

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epirubicin Accord 2 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 2 mg epirubicinhydroklorid.

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

Hjelpestoff: Inneholder natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

En klar, rød oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epirubicin brukes ved behandling av flere forskjellige neoplastiske tilstander, bl. a.:

- Brystkarsinom
- Magekreft
- Eggstokkreft
- Lungekreft hos pasienter som er tidligere ubehandlet [småcellet lungekreft (SCLC)]

Intravesikalt har epirubicin vist seg å være effektiv ved behandling av

- Papillært karsinom i overgansepitetet i blæren
- Karsinom-in-situ i blæren.
- Profylakse mot tilbakefall av overfladisk blærekarsinom etter transuretral reseksjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Epirubicin er kun til intravenøs eller intravesikal bruk.

Sikkerhet og effekt av epirubicin hos barn er ikke påvist.

Intravenøs administrasjon

Det anbefales å administrere epirubicin via slangen på en frittstående saltvannsinfusjon etter å ha kontrollert at nålen er riktig plassert i venen. Vær nøye med å unngå ekstravasering (se pkt. 4.4). Ved eventuell ekstravasering skal administrasjon øyeblikkelig opphøre.

Konvensjonell dose

Doseregime for konvensjonelle doser

Når epirubicin brukes som monoterapi, er anbefalt dose for voksne 60-90 mg/m² av kroppsoverflate som skal administreres via intravenøs injeksjon over 5 til 10 minutter med 21-dagers intervaller, avhengig av blod- og benmargstatus.

Ved eventuelle tegn på toksisitet, inklusive alvorlig neutropeni/neutropen feber og trombocytopeni (som kan vedvare ved dag 21), kan det kreves dosejustering eller utsettelse av den påfølgende dosen.

Høy dose

Doseregime med høye doser

Lungekreft

Epirubicin som monoterapi i behandlingen av lungekreft med høye doser, brukes i henhold til følgende plan: Småcellet lungekreft (SCLC) hos pasienter som er tidligere ubehandlet: 120 mg/m² på dag 1, hver 3. uke.

Legemidlet må administreres som en intravenøs bolus over 5-10 minutter eller som en intravenøs infusjon over maksimalt 30 minutter.

Brystkreft

Ved adjuvant behandling av brystkreft i tidlig stadium med positive lymfeknuter, varierer de anbefalte intravenøse dosene fra 100 mg/m² til 120 mg/m² administrert hver 3.- 4. uke.

Lavere doser (60-75 mg/m² eller 105-120 mg/m² i høydoseregimer) anbefales for pasienter med reduserte benmargreserver på grunn av tidligere kjemoterapier og/eller strålebehandlinger, høyere alder eller med benmargneoplasme. Den totale dosen per syklus kan fordeles over 2-3 påfølgende dager.

Følgende doser med epirubicin brukes normalt ved monoterapi og i kombinasjonsbehandling med kjemoterapi for ulike tumorer, som vist:

	Epirubicindose (mg/m ²) ^a	
Kreftform	Monoterapi	Kombinasjonsbehandling
Ovarial kreft	60–90	50–100 ^b
Magekreft	60–90	50
Småcellet lungekreft (SCLC)	120	120 ^b
Blærekreft	50 mg/50 ml eller 80 mg/50 ml (karsinom-in-situ) Profylakse: 50 mg/50 ml ukentlig i 4 uker, deretter månedlig i 11 måneder	
Brystkreft		100-120 ^c

^aDoser gis vanligvis på Dag 1 eller Dag 1, 2 og 3 med 21-dagers intervaller.

^bHvis brukt i kombinasjon med andre kreftlegemidler, skal dosene være tilstrekkelig redusert.

^cLavere doser (60-75 mg/m² eller 105-120 mg/m² i høydoseregimer) anbefales for pasienter med redusert benmargfunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Den viktigste eliminasjonsbanen for legemidlet er det hepatobiliære systemet. En dosereduksjon av epirubicin anbefales for pasienter med nedsatt leverfunksjon, for å unngå global toksisitet.

Generelt sett, når bilirubinnivåene i blodet er mellom 1,4-3 mg/100 ml og retensjon av bromosulfoftalen (BSF) er 9-15 %, anbefales halvparten av vanlig legemiddeldose.

Serum-bilirubin	ASAT*	Dosereduksjon
1,4 – 3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4 ganger øvre normalgrense	75 %

*ASAT – aspartataminotransferase

Hvis bilirubinnivåer og BSF-retensjon er enda høyere, anbefales en kvart av vanlig dose.

