

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epirubicin medac 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 2 mg epirubisiinihydrokloridia.

Yksi 5 ml:n / 10 ml:n / 25 ml:n / 50 ml:n / 100 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg / 20 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg epirubisiinihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, punainen liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epirubisiinia käytetään useiden eri neoplastisten tilojen hoitoon mukaan lukien seuraavat:

- rintasyöpä
- pitkälle edennyt munasarjasyöpä
- mahasyöpä
- pienisoluisen keuhkasyöpä

Virtsarakkoon annosteltuna epirubisiinin on todettu olevan hyödyksi seuraavien sairauksien hoidossa:

- virtsarakon papillaarinen karsinooma
- virtsarakon in situ -karsinooma
- transuretraalisen resektion jälkeinen pinnallisen rakkosyövän uusiutumista estävä rakonsisäinen hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kardiotoksisuuden välttämiseksi kumulatiivista annosta 900–1000 mg/m² epirubisiinihydrokloridia ei tulisi ylittää (ks. kohta 4.4).

Tavanomainen annostus

Kun epirubisiinihydrokloridia käytetään yksinään, suositeltu annos aikuispotilailla on 60–90 mg/kehon pinta-alan m². Epirubisiinihydrokloridi injisoidaan laskimonsisäisesti 3–5 minuutin aikana. Annos toistetaan 21 päivän välein riippuen potilaan hematologisesta tilasta ja luuytimen toiminnasta.

Jos toksisuuden merkkejä, mukaan lukien vakavaa neutropeniaa/neutropeenista kuumetta ja trombosytopeniaa (mikä voi jatkua päivään 21) esiintyy, seuraavaa annostusta on tarvittaessa muutettava tai siirrettävä myöhempään ajankohtaan.

Korkea annos

Epirubisiini yksinään annettuna, korkean annoksen hoitomuotona keuhkosityövän hoitoon tulisi annostella seuraavan aikataulun mukaisesti:

- Pienisoluinen keuhkosityöpä (ei aiemmin hoidettu): 120 mg/m² epirubisiinihydrokloridia päivänä 1, kolmen viikon välein.

Korkean annoksen hoitona epirubisiini voidaan antaa boluksena laskimoon 3–5 minuutin aikana tai enintään 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Rintasyöpä

Varhaisvaiheen rintasyövän liittämissä hoitoon imusolmukkeiden ollessa positiivisia suositellaan epirubisiinihydrokloridiannosta laskimoon 100 mg/m² (yksittäisannos päivänä 1) – 120 mg/m² (jaettuna kahteen ja annostellaan päivinä 1 ja 8) 3–4 viikon välein yhdessä laskimoon annettavan syklofosfamidin ja 5-fluorourasilin ja suun kautta annettavan tamoksifeenin kanssa.

Alhaisempia annoksia (60–75 mg/m² tavanomaisessa hoidossa ja 105–120 mg/m² korkean annoksen hoidossa) suositellaan potilaille, joilla luuytimen toiminta on heikentynyt aiemman kemoterapian tai sädehoidon, potilaan iän tai neoplastisen luuydininfiltraation johdosta. Jakson kokonaisannos voidaan jakaa 2–3 peräkkäiselle päivälle.

Seuraavia epirubisiinihydrokloridiannoksia käytetään yleisesti monoterapiassa ja kemoterapian yhdistelmähoitossa monien muiden kasvainten hoitoon seuraavan taulukon mukaisesti:

Syöpäindikaatio	Epirubisiinihydrokloridiannos (mg/m²)^a	
	Monoterapia	Yhdistelmähoito
Pitkälle edennyt munasarjasyöpä	60–90	50–100
Mahasyöpä	60–90	50
Pienisoluinen keuhkosityöpä	120	120
Virtsarakkosityöpä	Virtsarakkoon annosteltuna 50 mg / 50 ml tai 80 mg / 50 ml (in situ -karsinoma) Profylaksi: 50 mg / 50 ml viikoittain 4 viikon ajan, sitten kuukausittain 11 kuukauden ajan	

^a Annostellaan yleensä päivänä 1 tai päivinä 1, 2 ja 3; 21 päivän välein

Yhdistelmähoito

Jos epirubisiinihydrokloridia käytetään yhdessä muiden sytotoksisten valmisteiden kanssa, annosta on vähennettävä sen mukaisesti. Tavallisesti käytetyt annokset on annettu edellä olevassa taulukossa.

Maksan vajaatoiminta

Epirubisiinin pääasiallinen poistumistie on hepatobiliaarinen järjestelmä. Jos potilaalla esiintyy maksan vajaatoimintaa, annosta on laskettava seerumin bilirubiiniarvon mukaisesti seuraavasti:

<u>Seerumin bilirubiini</u>	<u>ASAT</u>	<u>Annoksen vähennys</u>
1,4–3 mg / 100 ml		50 %
> 3 mg / 100 ml	> 4 kertaa normaali yläraja	75 %

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä munuaisten vajaatoiminta ei näytä vaativan annoksen vähentämistä, koska vain vähäinen määrä epirubisiinia poistuu kehosta tätä reittiä. Annosta voidaan kuitenkin joutua säättämään potilailla, joiden seerumin kreatiniini on > 5 mg/dl.

Pediatriset potilaat

Epirubisiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Annostus

Epirubisiini annetaan ainoastaan laskimoon tai virtsarakkoon.

