

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epirubicin Teva 2 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2 mg epirubicinhydroklorid.

- 1 hetteglass à 5 ml oppløsning inneholder 10 mg epirubicinhydroklorid
- 1 hetteglass à 10 ml oppløsning inneholder 20 mg epirubicinhydroklorid
- 1 hetteglass à 25 ml oppløsning inneholder 50 mg epirubicinhydroklorid
- 1 hetteglass à 75 ml oppløsning inneholder 150 mg epirubicinhydroklorid
- 1 hetteglass à 100 ml oppløsning inneholder 200 mg epirubicinhydroklorid

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 3,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

En klar, rød oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epirubicin brukes ved behandling av en rekke neoplastiske tilstander, inkludert:

- Karsinomer i bryst
- Karsinomer i magesekken

Ved intravesikal administrasjon har epirubicin vist seg å ha en gunstig effekt ved behandling av:

- Papillært karsinom i overgangsepitel i blæren
- Karsinom in situ
- Intravesikal profylakse mot tilbakefall av overfladisk blærekarsinom etter transuretral reseksjon

Epirubicin Teva kan brukes som en del av regimer for polykjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering - Intravenøs administrasjon

Det anbefales at den røde oppløsningen, som skal være klar og gjennomsiktig, injiseres gjennom et kateter som en kontinuerlig intravenøs infusjon med fysiologisk saltoppløsning eller glukose 5 % i opptil 30 minutter (avhengig av dosen og infusjonsvolumet). Nålen må plasseres riktig i venen. Denne metoden reduserer risikoen for trombose og ekstravasering som kan føre til alvorlig cellulitt og nekrose. Administreringen bør stoppes umiddelbart dersom ekstravasering forekommer. Injeksjon i små vener og gjentatt injeksjon i den samme venen kan føre til venøs sklerose.

Vanlig dose (gastrisk karsinom)

Dersom epirubicinhydroklorid gis som monoterapi, er den anbefalte dosen til voksne 60-90 mg/m² kroppsoverflate. Epirubicinhydroklorid bør injiseres intravenøst i 3-5 minutter. Denne dosen

administreres som en enkeltdose eller fordeles over 2-3 påfølgende dager. Dette gjentas med intervaller på 21 dager. Status for pasientens bloddannende benmarg bør tas i betraktning.

Hvis det oppstår tegn på toksisitet, inkludert alvorlig neutropeni/neutropen feber og trombocytopeni (som fortsatt kan foreligge ved dag 21), kan doseendring eller utsettelse av den påfølgende dosen være nødvendig.

Kombinasjonsbehandling: Hvis epirubicinhydroklorid brukes i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler bør dosen reduseres tilsvarende. Vanlig brukt dose ved gastrisk karsinom er 50 mg/m².

Høydose (brystkarsinom)

Epirubicin som monoterapi ved høydosebehandling av brystkarsinom bør administreres i henhold til følgende regime:

Ved høydosebehandling kan epirubicin gis som en intravenøs bolus over 3-5 minutter, eller som en infusjon på opptil 30 minutters varighet.

Ved adjuvant behandling av pasienter med tidlige stadier av brystkreft med positive lymfeknuter, anbefales intravenøse doser epirubicinhydroklorid i området fra 100 mg/m² (som enkeltdose på dag 1) til 120 mg/m² (i to doser fordelt på dag 1 og dag 8) hver 3. – 4. uke, i kombinasjon med intravenøs cyklofosamid og 5-fluoruracil og oral tamoksifen.

Lavere doser (60-75 mg/m² for konvensjonell behandling og 105-120 mg/m² for høydosebehandling) eller utsettelse av den neste dosen anbefales for pasienter med nedsatt benmargsfunksjon etter tidligere kjemoterapi eller strålebehandling, på grunn av alder eller neoplastisk benmargsinfiltrasjon. Den totale dosen per behandlingssyklus kan fordeles over 2-3 påfølgende dager.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

Det anbefales at dosen reduseres hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av epirubicin hos barn er ikke fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Epirubicin elimineres hovedsakelig via leveren. For å unngå en økning i generell toksisitet bør dosen til pasienter med nedsatt leverfunksjon, reduseres på følgende måte:

Serumbilirubin	ASAT (aspartataminotransferase)	Dosereduksjon
1,4 – 3 mg/100 ml	2-4 ganger øvre normalgrense	50 %
> 3 mg/100 ml	> 4 ganger normalgrense	75 %

Nedsatt nyrefunksjon

Moderat nedsatt nyrefunksjon ser ikke ut til å kreve dosereduksjon da det er begrensede mengder epirubicin som elimineres via nyrene. En dosereduksjon anbefales imidlertid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin > 450µmol/l).

Dosering - Intravesikal administrasjon

For instruksjoner vedrørende fortynning av legemidlet før bruk, se også pkt. 6.6.