Nedsatt nyrefunksjon

Moderat nedsatt nyrefunksjon ser ikke ut til å kreve en dosereduksjon med tanke på den begrensede mengden av epirubicin som elimineres via denne banen. Lavere startdoser bør overveies hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin >450µmol/l).

Intravesikal administrasjon

I behandlingen av papillært overgangsepitelkarsinom Ukentlige instillasjoner på 50 mg (i 25-50 ml saltløsning eller destillert sterilt vann) anbefales, og gjentas hver åttende uke; i tilfelle av lokal toksisitet (kjemisk cystitt), skal enhetsdosen reduseres til 30 mg.

I behandlingen av in-situ karsinom, kan dosen økes til 80 mg avhengig av individuell tolerabilitet.

I profylaksen av tilbakefall etter transuretral reseksjon av overfladiske svulster anbefales ukentlige instillasjoner på 50 mg, som skal gjentas hver fjerde uke, etterfulgt av månedlige instillasjoner med samme dose i opptil ett år.

Administrasjonsmåte

Epirubicin er ikke aktivt ved oral bruk og må ikke administreres intramuskulært eller intratekalt.

FORTYNNINGSTABELL FOR OPPLØSNINGER TIL BLÆREINSTILLASJON

Epirubicindose	Volum av 2 mg/ml epirubicinhydroklorid-injeksjon	Volum av fortynningsmiddel, sterilt vann til injeksjonsvæsker eller 0,9 % steril saltløsning	Totalt volum til instillasjon i blæren
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Intravenøs administrering

Det anbefales at intravenøs administrering foretas i løpet av 5-10 minutter gjennom infusjonsslangen til en frittrennende saltløsning skal holdes intravesikalt over 1-2 infusjoner, etter at du har forsikret deg om at kanylen sitter som den skal i venen. Denne teknikken reduserer risikoen for ekstravasasjon av legemidlet og garanterer at venen flushes ved avsluttet administrering. I tilfelle ekstravasasjon av epirubicin i løpet av administreringen, er det en risiko for vevslesjoner, inkludert nekrose.

Venesklerose kan forekomme dersom injeksjonen administreres inn i små årer eller gjentas i den samme venen.

Intravesikal administrering

Epirubicin for instillasjon gjennom et kateter må være in situ i en time. Pasienten skal bes om å unngå inntak av væske i 12 timer før instillasjon. Under instillasjonen anbefales det å dreie bekkenet til pasienten for å oppnå bedre kontakt mellom oppløsningen og blæreslimhinnen.

4.3 Kontraindikasjoner

Epirubicin er kontraindisert hos:

- Pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, andre antracykliner eller antracenedioner.
- Pasienter som ammer.

Intravenøs bruk:

- Pasienter med vedvarende myelosuppresjon.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Alvorlig myokardinsuffisiens.
- Nylig hjerteinfarkt.
- Alvorlige arytmier.
- Tidligere behandling med maksimale kumulative doser av epirubicin og/eller andre antracykliner og antracenedioner (se pkt. 4.4).
- Akutte systemiske infeksjoner.
- Ustabil angina pectoris.
- Kardiomyopati.

Intravesikal bruk:

- Urinveisinfeksjoner.
- Invasive blæretumorer.
- Problemer med kateterisering.
- Blærebetennelse.
- Hematuri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Epirubicinhydroklorid må administreres under overvåkning av leger som er eksperter i bruk av cytotoksiske behandlinger.

Før behandling med epirubicin startes, må pasienter komme seg av akutte toksisiteter fra tidligere cytotoksisk behandling (for eksempel stomatitt, neutropeni, trombocytopeni og generaliserte infeksjoner).

Selv om behandling med høye doser epirubicinhydroklorid (f.eks., ≥ 90 mg/m² hver 3. eller 4. uke) forårsaker bivirkninger som generelt tilsvarende de observert ved standarddosene (< 90 mg/m² hver 3. eller 4. uke), kan neutropeni og stomatitt/mukositt være mer alvorlig. Behandling med høye doser epirubicinhydroklorid krever spesiell oppmerksomhet på grunn av mulige komplikasjoner grunnet alvorlig myelosuppresjon.

Hjertefunksjon – Kardiotoksisitet er en risiko ved behandling med antracykliner, som kan oppstå som akutte, forsinkede hendelser.