Annostelu laskimoon

Epirubisiini suositellaan annettavaksi erillisenä 0,9-prosenttisena natriumkloridiliuosinfuusiona laskimoon sen jälkeen kun on varmistettu, että neula on asetettu asianmukaisesti laskimoon. Ekstravasaation riskiä on vältettävä (ks. kohta 4.4). Ekstravasaatiotilanteessa annostelu on keskeytettävä välittömästi.

Intravesikaalinen annostelu

Epirubisiinia voidaan antaa virtsarakkoon pinnallisen virtsarakkosyövän ja in situ -karsinooman hoitoon. Sitä ei saa annostella virtsarakkoon sellaisten invasiivisten kasvainten hoitoon, jotka ovat penetroituneet rakon seinämän läpi. Näissä tilanteissa systeeminen tai kirurginen hoito on asianmukaisempaa (ks. kohta 4.3). Epirubisiinia on käytetty onnistuneesti myös profylaktisena lääkkeenä virtsarakkoon pinnallisten kasvainten uusiutumisen estämiseksi transuretraalisen resektion jälkeen.

Pinnallisen virtsarakkosyövän hoitoon suositellaan seuraavaa hoitosuunnitelmaa alla annettua laimennustaulukkoa käyttäen:

8 viikoittaista 50 mg / 50 ml instillaatiota (laimennettuna 0,9-prosenttisella (0,9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella tai vedellä injektiota varten).

Jos paikallista toksisuutta havaitaan: Annoksen laskemista 30 mg / 50 ml:aan suositellaan.

In situ -karsinooma: Enintään 80 mg / 50 ml (potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan)

Profylaksi: 4 viikoittaista 50 mg / 50 ml annosta, joiden jälkeen 11 kuukausittaista instillaatiota samalla annoksella.

Rakkoinstillaatioiden laimennustaulukko

Tarvittava epirubisiinihydrokloridiannos	2 mg / ml epirubisiinihydrokloridi-injektio	Laimentimen määrä, injektioihin käytettävä vesi tai 0,9 % steriili NaCl-liuos	Rakkoinstillaation kokonaisvolyymi
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Liuoksen tulee pysyä virtsarakossa 1–2 tunnin ajan. Potilasta on neuvottava olemaan juomatta nesteitä 12 tunnin ajan ennen instillaatiota, jotta virtsa ei laimenna nestettä liikaa. Instillaation aikana potilasta on käännettävä aika ajoin ja häntä on kehoitettava virtsaamaan instillaation päätyttyä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille antrasykliineille tai antraseenidioneille.

Imetys (ks. kohta 4.6)

Laskimoon

- jatkuva myelosuppressio
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- äskettäinen sydäninfarkti

- vakavat rytmihäiriöt
- aikaisempi hoito epirubisiinin ja/tai muiden antrasykliinien ja antraseenidionien kumulatiivisilla maksimiannoksilla (ks. kohta 4.4)
- potilaat, joilla on akuutti systeeminen infektio
- epästabili angina pectoris
- myokardiopatia
- akuutti tulehduksellinen sydänsairaus

Virtsarakkoon

- virtsatietulehdus
- invasiiviset virtsarakonseinämän läpi penetroituvat kasvaimet
- katetrointiongelmat
- virtsarakkotulehdus
- verivirtsaisuus
- supistunut virtsarakko
- jäännösvirtsan suuri määrä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Epirubisiinia saa antaa ainoastaan pätevän ja sytotoksisten hoitojen käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnan alaisena.

Potilaiden tulee parantua aikaisempien sytoksisten hoitojen akuutista toksisuudesta (kuten stomatiitti, mukosiitti, neutropenia, trombosytopenia ja yleistyneet infektiot) ennen epirubisiinihoidon aloittamista.

Vaikka hoito suurilla epirubisiinihydrokloridiannoksilla (esim. ≥ 90 mg/m² 3–4 viikon välein) aiheuttaa yleensä samanlaisia haittavaikutuksia kuin hoito normaaleilla annoksilla (< 90 mg/m² 3–4 viikon välein), neutropenian ja stomatiitin/mukosiitin vaikeusaste saattaa olla pahempi. Hoito suurilla epirubisiinihydrokloridiannoksilla vaatii erityisen tarkkaa seurantaakin vakavan myelosuppression aiheuttamien kliinisten komplikaatioiden varalta.

Sydämen toiminta

Kardiotoksisuus on antrasykliinihoidon vaara, joka voi esiintyä varhaisena (eli akuuttina) tai myöhäisenä (eli viivästyneenä) vaikutuksena.

Varhaiset (eli akuutit) vaikutukset

Varhainen epirubisiinin kardiotoksisuus muodostuu pääasiallisesti sinustakykardiasta ja/tai elektrokardiogrammin (EKG) muutoksista, kuten ei-spesifiset ST-T-aallon muutokset. Takyarytmioita, mukaan lukien ennenaikaiset kammiosupistukset, kammiotakykardiaa ja bradykardiaa, kuin myös AV-blokkia ja haarakatkosta on raportoitu. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennusta niitä seuraavan viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymistä, ne ovat harvoin kliinisesti merkittäviä, ja ne ovat yleensä tilapäisiä, palautuvia eikä niitä huomioida epirubisiinihoidon lopetusta harkittaessa.