Epirubicin kan administreres intravesikalt ved behandling av overflatisk blærekarzinom, karsinom in situ og profylaktisk for å forhindre tilbakefall etter transuretral reseksjon. Det bør ikke gis intravesikalt ved behandling av invasive tumorer som har penetrert blæreveggen. Systemisk behandling eller kirurgi er mer hensiktsmessig i disse tilfellene.

Forskjellige doseringsregimer blir brukt, og følgende kan brukes som en retningslinje:

- Overflatisk blærekarinom: Ukentlig blæreskylling med 50 mg/50 ml (fortynnet med fysiologisk saltoppløsning eller sterilt vann) i 8 uker. En dosereduksjon på 30 mg pr. 50 ml anbefales ved lokal toksisitet (kjemisk cystitt).
- Karsinom *in situ*: Opptil 80 mg/50 ml (avhengig av pasientens toleranse).
- Profylakse mot tilbakefall etter transuretral reseksjon: 4 ukentlige administrasjoner på 50 mg/50 ml fulgt av 11 månedlige instillasjoner med samme dose.

Fortynningstabell for oppløsninger til blæreinstillasjon

Nødvendig dose epirubicinhydroklorid	Volum ved injeksjon av 2 mg/ml epirubicinhydroklorid	Volum av fortynningsmiddel sterilt vann til injeksjon eller sterilt saltvann 0,9 %	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 bør holdes intravesikalt i 1-2 timer. For å unngå fortynning med urin bør pasienten henstilles om å ikke drikke noe 12 timer før instillasjonen. Under instillasjonen bør pasienten av og til endre stilling og bes om å tømme blæren etter avsluttet instillasjon.

Administrasjonsmåte

Epirubicin skal kun administreres intravenøst eller intravesikalt.

Epirubicin må ikke administreres subkuttant eller intramuskulært.

Ved intravesikal administrasjon skal legemidlet ikke fortynnes (se pkt. 6.6)

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre antracykliner eller antracendioner
- Amming

Intravenøs bruk

- vedvarende myelosuppresjon
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- alvorlig nedsatt hjertefunksjon (inkludert hjertemuskelsvikt av fjerde grad, akutt hjerteinfarkt og tidligere hjerteinfarkt som førte til hjertemuskelsvikt av tredje og fjerde grad, akutte inflammatoriske hjertesykdommer)
- nylig hjerteinfarkt
- ustabil angina pectoris
- kardiomyopati
- alvorlige arytmier
- pasienter med akutte systemiske infeksjoner
- tidligere behandling med maksimal kumulativ dose av epirubicinhydroklorid og/eller andre antracykliner eller antracendioner (se pkt. 4.4)

Intravesikal bruk

- urinveisinfeksjoner
- blærebetennelse
- hematuri
- invasive tumorer som har penetrert blæreveggen
- problemer med kateterisering
- stort volum av residualurin
- kontrahert blære

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt - Epirubicin bør kun administreres under nøye overvåkning av kvalifisert lege med erfaring i bruk av kjemoterapi.

Epirubicin skal ikke administreres subkutant eller intramuskulært.

En nøye monitorering av laboratorieparametre og hjertefunksjon bør utføres før behandlingen starter.

Dersom epirubicin administreres som en kontinuerlig infusjon, bør dette helst foregå med et kateter i en sentral vene.

Pasienter bør være restituert fra akutt toksisitet (f.eks. stomatitt, mukositt, nøytropeni, trombocytopeni og generelle infeksjoner) ved tidligere cytotoksisk behandling før behandling med epirubicin innledes.

Selv om behandling med høye doser av epirubicinhydroklorid (f.eks. ≥ 90 mg/m² hver 3. til 4. uke) forårsaker bivirkninger som generelt er lik dem som observeres ved standarddoser (< 90 mg/m² hver 3. til 4. uke), kan alvorlighetsgraden av nøytropeni og stomatitt/mukositt være økt. Behandling med høye doser av epirubicinhydroklorid krever spesiell overvåking av mulige kliniske komplikasjoner på grunn av kraftig myelosuppresjon.

Hjertefunksjon – Kardiotoksitet er en risiko ved antracyklin-behandling som kan manifesteres ved tidlige (dvs. akutte) eller sene (dvs. forsinkede) hendelser.

Det involverer en vedvarende reduksjon av QRS-spenningen, forlengelse av det systoliske intervallet (PEP/LVET) utover normale grenser og en reduksjon av ejeksjonsfraksjonen til den venstre ventrikkelen. Tidlig klinisk diagnose av hjertesvikt induisert av cytostatika ser ut til å være essensielt for en vellykket behandling med digitalis, diuretika, perifere vasodilatorer, kost med lavt natriuminnhold og tilstrekkelig hvile. Hjertemonitorering av pasienter som behandles med epirubicin, er derfor svært viktig, og det anbefales å undersøke hjertefunksjonen med ikke-invasive metoder.