Akutt toksisitet. Den umiddelbare kardiotoksisiteten med epirubicinhydroklorid viser seg hovedsakelig med sinustakykardi og/eller sporingsabnormaliteter på EKG, som for eksempel ikke-spesifikke ST-T-endringer. Det har også vært rapportert manifestasjoner av hovedsakelig takyarytmier, herunder premature ventrikulære kontraksjoner, ventrikulær takykardi og bradykardi, samt fullstendig grenblokk og atrioventrikulær blokk. Disse bivirkningene er normalt ikke tegn på påfølgende masnifestasjon av forsinket kardiotoksisitet, er sjelden klinisk signifikante og krever generelt sett ikke avbrudd i behandlingen med epirubicinhydroklorid.

Forsinket toksisitet. Forsinket kardiotoksisitet vises som regel sent i de avanserte fasene av behandlingen eller mellom andre og tredje måned etter behandlingsslutt, men det har også vært rapportert senere (flere måneder eller år etter behandlingsslutt). Forsinket kardiomyopati manifesteres ved redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LFEV) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, for eksempel dyspné, pulmonalt ødem, perifert ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleural effusjon og galopptrytm. Potensiell dødelig hjertesvikt er den alvorligste formen for antracyklinindusert kardiomyopati og representerer den kumulative dosebegrensende toksisiteten til legemidlet.

Risikoen for å utvikle kongestiv hjertesvikt øker raskt med økningen i totale kumulative doser på mer enn 900 mg/m² av epirubicinhydroklorid. Denne kumulative dosen må kun overskrides med ekstrem forsiktighet (se pkt. 5.1).

Hjertefunksjonen må evalueres før behandling med epirubicinhydroklorid startes og må monitoreres i løpet av behandlingen for å redusere risikoen for alvorlig hjertesvikt. Denne risikoen kan reduseres ved regelmessig monitorering av LVEF under behandlingen og ved å umiddelbart avbryte behandlingen så snart de første tegn på nedsatt hjertefunksjon oppstår. De kvantitative metodene indikert for regelmessig monitorering av hjertefunksjon (vurdering av LVEF) er MUGA (multi-gated, radionuklid angiografiskanner) eller ekkokardiografi. Baselinevurdering av hjertefunksjon med et EKG, et MUGA-skann eller ekkokardiografi anbefales, spesielt hos pasienter med risikofaktorer grunnet økt kardiotoksisitet. En gjentatt evaluering av LVEF ved hjelp av MUGA eller ekkokardiografi må utføres, spesielt med høye, kumulative antracyklindoser. Monitoreringsteknikken som brukes til evalueringen, må være konstant i løpet av oppfølgingsperioden.

Med tanke på risikoen for kardiomyopati, må en kumulativ dose på 900 mg/m² epirubicinhydroklorid kun overskrides med ekstrem forsiktighet.

Risikofaktorene for kardiotoksisitet inkluderer aktiv eller stille kardiovaskulær sykdom, tidligere strålebehandling eller samtidig strålebehandling av perikardialt, mediastinalt område, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracenedioner og samtidig bruk av legemidler som hemmer kardial kontraktilitet eller kardiotoksiske legemidler (f.eks. trastuzumab) (se pkt. 4.5), med økt risiko hos eldre.

Hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] klasse II–IV) ble observert hos pasienter som fikk behandling med trastuzumab alene eller i kombinasjon med antracykliner, for eksempel epirubicin. Dette kan være moderat eller alvorlig, og har vært assosiert med dødsfall.

Trastuzumab og antracykliner som epirubicin, må ikke vanligvis brukes i kombinasjon, med unntak av i klinisk kontrollerte studier med overvåking av hjertefunksjon. Selv pasienter som tidligere har vært behandlet med antracykliner, er utsatt for kardiotoksisitet når behandlet med trastuzumab, selv om risikoen er lavere enn den observert med samtidig bruk av trastuzumab og antracykliner.

Det har vært rapportert at trastuzumab har en variabel halveringstid. Trastuzumab kan vedvare i sirkulasjonen i opptil syv måneder etter avbrutt behandling. Pasienter som får antracykliner, som epirubicin, kan ha økt risiko for kardiotoksisitet etter avbrutt behandling med trastuzumab. Leger må derfor, om mulig, unngå antracyklinbaserte behandlinger i opptil syv måneder etter avbrudd av trastuzumab. Hvis antracykliner, som epirubicin, brukes, må pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye.