Myöhäiset (eli viivästyneet) vaikutukset

Viivästynyt kardiotoksisuus kehittyy yleensä epirubisiinihoidon myöhäisessä vaiheessa tai 2–3 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen, mutta myöhäisempiäkin tapauksia (usean kuukauden tai vuoden jälkeen hoidon lopettamisesta) on raportoitu. Viivästynyt kardiomyopatia esiintyy vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydänsairauden (CHF) merkkeinä tai oireina, kuten hengenahdistuksena, keuhkoödeemana, perifeeraalisena ödeemana, kardiomegaliana ja maksan suurentumisena, oliguriana, askiittina, pleuraalisena effusiona ja galoppirytmillä. Hengenvaarallinen kongestiivinen sydänsairaus on antrasykliinien aiheuttaman kardiomyopatian kaikkein vakavin muoto ja kuvastaa lääkevalmisteen annosta rajoittavaa kumulatiivista toksisuutta.

Kongestiivisen sydänsairauden kehittymisen riski kasvaa nopeasti lisättäessä epirubisiinihydrokloridin kumulatiivista kokonaisannosta yli 900 mg/m²; tämän kumulatiivisen hoitoannoksen saa ylittää ainoastaan äärimmäistä varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 5.1).

Sydämen toiminnan tarkkailu

Sydämen toiminta tulisi arvioida ennen kuin potilaat saavat epirubisiinihoitoa, ja sitä tulee tarkkailla koko hoidon ajan vakavan sydämen toiminnan vajauksen esiintymisriskin minimoimiseksi.

Tätä riskiä voidaan pienentää seuraamalla säännöllisesti vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF) epirubisiinihoidon aikana ja keskeyttämällä hoito välittömästi toimintahäiriön ensimmäisten merkkien ilmetessä. Suositeltavin kvantitatiivinen menetelmä sydämen toiminnan toistuvaan arviointiin (LVEF-arvio) on ejektiofraktion mittaaminen monikanavaisen radionuklidien angiografian (gammakuvaus, MUGA) tai kaikukuvauksen (ECHO) avulla. Lähtötason arviointi EKG:n ja joko gammakuvausten tai kaikukuvauksen avulla on suositeltavaa erityisesti potilaille, joilla kardiotoksisten vaikutusten riski on suurentunut. Vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on mitattava toistuvasti gammakuvausten (MUGA) tai kaikukuvauksen avulla erityisesti suurempien, kumulatiivisten antrasykliiniannosten kohdalla. Käytettävän mittaustekniikan on oltava yhdenmukainen koko seurannan ajan.

Kardiomyopatian riskin takia epirubisiinihydrokloridin kumulatiivisen annoksen 900 mg/m² saa ylittää ainoastaan suurella varovaisuudella.

Antrasykliinihoidon aiheuttamaan kardiomyopatiaan liittyy QRS-jännitteen pitkäaikainen aleneminen, systolisen intervallin (PEP) pidentyminen yli normaalirajojen ja ejektiofraktion pieneneminen (LVET). EKG-muutokset voivat merkitä antrasykliinihoidon aiheuttamaa kardiomyopatiaa, mutta EKG ei ole riittävän herkkä tai tarkka tapa seurata antrasykliinihoitoon liittyvää kardiotoksisuutta.

Kardiotoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai piilevä sydänverisuonitauti, aiemmin tai samanaikaisesti annettu sädehoito mediastinaaliselle/perikardiaaliselle alueelle, aikaisempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla, sydämen supistusta estävien lääkevalmisteiden tai kardiotoksisten lääkevalmisteiden (esim. trastutsumabi) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Viimeksi mainittuihin liittyy iäkkäillä suurentunut riski.

Sydämen toimintaa on tarkkailtava erittäin huolellisesti potilailla, jotka saavat suuria kumulatiivisia annoksia, sekä potilailla, joilla on riskitekijöitä. Epirubisiiniin liittyvää kardiotoksisuutta voi kuitenkin esiintyä myös alhaisemmilla kumulatiivisilla annoksilla sydämen riskitekijöistä riippumatta.

On todennäköistä, että epirubisiiniin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on additiivista.

Kardiotoksisuus käytettäessä yhdessä trastutsumabin kanssa

Sydämen vajaatoimintaa (luokka II–IV New York Heart Associationin, NYHA:n, asteikolla) on havaittu potilailla, joita on hoidettu joko trastutsumabilla yksinään tai yhdistettynä antrasykliineihin, esimerkiksi epirubisiiniin. Tämä vajaatoiminta voi olla kohtalaista tai vaikeaa ja on liitetty kuolemantapauksiin.

Tällä hetkellä trastutsumabia ja antrasykliineitä, esimerkiksi epirubisiinia, ei pidä käyttää yhdessä paitsi hyvin valvotuissa olosuhteissa kliinisessä tutkimuksessa, jossa sydämen toimintaa seurataan. Potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on myös sydäntoksisuuden riski trastutsumabihoitoon aikana; tämä riski on kuitenkin pienempi kuin käytettäessä trastutsumabia ja antrasykliineitä samanaikaisesti.

Trastutsumabin ilmoitettu puoliintumisaika vaihtelee. Aine saattaa olla verenkierrossa jopa 7 kuukauden ajan. Sen vuoksi lääkärin on mahdollisuuksien mukaan vältettävä hoitoa antrasykliineillä 7 kuukauden ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä kuitenkin käytetään ennen sitä, potilaan sydämen toiminnan huolellinen seuranta on suositeltavaa. Jos taas potilaalle kehittyä epirubisiinihoidon jälkeen annetun trastutsumabihoidon aikana oireinen sydämen vajaatoiminta, sitä on hoidettava tavanomaisin keinoin.