Tidlige (dvs. akutte) hendelser. Tidlig kardiotoksitet forårsaket av epirubicin består hovedsakelig av sinus takykardi og/eller endringer i elektrokardiogram (EKG) slik som ikke-spesifikke forandringer i ST-T bølgen. Takyarytmier, inkludert premature ventrikkelkontraksjoner, ventrikkeltakykardi og bradykardi samt atriventrikulær blokk og grenblokk har også blitt rapportert. Vanligvis forutsier ikke disse effektene en etterfølgende utvikling av forsinket kardiotoksitet, de anses sjeldent som klinisk betydningsfullt, og anses generelt ikke som en begrunnelse for seponering av behandlingen.

Sene (dvs. forsinkede) hendelser. Forsinket kardiotoksitet utvikles vanligvis i de sene stadier av behandlingsforløpet med epirubicin eller i løpet av 2 til 3 måneder etter avsluttet behandling, men senere hendelser (flere måneder/år etter avsluttet behandling) har også blitt rapportert. Forsinket kardiomyopati manifesteres som redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) og/eller tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt (CHF) slik som dyspné, lungeødem, avhengig ødem, kardiomegali og hepatomegali, oliguri, ascites, pleuraeffusjon og galopptrytme. Livstruende CHF er den mest alvorlige form for antracyklin-indusert kardiomyopati og representerer den kumulative dosebegrensende toksisiteten til legemidlet.

Risikoen for å utvikle CHF øker markant når den totale kumulative dosen av epirubicinhydroklorid overstiger 900 mg/m² eller ved en lavere kumulativ dose til pasienter som også har fått strålebehandling mot det mediastinale område. Denne kumulative dosen skal kun overskrides med ekstrem forsiktighet (se pkt. 5.1).

Hjertefunksjonen bør undersøkes før pasienter får behandling med epirubicin og de må overvåkes (ved hjelp av EKG, ekkokardiografi eller nukleær måling av ejeksjonsfraksjonen (ved hjelp av radionuklid-angiografi)) under hele behandlingen for å minimalisere risikoen for at de pådrar seg alvorlig nedsatt hjertefunksjon. Risikoen kan reduseres ved regelmessig overvåking av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) under behandlingsperioden, og umiddelbar seponering av epirubicin ved første tegn til nedsatt funksjon. Den foretrukne metoden for gjentatt evaluering av hjertefunksjonen (evaluering av LVEF) inkluderer ”multi-gated” radionuklid-angiografi (MUGA)

eller ekkokardiografi (ECHO). En initial evaluering av hjertet med EKG og enten MUGA-skanning eller ECHO er anbefalt, særlig hos pasienter med risikofaktorer for økt kardiotoxisitet. Gjentatt MUGA eller ECHO for bestemmelse av LVEF bør utføres, særlig ved høyere, kumulative antracyklindoser. Teknikken som brukes ved evaluering bør være konsekvent gjennom hele oppfølgingen.

På grunn av risikoen for kardiomyopati bør en kumulativ dose på 900 mg/m² epirubicinhydroklorid kun overskrides med ekstrem forsiktighet.

Risikofaktorer for kardiotoxisitet inkluderer aktiv eller passiv kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling mot det mediastinale/perikardiale området, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracenedioner og samtidig bruk av andre legemidler som kan undertrykke hjertekontraktilitet eller kardiotoxiske legemidler (f.eks. trastuzumab) med en økt risiko hos eldre (se pkt. 4.5)

Hjertesvikt (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) har blitt observert hos pasienter som fikk trastuzumabbehandling som monoterapi eller i kombinasjon med antracykliner slike som epirubicin. Denne kan være moderat til alvorlig og har blitt forbundet med død.

Trastuzumab og antracykliner, slik som epirubicin, bør ikke brukes i kombinasjon, foruten i velkontrollerte kliniske studier med hjertermonitorering. Pasienter som tidligere har mottatt antracykliner er også i fare for kardiotoxisitet med trastuzumabbehandling, selv om risikoen er lavere enn med samtidig bruk av trastuzumab og antracykliner.

Den rapporterte halveringstiden til trastuzumab varierer, og trastuzumab kan forbli i sirkulasjonen i opptil 7 måneder etter avsluttet behandling. Pasienter som får antracykliner, slik som epirubicin, etter seponering av trastuzumab kan muligens ha en økt risiko for kardiotoxisitet. Leger bør unngå antracyklinbasert behandling i opptil 7 måneder etter seponering av trastuzumab hvis dette er mulig.

Dersom antracykliner, slik som epirubicin blir brukt, bør pasientens hjerterfunksjon følges nøye.

Dersom det utvikles symptomatisk hjertesvikt under trastuzumabbehandling etter epirubicinbehandling, bør det behandles med standard legemidler for dette formålet.

Hjerterfunksjonen må overvåkes spesielt nøye hos pasienter som får høye, kumulative doser og hos pasienter med risikofaktorer. Eldre pasienter, barn og pasienter som tidligere har hatt hjertesykdom har også en høyere risiko for kardiotoxisitet.

Kardiotoxisitet kan imidlertid forekomme ved lavere, kumulative doser selv uten tilstedeværelse av kardiale risikofaktorer.