Hvis det utvikles symptomatisk hjertesvikt under behandlingen med trastuzumab etter behandling med epirubicinhydroklorid, må det behandles med standard medisinsk behandling.

Hjertefunksjonen må nøye monitoreres hos pasienter som tar høye kumulative doser og som har risikofaktorer. Kardiotoksisitet av epirubicinhydroklorid kan imidlertid forekomme ved lavere kumulative doser enten risikofaktorer for kardiotoksisitet er til stede eller ikke.

Det er sannsynlig at toksisiteten til epirubicin og andre antracykliner eller antracenedioner er additiv.

Blodtoksisitet – Som med andre cytotoxiske midler kan epirubicin forårsake myelosuppresjon. Blodprofilen, deriblant differensialtelling av hvite blodceller, må evalueres før og under hver behandlingssyklus med epirubicin. Blodtoksisitet vises stort sett som reversibel og doseavhengig leukopeni og/eller granulocytopeni (neutropeni), som representerer den vanligste manifesteringen av akutte, dosebegrensende toksisiteter av disse legemidlene. Leukopeni og neutropeni er vanligvis

alvorligere ved høye behandlingsdoser, der nadir oppstår i de fleste tilfeller mellom den 10. og 14. dagen etter administreringen av legemidlet. Vanligvis er dette forbigående, og antallet hvite blodceller/nøytrofiler går tilbake til normalen innen 21 dager. Trombocytopeni og anemi kan også forekomme. De kliniske konsekvensene av alvorlig myelosuppresjon er feber, infeksjoner, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødning, vevshypoksi eller dødsfall.

Sekundær leukemi – Det har vært rapporter om sekundær leukemi, med eller uten en preleukemisk fase, hos pasienter behandlet med antracykliner (inkl. epirubicin). Sekundær leukemi er vanligere når disse legemidlene administreres i kombinasjon med antineoplastiske midler som skader DNA, i kombinasjon med strålebehandling, når pasientene er omfattende forbehandlet med cytotoksiske midler eller når antracyklindosene har økt. Disse leukemiene kan ha en latenstid som varierer fra ett til tre år (se pkt. 5.1).

Gastrointestinal kanal – Epirubicinhydroklorid induserer oppkast. Mukositt/stomatitt forekommer vanligvis umiddelbart etter legemiddeladministrasjon og kan i alvorlige tilfeller i løpet av få dager utvikle seg til ulcerasjoner i slimhinnene. De fleste pasienter kommer seg fra disse bivirkningene innen 3. behandlingssuke.

Leverfunksjon – Epirubicinhydroklorid elimineres hovedsakelig via det hepatobiliære systemet. Totale serumbilirubinnivåer og ASAT må måles før og under behandling med epirubicinhydroklorid. Pasienter med høyt bilirubin eller ASAT viser gjerne lavere clearance av legemidlet med økt global toksisitet. Lavere doser er anbefalt for disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Pasienter med alvorlig leverskade skal ikke ta epirubicinhydroklorid (se pkt. 4.3).

Nyrefunksjon – Serumkreatinin må måles før og under behandling. En dosejustering er nødvendig hos pasienter med serumkreatininnivå > 5 mg/dl (se pkt. 4.2).

Effekter på injeksjonsstedet – Injeksjon i et lite blodkar eller gjentatte injeksjoner i samme vene kan forårsake flebosklerose. Risikoen for flebitt/tromboflebitt på injeksjonsstedet kan reduseres ved å følge anbefalte administrasjonsprosedyrer (se pkt. 4.2).

Ekstravasasjon – Ekstravasasjon av epirubicinhydroklorid under i.v. injeksjon kan forårsake lokal smerte, alvorlig vevsskade (inntreden av vesikler, alvorlig cellulitt) og nekrose. Dersom tegn eller symptomer på ekstravasasjon viser seg under en intravenøs administrasjon av epirubicinhydroklorid, må infusjonen av legemidlet avbrytes omgående. Bivirkninger fra ekstravasasjon av antrasykliner kan forebygges eller reduseres med umiddelbar bruk av spesifikk behandling f.eks. deksrazoksan (se bruksinformasjonen for dette legemidlet). Pasientens smerter kan lindres ved å kjøle ned området og holde det kaldt, ved bruk av hyaluronsyre og DMSO. Pasienten må monitoreres nøye i den påfølgende tidsperioden, ettersom nekrose kan oppstå flere uker etter ekstravasasjonen. Rådfør deg med en plastikkirurg om muligheten til fjerning.