Hematologinen toksisuus

Muiden sytotoksisten aineiden tavoin myös epirubisiini saattaa aiheuttaa myelosuppressiota. Hematologiset profiilit tulee arvioida ennen jokaista epirubisiinin hoitajaksoa sekä jakson aikana, mukaan lukien eriteltyt valkosoluarvot (WBC). Annoksesta riippuva, palautuva leukopenia ja/tai granulositytopenia (neutropenia) on epirubisiinin hematologisen toksisuuden merkittävin ilmenemismuoto ja se on tämän lääkevalmisteen kaikkein yleisin akuutti annosta rajoittava toksisuus. Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vakavampia suurilla annostuksilla, ne saavuttavat aallonpohjan 10.–14. päivän välillä lääkevalmisteen annostelun jälkeen; tämä on yleensä ohimenevää ja valkosolu/neutrofiiliarvojen pitäisi palata normaalille tasolle 21. päivään mennessä. Trombositopeniaa ja anemiaa saattaa myös esiintyä. Vakavan myelosuppression kliinisiä seuraamuksia ovat kuume, infektio, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema.

Sekundaarinen leukemia

Sekundaarista leukemiaa esileukemiavaiheen kanssa tai ilman on raportoitu antrasykliineillä, myös epirubisiinilla, hoidetuilla potilailla. Sekundaarinen leukemia on yleisempi, kun näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkeaineiden kanssa, yhdessä sädehoidon kanssa, kun potilaita on esihoidettu runsaasti sytotoksilla lääkevalmisteilla tai kun antrasykliinien annostusta on lisätty. Näillä leukemioilla voi olla 1–3 vuoden latenssiaika (ks. kohta 5.1).

Ruoansulatuselimistö

Epirubisiini on emetogeeninen. Mukosiittia/stomatiittia esiintyy yleensä aikaisessa vaiheessa lääkevalmisteen aloittamisen jälkeen, ja mikäli se on vakavaa, se saattaa edetä muutaman päivän kuluessa limakalvon ulseraatioiksi. Useimmat potilaat paranevat tästä haittavaikutuksesta kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

Maksan toiminta

Epirubisiinin pääasiallinen eliminoitumisreitti on hepatobiliaarisen järjestelmän kautta. Seerumin kokonaisbilirubiini ja ASAT-arvot tulisi määrittää ennen epirubisiinihoitoa ja sen aikana. Lääkevalmisteen puhdistuma voi olla hitaampi, jolloin kokonaistoksisuus voi lisääntyä potilailla, joiden bilirubiini tai ASAT-arvot ovat koholla. Näille potilaille suositellaan alhaisempia annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille ei tule antaa epirubisiinia (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminta

Seerumin kreatiniini tulisi määrittää ennen hoitoa ja sen aikana. Annoksen muuttaminen on tarpeellista potilailla, joiden seerumin kreatiniini on > 5 mg/dl (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset injektiokohtaan

Lääkkeen infusointi pieneen suoneen tai toistuvasti samaan suoneen voi aiheuttaa laskimoskleroosia. Noudattamalla suositeltuja annostusmenetelmiä voidaan injektiokohdan flebiitin/tromboflebiitin riski minimoida (ks. kohta 4.2).

Ekstravasaatio

Epirubisiinin ekstravasaatio suonensisäisen injektion aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vakavia kudovaurioita (rakkuloiden muodostumista, vaikeaa selluliittia) ja nekroosia. Mikäli ekstravasaatiosta ilmenee merkkejä tai oireita epirubisiinin laskimoon annon aikana, tulee lääkevalmisteen infuusio keskeyttää välittömästi. Antrasykliinien ekstravasaation haittatapahtuma voidaan estää tai sitä voidaan lieventää käyttämällä välittömästi tiettyä hoitoa, esim. deksratsoksaania (ks. ohjeet kyseisten valmisteiden käyttöohjeista). Potilaan kipua voidaan lievittää jäähdyttämällä aluetta ja pitämällä sitä viileänä käyttämällä hyaluronihappoa ja DMSO:ta. Potilasta tulee tarkkailla huolellisesti infuusion jälkeen, sillä nekroosi saattaa kehittyä usean viikon jälkeen. Jos ekstravasaatio aiheuttaa nekroosia tulee plastiikkakirurgia konsultoida nekroosin poistamisen tarpeesta.

Muut

Muiden sytotoksisten lääkeaineiden tapaan on epirubisiinin käytön yhteydessä raportoitu satunnaista tromboflebiittia ja tromboembolisia ilmiöitä, kuten keuhkoemboliaa (joissakin tapauksissa kuolemaan johtavaa).

Tuumorilyysioireyhtymä

Epirubisiinin voi aikaansaada hyperurikemiaa laajan puriinien katabolian takia, joka seuraa lääkevalmisteen aiheuttamaa neoplastisten solujen nopeaa hajoamista (tuumorilyysioireyhtymä). Veren uraatti-, kalium-, kalsium-, fosfaatti- ja kreatiniinipitoisuudet tulee määrittää hoidon aloituksen jälkeen. Nesteytys, virtsan alkalisuus ja profylaksia allopurinolilla hyperurikemian estämiseksi voi minimoida tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita.

Immuunivastetta heikentävät vaikutukset /lisääntynyt alttius infektioille

Eläviä viruksia sisältävän rokotteen antamista potilaille, joilla on kemoterapiaa (mukaan lukien epirubisiinin) aiheuttamaa immunovajavuutta, on vältettävä, sillä se voi johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin infektioihin (ks. kohta 4.5). Tapettuja tai heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita saa antaa epirubisiinin saaville potilaille. Hoitovaste näille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut.