Føtale og/eller neonatale kardiotoxiske hendelser, inkludert føtal død, er sporadisk rapportert etter eksponering for epirubicin *in utero* (se pkt. 4.6).

Sannsynligvis er toksisiteten til epirubicin og andre antracykliner eller antracenedioner additiv.

Hematologisk toksisitet – Som for andre cytotoxiske legemidler kan epirubicin forårsake myelosuppresjon. Den hematologiske profilen bør vurderes før og under behandlingen med epirubicin, inkludert differensiert måling av antall hvite blodceller. Doseavhengig, reversibel leukopeni og/eller granulocytopeni (nøytropeni) er den dominerende manifestasjonen av epirubicin hematologisk toksisitet og er den mest vanlige akutte dosebegrensende toksisiteten av dette legemidlet. Leukopeni og nøytropeni er vanligvis mer alvorlig ved høydose programmer, hvor nadir i de fleste tilfeller nås mellom dag 10 og 14 etter legemiddeladministrasjon. Dette er vanligvis forbigående og i de fleste tilfeller returnerer antall hvite blodceller/nøytrofile celler tilbake til normalverdiene innen dag 21. Trombocytopeni og anemi kan også forekomme. Kliniske konsekvenser av alvorlig myelosuppresjon inkluderer feber, infeksjon, sepsis/septikemi, septisk sjokk, blødning, vevshypoksi eller død.

Sekundær leukemi – Sekundær leukemi, med eller uten den preleukemiske fasen, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med antracykliner, inkludert epirubicin. Sekundær leukemi er mer vanlig når slike legemidler gis i kombinasjon med DNA-ødeleggende antineoplastiske legemidler, i kombinasjon med strålebehandling, når pasienter har fått kraftig forbehandling med cytotoxiske legemidler eller

ved doseeskalering av antracykliner. Disse formene for leukemi kan ha en latensperiode på 1-3 år (se pkt. 5.1).

Gastrointestinalt – Epirubicin er et emetikum. Mukositt/stomatitt forekommer vanligvis tidlig etter legemiddeladministrasjon og kan, hvis det er alvorlig, utvikle seg til sår i mucosa i løpet av noen få dager. Hos de aller fleste pasienter forsvinner denne bivirkningen i løpet av den tredje uken med behandling.

Leverfunksjon – Epirubicin elimineres hovedsakelig via det hepatobiliære system. Totalt serumbilirubin, alkalisk fosfatase, ALAT- og ASAT-nivåer bør vurderes før og under behandling med epirubicin. Pasienter med forhøyet bilirubin eller ASAT kan oppleve langsommere clearance av legemidlet som fører til økt samlet toksisitet. Lavere doser anbefales hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke få epirubicin (se pkt. 4.3).

Nyrefunksjon – Serumkreatinin bør måles før og under behandling. Doseringsjusteringer er nødvendig for pasienter med serumkreatinin > 5 mg/dl (se pkt. 4.2).

Reaksjoner på injeksjonsstedet – Flebosklerose kan forekomme som et resultat av injeksjon i et lite kar eller som et resultat av gjentatte injeksjoner i samme vene. Risikoen for flebitt/tromboflebitt på injeksjonsstedet kan minimaliseres ved å følge de anbefalte administrasjonsprosedyrene (se pkt. 4.2).

Ekstravasering – Ekstravasering av epirubicin under intravenøs injeksjon kan føre til lokal smerte, alvorlige vevsskader (blæredannelse, alvorlig cellulitt) og nekrose. Legemiddelinfusjonen bør avbrytes umiddelbart hvis det er tegn eller symptomer på ekstravasering under den intravenøse administrasjonen av epirubicin. Bivirkningen av ekstravasering av antracykliner kan forebygges eller reduseres ved umiddelbar bruk av en spesifikk behandling for eksempel deksrazoksan (vennligst se relevant preparatomtale for bruk). Pasientens smerte kan lindres ved å kjøle ned området og holde det kjølig, og ved bruk av hyaluronsyre og dimetylsulfoksid. Pasienten bør overvåkes nøye i den etterfølgende perioden siden nekrose kan forekomme opptil flere uker etter forekomst av ekstravasering. En plastisk kirurg kan konsulteres med tanke på mulig inngrep.

Annet – Som for alle cytotoksiske legemidler har det i enkelte tilfeller blitt rapportert tromboflebitt og tromboemboliske fenomener, inkludert lungeembolisme (i noen tilfeller fatale) ved bruk av epirubicin.

Tumorlysesyndrom – Epirubicin kan indusere hyperurikemi på grunn av den omfattende purinkatabolismen som ledsager det hurtige legemiddelinduserte lyseringen av neoplastiske celler (tumorlysesyndrom). Urinsyrenivåer i blodet, kalium, kalsiumfosfat og kreatinin bør vurderes etter den initiale behandlingen. Hydrering, urinalkalisering og profylaktisk behandling med allopurinol for å forhindre hyperurikemi kan minimalisere de potensielle komplikasjonene ved tumorlysesyndrom.