Annet – Som med andre cytotoksiske midler, har det vært rapporter om tromboflebitt og tromboemboliske hendelser, inkl. pulmonal embolisme (i enkelte tilfeller fatale) med bruk av epirubicinhydroklorid.

Tumorlysesyndrom – Epirubicinhydroklorid kan forårsake hyperurikemi som en konsekvens av omfattende katabolisme av puriner forbundet med rask tumorcellelyse indusert av legemidlet (tumorlysesyndrom). Blodnivåer av urinsyre, kalium, kalsiumfosfat og kreatinin må måles etter start av behandlingen. Hydrering, alkalisering av urin og profylakse med allopurinol for å forhindre urinsyre i blodet kan redusere potensielle komplikasjoner ved tumorlysesyndrom.

Immunsupprimerende effekter/økt mottakelighet for infeksjoner – Administrasjonen av levende vaksiner eller levende attenuerte vaksiner til pasienter med svekket immunforsvar av kjemoterapeutiske midler, inkl. epirubicinhydroklorid, kan forårsake alvorlige eller fatale infeksjoner (se pkt. 4.5).

Vaksinering med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som får epirubicinhydroklorid. Drepte eller deaktiverte vaksiner kan administreres, men responsen på disse vaksinene kan være redusert.

Reproduksjonssystem – Epirubicinhydroklorid kan forårsake gentoksisitet. Prevensjonsmidler må brukes av både menn og kvinner som behandles med epirubicinhydroklorid. Hvis det egner seg og er mulig må pasienter som ønsker barn etter fullført behandling, be om genetisk rådgivning.

Intravesikal bruk – Administrasjon av epirubicinhydroklorid kan forårsake symptomer på kjemisk cystitt (f.eks. dysuri, polyuri, nokturni, stranguri, blæreubehag, nekrose av blæreveggen) og blærekonstriksjon. Spesiell forsiktighet bør utvises for kateteriseringsproblemer (som urethral obstruksjon forårsaket av store intravesikale tumorer).

Intraarteriell administrasjon – Intraarteriell administrasjon av epirubicinhydroklorid (transkateterarteriell embolisering for lokalisert eller regional behandling av primært hepatocellulært karsinom eller levermetastaser) kan gi (i tillegg til systemisk toksisitet som er kvalitativt lik den som observeres etter i.v. administrasjon av epirubicinhydroklorid) lokaliserte eller regionale bivirkninger, inkl. gastroduodenal ulcerasjon (sannsynligvis grunnet reflux av legemidler inn i arteria gastrica) og avsmalning av gallegangene grunnet legemiddelindusert skleroserende kolangitt. Denne administrasjonsveien kan føre til utbredt nekrose i det perfunderede vevet.

Hjelpstoffadvarsel

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Epirubicinhydroklorid kan også bli brukt i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler mot kreft. Kumulativ toksisitet kan manifesteres med påvirkning av benmargs-/blodsystem og gastrointestinalt system (se pkt. 4.4). Bruk av epirubicinhydroklorid i kjemoterapi i kombinasjon med andre potensielt kardiotoxiske midler, samt samtidig bruk med kardioaktive sammensetninger (f.eks. kalsiumkanalblokkere), krever at hjertefunksjonen monitoreres gjennom hele behandlingsvarigheten.

Epirubicinhydroklorid metaboliseres i stor utstrekning i leveren. Endringer i hepatisk metabolisme indusert av samtidige terapier, kan påvirke metabolismen av epirubicinhydroklorid, dets farmakokinetikk, terapeutisk effekt og/eller toksisitet (se pkt. 4.4).

Antracykliner inkl. epirubicin må ikke administreres i kombinasjon med andre kardiotoxiske midler med mindre pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye. Pasienter som tar antracykliner etter avbrutt behandling med andre kardiotoxiske midler, spesielt de med en lang halveringstid, som trastuzumab, kan også være utsatt for en økt risiko for start av kardiotoksisitet. Trastuzumab har en variabel halveringstid og kan vedvare i sirkulasjonssystemet i opptil syv måneder. Leger må derfor, om mulig, unngå en antracyklinbasert terapi i opptil syv måneder etter behandlingsslutt med trastuzumab. Hvis antracykliner brukes før denne tid, må hjertefunksjonen overvåkes nøye.