Lisääntymisjärjestelmä

Epirubisiinin voi aiheuttaa genotoksisuutta. Epirubisiinilla hoidettujen miesten ja naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää. Potilaita, jotka haluavat lapsia hoidon lopettamisen jälkeen, tulee kehottaa hakeutumaan perinnöllisyysneuvontaan, mikäli se on aiheellista ja käytettävissä (ks. kohta 4.6).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,154 mmol (eli 3,54 mg) natriumia per 1 ml injektionestettä liuosta varten. Tämä pitää ottaa huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus. Epirubicin medacin eri pakkauskoot sisältävät seuraavat määrät natriumia:

- | | |
|--------------------------|---|
| 5 ml:n injektioipullo: | Tämä pakkauskooko sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. |
| 10 ml:n injektioipullo: | Tämä pakkauskooko sisältää 35,42 mg natriumia, joka vastaa 1,77 %:ia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle. |
| 25 ml:n injektioipullo: | Tämä pakkauskooko sisältää 88,55 mg natriumia, joka vastaa 4,43 %:ia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle. |
| 50 ml:n injektioipullo: | Tämä pakkauskooko sisältää 177,1 mg natriumia, joka vastaa 8,86 %:ia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle. |
| 100 ml:n injektioipullo: | Tämä pakkauskooko sisältää 354,21 mg natriumia, joka vastaa 17,71 %:ia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle. |

Lisävaroitukset ja muita antoreittejä koskevat varotoimet

Rakonsisäinen reitti

Epirubisiinin anto saattaa aiheuttaa kemiallisen kystiitin oireita (kuten dysuria, polyuria, nokturia, kivulloinen vaikea virtsaaminen, verivirtsaisuus, epämiellyttävä tunne rakossa, rakon seinämän kuolio) ja virtsarakon konstriktiota. Erityistä tarkkaavaisuutta vaaditaan katetrointiongelmassa (esim. virtsaputken ahtautuma suurten rakonsisäisten kasvainten johdosta).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epirubisiinia käytetään pääasiallisesti yhdessä muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Additiivista toksisuutta saattaa esiintyä erityisesti luuydin/hematologisten ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvien vaikutusten suhteen (ks. kohta 4.4).

Kardiotoksisuuden riski voi lisääntyä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa kardiotoksisilla lääkeaineilla (esim. 5-fluorourasiili, syklofosfamidi, sisplatiini, taksaanit) tai samanaikaista (tai aiempaa) sädehoitoa mediastinaalialueelle. Jos epirubisiinia käytetään yhdistelmäkemoterapiassa muiden mahdollisesti kardiotoksisten lääkevalmisteiden kanssa sekä samanaikaisesti muiden sydämen toimintavaajasta mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa, (esim. kalsiumsalpaajat), sydämen toimintaa on valvottava koko hoidon ajan.

Epirubisiini metaboloituu pääasiassa maksassa. Kaikki lääkkeet jotka vaikuttavat maksan toimintaan voivat vaikuttaa myös epirubisiinin metaboloitumiseen tai farmakokinetiikkaan ja tästä johtuen sen tehokkuuteen ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinejä, mukaan lukien epirubisiinia, ei tule antaa yhdessä muiden kardiotoksisten lääkeaineiden kanssa ellei potilaan sydämen toimintaa tarkkailla huolellisesti. Kardiotoksisuuden kehittymisen riski saattaa olla lisääntynyt potilailla, jotka saavat antrasykliinejä lopetettuaan hoidon muilla kardiotoksisilla lääkeaineilla, erityisesti pitkän puoliintumisajan omaavilla lääkeaineilla, kuten trastutsumabi. Trastutsumabin ilmoitettu puoliintumisaika vaihtelee. Aine voi säilyä verenkierrossa jopa 7 kuukauden ajan. Tästä syystä lääkärin tulee mahdollisuuksien mukaan välttää antrasykliineihin perustuvaa hoitoa jopa 7 kuukauden ajan trastutsumabin lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä käytetään ennen tätä aikarajaa, suositellaan sydämen toiminnan huolellista seurantaa.

Rokottamista elävillä rokotteilla tulee välttää epirubisiinia saavilla potilailla. Inaktivoituja rokotteita voidaan käyttää mutta vaste tällaisiin rokotteisiin saattaa olla heikentynyt.

Simetidiini aiheutti 50 prosentin nousun epirubisiinin AUC-arvossa ja sen anto tulisi keskeyttää epirubisiinihoidon ajaksi.

Kun paklitakselia annetaan ennen epirubisiinia, paklitakseli voi lisätä muuttumattoman epirubisiinin ja sen metaboliittien pitoisuutta plasmassa. Metaboliitit eivät kuitenkaan ole toksisia eivätkä aktiivisia. Paklitakselin tai doketakselin samanaikainen anto ei vaikuttanut epirubisiinin farmakokinetiikkaan kun epirubisiini annettiin ennen taksaania. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mikäli annostus porrastetaan näiden kahden lääkeaineen välillä. Epirubisiinin ja paklitakselin infuusiot tulee antaa niin, että näiden kahden lääkeaineen annon välillä on vähintään 24 tuntia.

Yhdessä tutkimuksessa havaittiin, että doketakseli voi lisätä epirubisiinin metaboliittien pitoisuuksia plasmassa, jos se annetaan välittömästi epirubisiinin jälkeen.

(Deks)verapamiili voi muuttaa epirubisiinin farmakokinetiikkaa ja mahdollisesti lisätä sen luuytimen toimintaa estäviä vaikutuksia.

Kiniini saattaa nopeuttaa epirubisiinin alkuvaiheen jakautumista verestä kudoksiin ja vaikuttaa epirubisiinin jakautumiseen veren punasoluihin.

