevs-distribusjon.

Biotransformasjon

De største metabolittene som har vært identifisert er epirubicinol (13-OH-epirubicin) og glukoronider av epirubicin og epirubicinol.

4'-O-glukoronidisering skiller epirubicin fra doxorubicin og kan forklare den raskere eliminasjonen av epirubicin og dets reduserte toksisitet. Plasmanivåene til hovedmetabolitten, 13-OH-derivativet (epirubicinol) er konsistent lavere og omtrent parallell med de til det uendrede virkestoffet.

Eliminasjon

Biliær ekskresjon representerer hovedveien for eliminasjon. Omtrent 40 % av den administrerte dosen gjenfinnes i gallen i løpet av 72 timer. Virkestoffet krysser ikke blod-hjernebarrieren.

Urinekskresjon står for omtrent 9 – 10 % av den administrerte dosen i løpet av 48 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Mellom 60 og 120 mg/m² er det en omfattende lineær farmakokinetikk, 150 mg/m² er ved marginen på doselinearitet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Etter gjentatt dosering med epirubicin var målorganene hos rotter, kaniner og hunder det hemolymfopoetiske systemet, mage-tarm-kanalen, nyrer, lever og reproduksjonsorganer. Epirubicin var også kardiotoxisk hos rotter, kaniner og hunder.

Epirubicin, som andre antrasykliner, var mutagen, gentoksisk og karsinogen hos rotter.

Embryotoksitet ble sett hos rotter ved klinisk relevante doser.

Ingen misdannelser ble sett hos rotter og kaniner, men i likhet, med andre antrasykliner og cytotoxisk aktive stoffer, må epirubicin betraktes som potensielt teratogen.

En lokal toleranstudie hos rotter og mus viste at ekstravasasjon av epirubicin forårsaker vevsnekrose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

Saltsyre (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Langvarig kontakt mellom legemidlet og en oppløsning med alkalisk pH (inkludert natriumhydrogenkarbonatoppløsninger) bør unngås. Dette vil føre til hydrolyse (nedbrytning) av virkestoffet. Bare fortynningsmidlene som er oppgitt i pkt. 6.3 skal benyttes.

En fysisk uforlikelighet mellom legemidlet og heparin har vært rapportert. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2,5 år

I bruk

Epirubicin medac kan fortynnes ytterligere, under aseptiske forhold, i 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning administrert som intravenøs infusjon. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er dokumentert i 48 timer ved 25 °C i fravær av lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal imidlertid legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden under bruk og forholdene før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare hetteglass Type I med fluorpolymerbelagt klorobutyl-gummipropper som inneholder 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml eller 100 ml oppløsning av epirubicin hydroklorid 2 mg/ml.
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Epirubicin medac kan fortynnes ytterligere i 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning og administreres som intravenøs infusjon. For informasjon om stabiliteten på infusjonsvæsken, se pkt. 6.3.

Injeksjonsoppløsningen inneholder ikke konserveringsmidler og eventuell ubrukt rest i hetteglasset må destrueres umiddelbart i overensstemmelse med lokale krav.

Retningslinjer for sikker håndtering og destruksjon av antineoplastiske midler

1. Dersom en infusjonsoppløsning skal klargjøres, må dette utføres av opplært personale under aseptiske forhold.
2. Klargjøring av infusjonsoppløsningen skal utføres i et dertil egnet aseptisk område.
3. Bruk dertil egnete engangshansker, vernebriller, -kappe og -maske.
4. Ta forholdsregler for å unngå at legemidlet utilsiktet kommer i kontakt med øynene. I tilfelle kontakt med øynene skal de skylles med store mengder vann og/eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Søk legehjelp.
5. I tilfelle hudkontakt skal det angrepne området vaskes grundig med såpe og vann eller natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Huden må imidlertid ikke skrubbes med børste. Vask alltid hendene etter at hanskene er fjernet.

6. Søl eller lekkasje må behandles med fortennet natriumhypoklorittløsning (1 % tilgjengelig klor), fortrinnsvis ved bløtlegging og deretter vann. Alle rengjøringsmaterialer må kastes som anvist nedenfor.
7. Gravide ansatte må ikke håndtere det cytotoksiske preparatet.
8. Tilstrekkelig forsiktighet og forholdsregler må tas ved avhending av artiklene (sprøyter, nåler osv) som benyttes til å rekonstituere og/eller fortynne cytotoksiske legemidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4478

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.04.2008
Dato for siste fornyelse: 14.12.2012

10. OPPDATERINGSDATO

26.10.2021