Vaksinering med levende vaksiner må unngås hos pasienter som tar epirubicinhydroklorid. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan administreres, men responsen på disse vaksinene kan derimot være redusert.

Cimetidin øker AUC for epirubicinhydroklorid med 50 %, og bruken av dette legemidlet må avbrytes under behandling med epirubicinhydroklorid.

Ved administrering av paklitaksel før epirubicinhydroklorid, kan plasmakonsentrasjonen av uendret epirubicinhydroklorid og dets metabolitter øke, men sistnevnte er verken toksisk eller aktiv. Samtidig administrasjon av paklitaksel eller docetaksel påvirker ikke farmakokinetikken til epirubicinhydroklorid når epirubicinhydroklorid administreres før taksanene.

Denne kombinasjonen kan brukes dersom man forskyver administrasjonen mellom de 2 legemidlene. Infusjon av epirubicinhydroklorid og paklitaksel bør utføres med minst 24 timers intervall.

Deksverapamil kan endre farmakokinetikken til epirubicinhydroklorid og muligens øke dens benmargshemmende effekt.

I én studie ble det observert at docetaksel kan øke plasmakonsentrasjonen av metabolittene til epirubicinhydroklorid når det administreres umiddelbart etter epirubicin.

Kinin kan øke den initiale distribusjonen av epirubicinhydroklorid fra blod til vev og kan påvirke delingen av røde blodceller av epirubicinhydroklorid.

Samtidig administrasjon av interferon α_2b kan forårsake en reduksjon av endelig halveringstid av både total og delvis clearance av epirubicinhydroklorid.

Muligheten for betydelige forstyrrelser i hematopoesen bør tas i betraktning ved (for-)behandling med legemidler som påvirker benmargen (dvs. cytostatika, sulfonamid, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrinderivater, antiretrovirale stoffer).

Pasienter som får behandling i kombinasjon med antracykliner og deksrazoksan kan lide av en økning i myelosuppresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

(Se pkt. 5.3)

Fertilitet

Epirubicinhydroklorid kan indusere kromosomal skade i humane spermier. Menn som får behandling med epirubicinhydroklorid må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 4 måneder etter den siste dosen. Hvis egnet og mulig bør det søkes råd om muligheten til å preservere sæd ettersom behandlingen kan forårsake irreversibel infertilitet.

Epirubicinhydroklorid kan gi amenoré eller tidlig menopause hos premenopausale kvinner.

Graviditet

Kvinner i fertil alder må rådes til å unngå å bli gravid under behandlingen og må bruke effektive prevensjonsmidler under behandlingen og i minst 7 måneder etter den siste dosen.

Eksperimentelle dyredata tyder på at epirubicinhydroklorid kan forårsake skader på fosteret ved administrasjon til gravide kvinner. Hvis epirubicinhydroklorid brukes under graviditet eller hvis pasienten blir gravid under bruk av dette legemidlet, skal pasienten underrettes om den potensielle risikoen for fosteret.

Det foreligger ikke studier av gravide kvinner. Epirubicinhydroklorid må kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene overgår den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om epirubicinhydroklorid går over i human brystmelk. Ettersom mange legemidler, inkl. andre antracykliner, utskilles i human morsmelk og pga. potensialet for alvorlige bivirkninger hos ammende barn, bør mødre slutte å amme før bruk av epirubicinhydroklorid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke rapportert om spesielle bivirkninger som påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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

svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organ-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon, konjunktivitt		Sepsis,* pneumonitt*			Septisk sjokk, cellulitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)			Akutt lymfocytisk leukemi, akutt myelogen leukemi			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Myelosuppresjon (anemi, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni, trombocytopeni Febril nøytropeni					
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet [§] , anafylaktisk reaksjon*		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt, dehydrering*		Hyperurikemi*		

Nevrologiske sykdommer		Brennende fornemmelse		Svimmelhet		
Øyesykdommer	Keratitt					
Hjertesykdommer		Ventrikkel-takykardi, atrioventrikulær blokk, grenblokk, bradykardi, kongestiv hjertesvikt		Kardiotoksitet		
Karsykdommer	Hetetokter, flebitt*	Blødning*, Flushing*	emboli, arteriell emboli,* tromboflebitt*			Sjokk*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Lungeemboli*			
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, stomatitt, betennelse i slimhinner, diaré	Gastrointestinal smerte *, gastrointestinal erosjon*, øsofagitt, gastrointestinale sår *	Gastrointestinal blødning*			Ubehag i magen, erosjon av slimhinner i munnen, munnsår, smerter i munnen, brennende fornemmelse i slimhinnen, blødning i munnen, pigmentering i kinn*
Hud- og underhudsykdommer	Alopecia, hudtoksisitet	Utslett / pruritus, hudpigmentering,* hudforstyrrelse,	Elveblest* erytem*			Fotosensitivitet*