Interferoni α_{2b} :n antaminen samanaikaisesti voi aiheuttaa epirubisiinin terminaalisen puoliintumisajan ja kokonaispuhdistuman vähentymistä.

Hematopoesin merkittävän häiriön mahdollisuus on pidettävä mielessä, kun potilaita on aikaisemmin hoidettu lääkevalmisteilla, jotka vaikuttavat luuytimeen (kuten sytostaattiset lääkeaineet, sulfonamidi, kloramfenikoli, difenyylihydantoini, amidopyriinin johdannainen, antiretroviraaliset lääkeaineet).

Myelosuppressio saattaa lisääntyä potilailla, joita hoidetaan antrasykliinin ja deksratsoksaanin yhdistelmällä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kuten useimmilla syöpälääkevalmisteilla, epirubisiinilla on todettu olevan mutageenisia ja karsinogeenisia vaikutuksia eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Epirubisiinia saaville miehille ja naisille on kerrottava mahdollisista haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Tiedot eläinkokeista viittaavat siihen, että epirubisiini saattaa vaikuttaa haitallisesti sikiöön, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä hoidon aikana. Heille on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvista vaaroista ja perinnöllisyysneuvontaa on harkittava, mikäli potilas tulee raskaaksi epirubisiinihoidon aikana. Syövän kemoterapiassa epirubisiinia ei tulisi käyttää raskaana oleville tai hedelmällisessä iässä oleville naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos siitä koituvat edut äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit sikiölle. Ei ole olemassa tietoja epirubisiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Imetys

Epirubisiinin on todettu erittyvän maitoon rotilla. Ei tiedetä, erittyykö epirubisiini ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkevalmisteet, muut antrasykliinit mukaan lukien, erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska on olemassa epirubisiinin aiheuttamien vakavien haittavaikutusten esiintymisen mahdollisuus rintaruokitulla imeväisellä, rintaruokinta on lopetettava ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

Epirubicin medac on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kappale 4.3).

Hedelmällisyys

Epirubisiini voi saada aikaan kromosomivaurioita ihmisen sperm soluissa. Epirubisiinihoitoa saavia miespotilaita on kehoitettava olemaan siittämättä lasta hoidon aikana. Heitä kehoitetaan kääntymään asiantuntijan puoleen sperman säilömiseksi ennen hoitoa, sillä epirubisiinihoito saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä.

Epirubisiini voi aiheuttaa kuukautisten poisjäännin tai ennenaikaiset vaihdevuodet premenopausaalisilla naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Epirubisiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole arvioitu systemaattisesti.

Epirubisiini voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, mikä voi tilapäisesti johtaa heikentyneeseen ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu epirubisiinihoidon aikana ja niiden yleisyys on seuraava:

Yli 10 prosentilla hoidetuista potilaista voidaan odottaa esiintyvän haittavaikutuksia. Kaikkein yleisimmät haittavaikutukset ovat myelosuppressio, vaikutukset ruoansulatuselimistöön, anoreksia, alopesia, infektio.

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio, sidekalvotulehdus	Bakteerin aiheuttama kystiitti [§]	Sepsis*, keuhkokuume*			Septinen sokki, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Akuutti lymfaattinen leukemia, akuutti myeloinen leukemia (ks. kohta 4.4)			
Veri ja imukudos	Myelosuppressio (leukopenia, granulosityopenia ja neutropenia, anemia ja kuumeinen neutropenia, trombosytopenia)					
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio*, mukaan lukien ihottuma, kutina, kuume ja vilunväreet, virtsarakkoon annostusta seuraavat allergiset reaktiot, yliherkkyys		Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun menetys, nestehukka*		Hyperurikemia* (ks. kohta 4.4)		
Silmät	Keratiitti					

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Sydän		Kammiotakykardia, AV-blokki, haarakatkos, bradykardia (ks. kohta 4.4), kongestiivinen sydänsairaus (CHF), (hengenhädistus; edeema, maksan suurentuminen, askites, keuhkoedema, pleuraalinen effuusio, lisälyönnit)		Kardiotoksisuus (esim. EKG-muutokset, rytmihäiriöt, kardiomyopatia)		
Verisuonisto	Kuumat aallot, flebiitti*	Verenvuoto*, punoitus	Embolia, valtimoveritulppa*, tromboflebiitti*			Sokki*, fleboskleroosi, tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia*			Myelosuppression aiheuttama hypoksia
Ruoansulatuselimestö	Mukosiitti, stomatiitti, oksentelu, ripuli, pahoinvointi, mikä voi johtaa ruokahalun menetykseen ja vatsakipuun	Ruokatorvitu lehdus, maha-suolikanavan kipu*, vatsakipu, maha-suolikanavan eroosio*, mahasuolikanavan verenvuoto*, maha-suolikanavan haavauma*, suun limakalvojen eroosi, suukipu, limakalvojen kively				Suontelon värjäytyminen*

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudokset	Alopesia, ihon toksisuus	Ihottuma, kutina, kynsien hyperpigmentaatio*, ihosairaudet, ihon hyperpigmentaatio*, paikallinen kudoksen toksisuus	Urtikaria*, eryteema*			Valoherkkyys*
Munuaiset ja virtsatiet	Kromaturia* (virtsan punertava väri 1–2 päivän ajaksi hoidon jälkeen)	Dysuria [§] , hematuria [§] , pollakisuria [§]				
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea			Atsoospermia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus, kuume*	Vilunväreet*, infuusiokohdan punoitus	Astenia			Paikallinen kipu, laskimonviereinen injektio voi aiheuttaa pehmytkudosnekroosia
Hermosto				Huimaus		Päänsärky
Tutkimukset	Transaminaasi arvojen muutokset	Oireeton vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen				
Vammat ja myrkytykset	Kemiallista kystiittiä, johon voi liittyä verenvuoto, on havaittu virtsarakkoon annostelun jälkeen (ks. kohta 4.4)					Säteilylle altistuneen ihon yliherkkyys (myöhäisreaktio iholle aiheutuneen säteilyn seurauksena)

[§] Virtsarakkoon annon jälkeen

* Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia esileukemiavaiheen kanssa tai ilman potilailla, joita on hoidettu epirubisiinilla yhdessä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkeaineiden kanssa. Näillä leukemoilla on lyhyt (1–3 vuotta) latenssiaika.