Immunosuppressive effekter / økt mottakelighet for infeksjoner – Administrasjon av levende eller uskadeliggjorte vaksiner til pasienter som har fått svekket immunforsvar på grunn av kjemoterapeutiske legemidler inkludert epirubicin, kan resultere i alvorlige eller fatale infeksjoner (se pkt. 4.5). Vaksinasjon med en levende vaksine bør unngås hos pasienter som får epirubicin. Drept eller inaktivert vaksiner kan administreres; responsen til slike vaksiner kan imidlertid være redusert.

Reproduksjonssystemet – Epirubicin kan forårsake gentoksisitet. Menn og kvinner som behandles med epirubicin bør bruke effektive prevensjonsmidler. Pasienter som ønsker å få barn etter avsluttet behandling, bør rådes til å søke genetisk rådgivning hvis dette er hensiktsmessig og tilgjengelig (se pkt. 4.6).

Ytterligere advarsler og forsiktighetsregler for andre administrasjonsveier

Intravesikal administrasjon – Administrasjon av epirubicin kan resultere i symptomer på kjemisk cystitt (slik som dysuri, polyuri, nokturni, stranguri, hematuri, ubehag i blæren og nekrose i

blæreveggen) og blærekonstriksjon. Spesiell oppmerksomhet er nødvendig ved problemer med kateterisering (f.eks. obstruksjon i urinveiene på grunn av massive intravesikale tumorer).

Intraarteriell administrasjon – Intraarteriell administrasjon av epirubicin (transkateter arteriell embolisering for lokaliserte eller regionale behandlinger av primær leverkarsinom eller levermetastaser) kan resultere i (i tillegg til systemisk toksisitet kvalitativt lik det som observeres etter intravenøs administrasjon av epirubicin) lokaliserte eller regionale hendelser som inkluderer gastroduodenale sår (sannsynligvis på grunn av refluks av legemidlene inn i den gastriske arterien) og forsnævring av gallegangen på grunn av legemiddelindusert skleroserende kolangitt. Denne administrasjonsformen kan føre til omfattende nekrose av det perforerte vevet.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder 18 mg natrium per 5 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 35 mg natrium per 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 89 mg natrium per 25 ml hetteglass. Dette tilsvarer 4,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 266 mg natrium per 75 ml hetteglass. Dette tilsvarer 13,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 354 mg natrium per 100 ml hetteglass. Dette tilsvarer 17,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Epirubicin brukes hovedsakelig i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler. Additiv toksisitet kan spesielt forekomme med hensyn til benmarg/hematologiske- og gastrointestinale effekter (se pkt. 4.4). Bruk av epirubicin i kombinasjonsterapi med andre potensielt kardiotoxiske legemidler (f.eks. 5-fluorouracil, cyklofosfamid, taksaner, cisplatin), samtidig (eller tidligere) strålebehandling mot mediastinum, og samtidig bruk av andre kardioaktive forbindelser (f.eks. kalsiumkanalblokkere), krever overvåking av hjertefunksjon gjennom hele behandlingen.

Epirubicin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Endringer i leverfunksjonen indusert av samtidig behandling kan påvirke metabolismen til epirubicin, farmakokinetikken, den terapeutiske effekten og/eller toksisiteten (se pkt. 4.4).

Antracykliner inkludert epirubicin bør ikke administreres i kombinasjon med andre kardiotoxiske legemidler dersom pasientens hjertefunksjon ikke overvåkes nøye. Pasienter som får antracykliner etter avsluttet behandling med andre kardiotoxiske legemidler, spesielt legemidler med lang halveringstid som trastuzumab, kan også ha økt risiko for å utvikle kardiotoksisitet. Halveringstiden til trastuzumab er variabel, og trastuzumab kan bli værende i sirkulasjonen i opptil 7 måneder. Leger bør derfor unngå antracyklinbasert behandling i opptil 7 måneder etter avsluttet trastuzumab-behandling hvis dette er mulig. Hvis antracykliner brukes tidligere enn dette anbefales en nøye overvåking av hjertefunksjonen.

Vaksinering med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som får epirubicin. Uskadeliggjorte eller inaktiverte vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksiner kan imidlertid være redusert.

Cimetidin 400 mg to ganger daglig gitt før epirubicinhydroklorid 100 mg/m² hver 3. uke, førte til en 50 % økning i epirubicin AUC og en 41 % økning i epirubicinol AUC (sistnevnte p<0.05). AUC for 7-deoksy-doksorubicinol-aglykon og blodgjennomstrømningen i lever ble ikke redusert, så redusert cytokrom P-450-aktivitet kan ikke forklare resultatene.

Cimetidin bør seponeres under behandling med epirubicin.

Paklitaksel kan forårsake økte plasmakonsentrasjoner av uforandret epirubicin og dennes metabolitter (som verken er toksiske eller aktive) når det gis før epirubicin. I en studie var den hematologiske toksisiteten større når paklitaksel ble administrert før epirubicin, sammenlignet med etter epirubicin. Samtidig administrasjon av paklitaksel eller docetaksel påvirket ikke farmakokinetikken til epirubicin når epirubicin ble administrert før taksanet.