		Hudhyper- pigmentering *				
Sykdommer i nyre og urinveier	Kromaturi *†	Pollakiuri§				
Lidelser i kjønns- organer og bryst-syk- dommer	Amenoré			Azoospermi		
Generelle lidelser og reaksjoner på adminis- trasjons- stedet	Uvelhet, feber*	Erytmi på administrasjo nsstedet, frysninger *	Asteni			Flebosklerose , smerter, nekrose i mykt vev
Under- søkelser	Endringer i transamin- asenivåer	Reduksjon av ejeksjons- fraksjon				
Skader, forgift-ninger og kompli- kasjoner ved medisinske prosedyrer	Kjemisk cystitt*§					Tilbake- kallings- fenomen*Δ
* ADR identifisert etter markedsføring. † Rød farge i urinen i 1 til 2 dager etter administrasjon. § Etter intravesikal administrasjon. Δ Overfølsomhet overfor bestrålt hud (strålings-tilbakekallingsreaksjon).						

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning 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

En akutt overdosering med epirubicinhydroklorid kan forårsake kraftig myelosuppresjon (hovedsakelig leukopeni og trombocytopeni), toksiske gastrointestinale effekter (hovedsakelig mukositt) og akutte hjertekomplikasjoner. Forsinket hjertesvikt er observert med antracykliner, som manifesteres flere måneder til år etter fullført behandling (se pkt. 4.4). Pasienter må monitoreres nøye. Hvis det er tegn på hjertesvikt, må pasienter behandles i samsvar med konvensjonelle retningslinjer.

Behandling:

Symptomatisk: Epirubicin kan ikke fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytotoksisk antibiotika – antrasykliner.
ATC-kode: L01D B03.

Virkningsmekanismen av epirubicinhydroklorid er forbundet med dets evne til å binde til DNA. Undersøkelser av cellekulturer har vist hurtig penetrasjon inn i cellene, lokalisering i cellekjernen og hemming av nukleinsyresyntese og mitose. Epirubicinhydroklorid har vist seg å være aktiv på et bredt spektrum av eksperimentelle tumorer inkludert L1210- og P388-leukemi, sarkom SA180 (solid og ascites form), B16-melanom, brystkreft, Lewis lungekarsinom og kolonkreft (38), og også humane tumorer transplantert på atymiske, nakne mus (melanom, bryst-, lunge-, prostata-, og ovariale karsinomer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos pasienter med normal lever- og nyrefunksjon følger plasmanivåer av epirubicinhydroklorid etter en intravenøs administrasjon på 60-150 mg/m² et trefasisk avtagende mønster med en svært hurtig første fase og en langsom terminal fase med en gjennomsnittlig halveringstid på ca. 40 timer. Disse dosene ligger innenfor grensene for farmakokinetisk linearitet både når det gjelder verdier for plasmaclearance og metabolismeveier. Identifiserte hovedmetabolitter er epirubicinol (13-OH epirubicin) og glukuronider av epirubicinhydroklorid og epirubicinol.

4'-O-glukuronidering skiller epirubicinhydroklorid fra doksorubicin, og kan være grunnen til raskere eliminasjon av epirubicinhydroklorid og dets lavere toksisitet. Plasmanivåene av hovedmetabolitten, 13-OH-derivatet (epirubicinol) er konsekvent lavere, og så å si de samme som for uforandret legemiddel.

Epirubicinhydroklorid elimineres i hovedsak via leveren; høye plasmaclearancenivåer (0,9 l/min) viser at den langsomme eliminasjonen skyldes utstrakt vevsdistribusjon.

Utskillelse i urin står for ca. 9-10 % av administrert dose etter 48 timer.

Utskillelse i gallen er den viktigste eliminasjonsveien, ca. 40 % av administrert dose gjenfinnes i gallen etter 72 timer. Legemidlet passerer ikke blod-hjerne-barrieren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Målorganene hos rotter, kaniner og hunder etter gjentatt dosering var det hemolymfopoietiske system, mage-tarmkanalen, nyrer, lever og kjønnsorganer.