Veri ja imukudos

Korkeita epirubisiiniannoksia on annettu turvallisesti suurelle määrälle hoitamattomia potilaita, joilla on erilaisia kiinteitä kasvaimia, ja ne ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia, jotka eivät poikkea tavanomaisten annosten yhteydessä esiintyvistä haittavaikutuksista lukuun ottamatta palautuvaa vakavaa neutropeniaa (< 500 neutrofiilia/mm³ < 7 päivän ajan), jota esiintyi suurimmalla osalla potilaita. Ainostaan muutamat suurilla annoksilla hoidetut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa ja tukihoidoa vakavien tulehduskomplikaatioiden johdosta.

Iho ja ihonalainen kudus

Alopesiaa, tavallisesti palautuvaa, esiintyy 60–90 prosentilla hoidetuista tapauksista. Tähän liittyy parran kasvun pysähtyminen miespotilailla.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Mukosiitti voi esiintyä 5–10 päivää hoidon aloittamisesta ja tähän kuuluu normaalisti stomatiitti kivuliaiden eroosioiden kanssa, ulseraatio ja verenvuoto, pääasiassa kielen sivulla ja kielen alapuolisessa limakalvossa.

Paikallista kipua ja kuduskuoliota (vahingossa laskimon viereen tapahtuneen injektion jälkeen) voi esiintyä.

Rakonsisäinen annostelu

Koska vain pieni määrä aktiivista ainetta absorboituu rakonsisäisen annostelun jälkeen, vakavat systeemiset haittavaikutukset sekä allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Yleisesti raportoituja ovat paikalliset reaktiot, kuten polttava tunne ja tiheä virtsaamistarve (pollakiuria). Bakteerin aiheuttamaa tai kemiallista kystiittiä on raportoitu joskus (ks. kohta 4.4). Useimmat näistä lääkkeen haittavaikutuksista ovat tilapäisiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Epirubisiinin akuutti yliannostus aiheuttaa vakavan myelosuppression (10–14 päivän sisällä; pääasiallisesti leukopeniaa ja trombosytopeniaa) ruoansulatuselimistön toksisia vaikutuksia (pääasiallisesti mukosiittia) ja akuutteja sydänkomplikaatioita (24 tunnin sisällä). Latenttia sydämen vajaatoimintaa on havaittu antrasykliinien yhteydessä usean kuukauden tai vuoden jälkeen hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4). Potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Mikäli potilailla esiintyy sydämen toimintavajauksen merkkejä, tulee heitä hoitaa tavanomaisten hoito-ohjeiden mukaan.

Hoito

Oireenmukainen. Epirubisiinia ei voida poistaa dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

spc (FI) Epirubicin medac 2 mg/ml solution for injection

National version: 09.04.2020

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet. ATC-koodi: L01D B03

Epirubisiini on sytotoksinen aktiivinen antibiootti ja kuuluu antrasykliiniryhmään.

Vaikutusmekanismi

Epirubisiinin vaikutusmekanismi liittyy sen kykyyn sitoutua DNA:han. Soluviljelmätutkimukset ovat osoittaneet nopeaa solupenetratiota, lokalisoitumista nukleukseen ja nukleiinihapposynteesin ja mitoosin inhibitiota. Epirubisiinin on todettu olevan aktiivinen monien eri koekäyttökasvaimien kanssa, mukaan lukien L1210 ja P388 leukemiat, sarkoomat SA180 (kiinteät ja askitesmuodot), B16 melanooma, maitorauhaskarsinooma, Lewis-keuhkokarsinooma ja koolonkarsinooma 38. Sen on todettu myös osoittavan aktiviteettia ihmisen kasvaimia vastaan, jotka on transplantoitu immuunikatohiiriin (melanooma, maitorauhas-, keuhko-, eturauhas- ja munasarjakarsinoomat).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Farmakokineettisissä tutkimuksissa potilailla, joilla esiintyi virtsarakon in situ -karsinoomaa, pitoisuudet plasmassa epirubisiinin intravesikaalisen annostelun jälkeen ovat tyypillisesti alhaiset (< 10 ng/ml). Huomattavaa systeemistä resorptiota ei tästä syystä voida olettaa. Potilailla, joilla esiintyy virtsarakon limakalvon leesioita (esim. kasvain, kystiitti, leikkauksia), voidaan odottaa korkeampaa resorptionopeutta.