Denne kombinasjonen kan brukes dersom administrasjonen av disse to legemidlene blir forskjøvet. Ved administrasjon av disse to legemidlene bør infusjon av epirubicin og paklitaksel utføres med et intervall på minst 24 timer.

Deksverapamil kan endre farmakokinetikken til epirubicin og muligens øke dennes benmargsdepressive effekten.

En studie har vist at docetaksel kan øke plasmakonsentrasjonen av epirubicinmetabolittene når det administreres rett etter epirubicin.

Kinin kan akselerere den innledende distribusjonen av epirubicin fra blod til vev og kan påvirke epirubicins fordeling med hensyn til røde blodceller.

Samtidig administrasjon av interferon alfa-2b kan føre til en reduksjon av både terminal elimineringshalvtid og total clearance av epirubicin.

Muligheten for en tydelig forstyrrelse av hematopoesen skal tas i betraktning ved (pre-) behandling med legemidler som påvirker benmargen (dvs. cytostatika, sulfonamid, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrin-derivater, antiretrovirale legemidler).

Økning av myelosuppresjon kan forekomme hos pasienter som får kombinasjonsbehandling av antracyklin og deksrazoksan.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av epirubicin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Epirubicin Teva skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke kvinnens kliniske tilstand gjør behandling med epirubicin nødvendig.

Unngå bruk av epirubicin under 1. trimester. Tilgjengelige data hos mennesker fastslår ikke forekomst eller fravær av alvorlige fødselsdefekter og spontanabort i forbindelse med bruk av epirubicin under 2. og 3. trimester.

Føtal og/eller neonatal forbigående ventrikelhypokinesi, forbigående økning av hjerteenzymer og føtal død fra mistenkt antrasyklinindusert kardiotoxiskitet er sporadisk rapportert etter eksponering for epirubicin *in utero* i 2. og/eller 3. trimester (se pkt. 4.4). Overvåk fosteret og/eller den nyfødte for kardiotoxiskitet og utfør tester i tråd med behandlingsretningslinjer.

Amming

Det er ikke kjent om epirubicin utskilles i morsmelk. Siden mange legemidler, inkludert andre antracykliner, utskilles i morsmelk og på grunn av de mulige alvorlige bivirkningene epirubicin kan føre til hos ammende spedbarn, bør ammende kvinner rådes til å ikke amme under behandlingen med epirubicin og i minst 7 dager etter siste dose.

Fertilitet

Epirubicin kan indusere kromosomforandringer i sædceller hos mennesker. Menn som får behandling med epirubicin bør søke råd om sædpreservering på grunn av muligheten for irreversibel sterilitet forårsaket av behandlingen.

Epirubicin kan forårsake amenoré eller prematur menopause hos premenopausale kvinner.

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør rådes til å unngå å bli gravide under behandling og til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 og en halv måned etter siste dose.

Menn som får behandling med epirubicin bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 3 og en halv måned etter siste dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Effekten av epirubicin på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner har ikke blitt systematisk evaluert. Epirubicin kan imidlertid forårsake kvalme og oppkast, og dette kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger har blitt observert og rapportert under behandling med epirubicin med følgende frekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

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

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon, konjunktivitt
	Mindre vanlige	Sepsis*, pneumoni*
	Ikke kjent	Septisk sjokk ^a , cellulitt ^b
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Akutt lymfatisk leukemi, akutt myelogen leukemi ^c
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Myelosuppresjon (leukopeni, granulocytopeni og nøytropeni, anemi, trombocytopeni og febril nøytropeni)
	Ikke kjent	Blødning og vevshypoksi som et resultat av myelosuppresjon.
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaksi ^{*,d}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi, dehydrering*
	Sjeldne	Hyperurikemi* (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne	Svimmelhet
	Ikke kjent	Perifer nevropati ^e , hodepine
Øyesykdommer	Svært vanlige	Keratitt
Hjertesykdommer	Vanlige	Kongestiv hjertesvikt (dyspné, ødem, hepatomegali, ascites, lungeødem, pleuraeffusjon, galopptrytme), ventrikkeltakykardi, bradykardi, AV-blokk, grenblokk
	Sjeldne	Kardiotoksisitet (f.eks. endringer i EKG, arytmi, kardiomyopati)
Karsykdommer	Svært vanlige	Hetetokter, flebitt*