Epirubicinhydroklorid var også kardiotoxisk hos de testede artene.

Epirubicinhydroklorid, liksom andre antracykliner, var gentoksisk, embryotoksisk og karsinogen hos rotter.

Det ble ikke observert misdannelser hos rotter eller kaniner, men som andre antracykliner og cytostatika må epirubicinhydroklorid betraktes som potensielt teratogen.

En lokal toleransestudie på rotter og mus viste at ekstravasering av epirubicinhydroklorid forårsaker vevsnekrose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre (Til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Kontakt mellom epirubicinhydroklorid og en oppløsning med basisk pH bør unngås, da det vil føre til hydrolyse av legemidlet.

Epirubicinhydroklorid skal ikke blandes med heparin grunnet kjemisk inkompatibilitet, som kan føre til utfelling ved bestemte andeler av legemidlene.

Epirubicinhydroklorid kan brukes i kombinasjon med andre cytostatika, men det er ikke anbefalt å blande det med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet av produktet emballert for salg:
2 år.

Holdbarhet etter første åpning av beholderen:
Hetteglassene er kun til engangsbruk og alt ubrukt legemiddel skal umiddelbart destrueres etter bruk. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart etter at gummiproppen er brutt for første gang. Dersom det ikke brukes umiddelbart er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk.

Holdbarhet etter fortynning av injeksjonsvæsken:
Epirubicinhydroklorid 2 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning kan videre fortynnes under aseptiske forhold enten i 5 % glukose eller i 0,9 % saltløsning og administreres som en intravenøs infusjon. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk. Oppbevaringstiden vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
For oppbevaring etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 og 10 ml hetteglass: Type I hetteglass, med 20 mm klorbutyl-RTS gummipropp og forseglet med hvit flip-off aluminiumshette.

25 ml hetteglass: Type I hetteglass, med 20 mm klorbutyl-RTS gummipropp og forseglet med hvit/royal blå flip-off aluminiumshette.

50 ml hetteglass: Type I hetteglass av klart glass, 20 mm klorbutyl-RTS gummipropp og forseglet med royal blå aluminiumshette.

100 ml hetteglass: Type I hetteglass av klart glass, med 20 mm klorbutyl-RTS gummipropp og forseglet med hvit/royal blå aluminiumshette.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Epirubicinhydroklorid 2 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning kan videre fortynnes under aseptiske forhold enten i 5 % glukose eller i 0,9 % natriumkloridoppløsning og administreres som en intravenøs infusjon. For informasjon om stabiliteten av infusjonsvæskene, se pkt. 6.3. Injeksjons- eller infusjonsvæsken inneholder ingen konserveringsmidler, og alt ubrukt legemiddel i hetteglasset skal umiddelbart destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Retningslinjer for sikker håndtering og destruksjon av antineoplastiske midler:

1. Hvis en infusjonsoppløsning skal tilberedes skal det gjøres av opplært personell og under aseptiske forhold.
2. Tilberedning av en infusjonsoppløsning skal gjøres i et aseptisk område spesielt beregnet for dette.
3. Det skal brukes egnet verneutstyr som engangshansker, briller, frakk og munnbind.
4. Det skal tas forholdsregler for å forhindre at legemidlet ved et uhell kommer i kontakt med øynene. Hvis det kommer i kontakt med øynene må det skylles med store mengder vann og/eller en 0,9 % natriumkloridoppløsning. Kontakt deretter lege for en medisinsk vurdering.
5. Ved eventuell kontakt med huden skal det berørte området vaskes grundig med såpe og vann eller en natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Unngå imidlertid å skade huden ved å skrubbe. Vask alltid hendene etter å ha tatt av hanskene.
6. Søl eller lekkasje bør behandles med en fortynnet natriumhypoklorittoppløsning (1 % tilgjengelig klorin), fortrinnsvis ved bløtlegging, og deretter vann. Alt utstyr til vask kastes som beskrevet nedenfor.
7. Gravid personale skal ikke håndtere cytostatikatilberedninger.
8. Det skal utvises tilstrekkelig forsiktighet og tas adekvate forholdsregler når utstyr (sprøyter, nåler osv.) som har vært brukt ved rekonstituering og/eller fortynning av cytostatika skal kastes. Ikke anvendt legemiddel, samt avfall, skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-4972

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

20.01.2010 / 11.01.2014

10. OPPDATERINGSDATO

05.09.2023