Jakautuminen

Normaalin munuais- ja maksatoiminnan omaavilla potilailla pitoisuudet plasmassa lääkevalmisteeseen 60–150 mg/m² suuruisen annoksen laskimoon injisoinnin jälkeen noudattavat kolmoiseksponentiaalisesti laskevaa kaavaa, jossa ensimmäinen vaihe on erittäin nopea ja viimeinen vaihe hidaskeskimääräinen puoliintumisaika noin 40 tuntia. Nämä annokset ovat farmakokineettisen lineaarisuuden rajojen sisällä sekä plasman poistumisarvojen että metabolisen poistumisreitien osalta. Epirubisiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Korkea plasmapuhdistuma (0,9 l/min) osoittaa, että tämä hidaskeskimääräinen puoliintuminen johtuu laajasta jakautumisesta kudokseen.

Biotransformaatio

Pääasialliset tunnistetut metaboliitit ovat epirubisinoli (13-OH epirubisiini) ja epirubisiinin ja epirubisinolin glukuronidit.

4'-O-glukuronidaatio erottaa epirubisiinin doksorubisiinista ja voi olla syynä epirubisiinin nopeampaan poistumiseen ja sen vähäisempään toksisuuteen. Pääasiallisen metaboliitin 13-OH-johdannaisen (epirubisinoli) pitoisuudet plasmassa ovat jatkuvasti alhaisempia ja käytännöllisesti katsoen samansuuntaiset kuin muuttumattoman vaikuttavan aineen.

Eliminaatio

Pääasiallinen eliminoitumisreitti on erittyminen sappeen; noin 40 % annoksesta kulkeutuu sappeen 72 tunnissa. Vaikuttava aine ei läpäise veri-aivoestettä.

Noin 9–10 prosenttia annoksesta erittyy virtsaan 48 tunnissa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

60–120 mg/m² välillä lineaarinen farmakokineetiikka on huomattavaa, 150 mg/m² on annoslineaarisuuden rajalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan epirubisiiniannostelun jälkeen vaikutukset rotilla, kaneilla ja koirilla kohdistuivat hematopoeettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään, maha-suolikanavaan, munuaisiin, maksaan ja sukupuolielimiin. Epirubisiini oli myös kardiotoksinen rotilla, kaneilla ja koirilla.

Epirubisiini, kuten muut antrasykliinit, oli mutageeninen, genotoksinen ja karsinogeeninen rotilla. Embryotoksisuutta havaittiin rotissa kliinisesti merkittävillä annoksilla.

Rotilla ja kaneilla ei havaittu epämuodostumia, mutta muiden antrasykliinien ja sytotoksisten vaikuttavien aineiden tavoin epirubisiinia on pidettävä mahdollisesti teratogeenisenä.

Rotilla ja hiirillä tehty paikallista siedettävyyttä koskeva tutkimus osoitti, että epirubisiinin ekstravasaatio aiheuttaa kudonkuolion.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmisteen pitkäaikaista kontaktia minkä tahansa emäksisen pH-liuoksen kanssa (mukaan lukien natriumbikarbonaattiliuokset) on vältettävä, sillä se aiheuttaa vaikuttavan aineen hydrolyysia (degradaatiota). Ainoastaan kohdassa 6.3 mainittuja laimennusnestettä saa käyttää.

Lääkevalmisteen fysikaalista yhteensopimattomuutta hepariinin kanssa on raportoitu.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2,5 vuotta

Käytössä:

Epirubicin medac voidaan laimentaa aseptisissä olosuhteissa 5-prosenttisella (50 mg/ml) glukoosi- tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella ja annostella infuusiona laskimoon. Sen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan 25 °C:ssa valolta suojattuna. Mikrobiologisista syistä tuote on kuitenkin käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, paitsi jos laimennus on suoritettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaat tyyppin I lasiset injektiopullot, joissa fluoropolymeeripäällysteiset klorobutyylimuoviputket, sisältävät 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml tai 100 ml epirubisiinihydrokloridiliuosta 2 mg/ml.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Epirubicin medac -valmistetta voidaan laimentaa 5-prosenttisella (50 mg/ml) glukoosi- tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella ja annostella infuusiona laskimoon. Lisätietoja infuusionesteiden säilyvyydestä on kohdassa 6.3.

Injektioneste liuosta varten ei sisällä säilöntäaineita, ja käyttämätön valmiste on hävitettävä välittömästi paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevat ohjeet

1. Infuusioliuoksen saa valmistaa ainoastaan koulutettu henkilökunta aseptisissa olosuhteissa.
2. Infuusioliuos tulee valmistaa tarkoitusta varten varatulla aseptisellä alueella.
3. Asianmukaisia suojarusteita (suojakäsineet, -lasit, -takki ja maski) on käytettävä.
4. Varotoimilla on estettävä lääkevalmisteen joutuminen vahingossa silmiin. Mikäli lääkettä joutuu silmiin, huuhtelee runsaalla vedellä ja/tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella ja käänny lääkärin puoleen.
5. Jos lääkevalmistetta joutuu iholle, pese alue perusteellisesti vedellä ja saippualla tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Älä kuitenkaan hankaa ihoa harjalla. Pese kädet aina käsineiden poistamisen jälkeen.
6. Kohdetta, johon on roiskunut tai vuotanut lääkeainetta, on käsiteltävä laimennetulla natriumhypokloriittiliuoksella (1 % klooria) mieluiten liottamalla, ja sen jälkeen vedellä. Kaikki puhdistusmateriaalit on hävitettävä alla annettujen ohjeiden mukaisesti.
7. Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä sytotoksista valmistetta.
8. Sytotoksisten lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja / tai laimentamisessa käytettyjen esineiden (ruiskut, neulat jne.) hävittämisessä on noudatettava asianmukaisia varotoimia ja huolellisuutta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Puh: +49 4103 8006-0
Faksi: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22818

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.06.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.01.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.04.2020