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Vanlige	Blødning*, flushing*
	Mindre vanlige	Embolisme*, arteriell embolisme*, tromboflebitt*
	Ikke kjent	Sjokk*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Lungeembolisme*. ^f
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme og oppkast ^g , stomatitt, mukositt ^h , diaré ⁱ
	Vanlige	Gastrointestinal smerte*, gastrointestinal erosjon*, øsofagitt, gastrointestinale sår*,
	Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning*
	Ikke kjent	Abdominalt ubehag, oral slimhinneerosjon, munnsår, smerte i munnen, brennende følelse i slimhinnen, blødning i munnen og bukkal pigmentering*
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Alopeci ^j , hudtoksisitet
	Vanlige	Utslett/kløe, pigmentering av negl*, hudlidelse, hyperpigmentering av hud*
	Mindre vanlige	Urtikaria*, erytem*
	Ikke kjent	Fotosensitivitetsreaksjon*
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Kromaturi*. ^k
	Ikke kjent	Proteinuri ^l
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Amenoré
	Sjeldne	Azoospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Malaise, feber*
	Vanlige	Erytem på infusjonsstedet, frysninger*
	Mindre vanlige	Asteni
	Sjeldne	Hyperpyreksi
	Ikke kjent	Lokal smerte, vevsnekrose, flebosklerose ^m
Undersøkelser	Svært vanlige	Unormale transaminaser
	Vanlige	Redusert ejeksjonsfraksjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Svært vanlige	Kjemisk cystitt (noen ganger med blødninger)*. [#]
	Ikke kjent	Overfølsomhet overfor bestrålt hud (radiation recall-reaksjon)*

* Bivirkning identifisert etter markedsføring

[#] etter intravesikal administrasjon (se pkt. 4.4)

^a kan forekomme som et resultat av myelosuppresjon

^b f.eks. alvorlige vevslesjoner

^c med eller uten en preleukemisk fase, hos pasienter behandlet med epirubicin i kombinasjon med DNA-skadende antineoplastiske midler. Disse leukemiene har kort (1-3 år) latenstid.

^d anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner med eller uten sjokk, inkludert utslett, kløe, feber og frysninger

^e ved høye doser

^f i isolerte tilfeller med fatalt utfall

^g oppstår ofte i løpet av de første 24 timene (hos nesten alle pasienter)

^h kan oppstå 5 til 10 dager etter behandlingsstart

ⁱ som kan føre til dehydrering

^j i 60-90 % av behandlede tilfeller. Det omfatter dårlig skjeggvekst hos menn. Alopeci er doseavhengig og reversibel i de fleste tilfeller.

^k rødfarget urin i 1-2 dager etter administrasjon

^l hos pasienter som ble behandlet med en høy dose

^m etter utilsiktet paravenøs injeksjon

Intravesikal administrasjon

Siden kun en liten mengde av virkestoffet reabsorberes etter intravesikal inngivelse, er alvorlige systemiske bivirkninger samt allergiske reaksjoner sjeldne. Vanlig rapporterte bivirkninger er lokale reaksjoner som brennende følelse og hyppig vannlating (pollakisuri). Bakteriell eller kjemisk cystitt har blitt rapportert sjeldent (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene er for det meste 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 resultere i alvorlig myelosuppresjon (hovedsakelig leukopeni og trombocytopeni), gastrointestinale toksiske effekter (hovedsakelig mukositt) og akutte hjertekomplikasjoner. Blodtransfusjon er påkrevd under denne perioden, det samme er isolasjon i et sterilt rom. Latent hjertesvikt har blitt observert ved antracyklinflere måneder til år etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4). Pasientene må overvåkes nøye. Pasientene bør behandles i henhold til konvensjonelle retningslinjer ved tegn på hjertesvikt.

Behandling

Symptomatisk. Epirubicin kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, ATC-kode: L01D B03

Virkningsmekanismen for epirubicin er relatert til dets evne til å binde til DNA. Undersøkelser av cellekulturer har vist rask penetrasjon inn i cellene, lokalisering i cellekjernen og hemming av nukleinsyresyntesen og mitosen. Epirubicin er vist å være aktiv mot et bredt spekter av eksperimentelle tumorer, inklusive L1210 og P388 leukemier, sarkom SA180 (fast og ascites), B16-melanomer, brystkarsinomer, Lewis lungekarsinomer og kolonkarsinom 38. Det er også vist virkning mot humane tumorer transplantert på atymiske nakenmus (melanomer og karsinomer i bryst, lunge, prostata og eggstokker).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos pasienter med normal lever- og nyrefunksjon, følger plasmanivået etter intravenøs injeksjon av epirubicinhydroklorid i en dose på 60-150 mg/m², en trefasisk avtagende kurve med en svært rask første fase og en sakte terminal fase med en plasmahalveringstid på omtrent 40 timer. Epirubicin elimineres hovedsakelig via leveren, høye plasmaclearance-verdier (0,9 l/min) indikerer at denne sakte elimineringen skyldes utstrakt vevs distribusjon. Distribusjonsstudier med rotter har vist at epirubicin ikke passerer blod/hjerne-barrieren. De høye verdiene for plasmaclearance (0,9 l/min) og den langsomme elimineringen tyder på et stort distribusjonsvolum.

Biotransformasjon

Hovedmetabolittene er epirubicinol (13-OH-epirubicin) og glukuronider av epirubicin og epirubicinol.

4'-O-glukuronideringen skiller epirubicin fra doksorubicin og kan forklare epirubicins raske eliminering og reduserte toksisitet. Plasmaverdiene for hovedmetabolitten epirubicinol er alltid lavere enn for uforandret legemiddel og går praktisk talt parallelt.

Eliminasjon

Omtrent 9-10 % av den administrerte dosen utskillelse med urin etter 48 timer. Epirubicin elimineres hovedsakelig via leveren. Omtrent 40 % av den administrerte dosen gjenfinnes i gallen etter 72 timer. Forstyrrelse av leverfunksjon forårsaker høyere plasmaverdier og krever dosereduksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Etter gjentatt dosering av epirubicin til rotte, kanin og hund, var målorganene det hematopoietiske system, gastrointestinaltraktus, nyre, lever og reproduksjonsorganene. Epirubicin var også kardiotoxisk hos rotte, kanin og hund.

I likhet med andre antracykliner var epirubicin mutagent, genotoksisk, embryotoksisk og karsinogent hos rotter.

Peri-/postnatale studier med rotter tyder på bivirkninger hos avkommet ved kliniske doser. Det er ikke kjent hvor mye epirubicin som går over i morsmelk.

Det ble ikke sett misdannelser hos kaniner, men som andre antracykliner og cytotoxiske legemidler må epirubicin anses å være potensielt teratogent.

Dyrestudier indikerer at epirubicin har større terapeutisk bredde og lavere hjertetoksitet og systemisk toksisitet enn doksorubicin

En lokal toleransestudie med rotter og mus viste at ekstravasering av epirubicin medførte vevsnekrose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Saltsyre til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Langvarig kontakt med en basisk oppløsning bør unngås da det kan føre til hydrolyse av legemidlet. Epirubicin Teva må ikke blandes med heparin på grunn av mulighet for utfelling.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Epirubicin Teva kan fortynnes med 0,9 % natriumkloridoppløsning eller glukose 5 % og administreres intravenøst. Ved intravesikal administrasjon bør legemidlet fortynnes med 0,9 % natriumkloridoppløsning eller sterilt vann.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er som følger:

Viaflo pose (uten PVC)	Kjøleskap 2 - 8 °C	Romtemperatur 15 - 25 °C, omgivelseslys
-------------------------------	-------------------------------	--

0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning	28 dager	14 dager
5 % glukose injeksjonsvæske, oppløsning	28 dager	28 dager
Polypropylen sprøyte	Kjøleskap 2 - 8 °C	Romtemperatur 15 - 25 °C, omgivelseslys
0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning	28 dager	14 dager
Vann til injeksjonsvæsker	28 dager	7 dager
Ufortynnet	28 dager	14 dager

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser for bruksferdig oppløsning være brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Oppbevares og transporteres nedkjølt.
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

Oppbevaring av injeksjonsvæsken i nedkjølt tilstand kan føre til at produktet tykner. Den fortykkede væsken vil returnere til en svakt viskøs til tyntflytende oppløsning etter to til maksimum fire timers oppvarming ved kontrollert romtemperatur (15-25 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Epirubicin Teva foreligger i klare hetteglass type I, med gummipropp av brombutyl, aluminiumsforsegling og rekorking ("snap-cap") med henholdsvis 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml eller 100 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hver kartong inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av infusjonsoppløsning skal utføres av trenet personell under aseptiske forhold.

Tilberedning av infusjonsoppløsning skal utføres i aseptisk område spesielt beregnet for dette.

Personer som arbeider med Epirubicin Teva 2mg/ml, skal bruke engangshansker, sikkerhetsbriller og munnbind.

Epirubicin Teva kan fortynnes med 0,9 % natriumkloridoppløsning eller glukose 5 % og administreres intravenøst. Oppløsningen skal tilberedes umiddelbart før bruk. Ved intravesikal administrasjon bør legemidlet fortynnes med 0,9 % natriumkloridoppløsning eller sterilt vann. Konsentrasjonen etter fortynning skal være 0,6-1,6 mg/ml.

Epirubicin Teva inneholder ingen konserveringsmidler og er derfor kun beregnet til engangsbruk. Etter bruk bør legemiddel som ikke er anvendt, destrueres i overensstemmelse med forskriftene for bruk av cytostatika. Se også "Destruksjon".

Sølt eller lekket legemiddel kan inaktiveres med 1 % natriumhypoklorittoppløsning eller med fosfatbuffer (pH > 8) inntil oppløsningen er avfarget. Alt materiell som er brukt til vasking, må kastes som beskrevet under ("Destruksjon").

Gravid personale skal ikke håndtere cytostatika.

Ekskreter og oppkast skal vaskes bort med omhu.

Et ødelagt hetteglass må behandles med samme forsiktighet og må betraktes som kontaminert avfall. Kontaminert avfall må oppbevares i egnede, spesielt merkede beholdere. Se under "Destruksjon".

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel og alt materiell som er brukt ved tilberedning og administrasjon eller som har kommet i kontakt med epirubicinhydroklorid skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5438

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. september 2009
Dato for siste fornyelse: 29. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

30.11.2022