

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epirubicin Accord 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 2 mg epirubisiinihydrokloridia.

Yksi 5/10/25/ 50/100 ml injektio-pullo sisältää 10/20/50/100/200 mg epirubisiinihydrokloridia.
Apuaine: sisältää natriumia 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos
Kirkas, punainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epirubisiinia käytetään usean eri kasvainsairauden hoitoon mukaan lukien seuraavat:

- rintasyöpä
- mahasyöpä
- edennyt munasarjasyöpä
- pienisoluisen keuhkosityöpä.

Virtsarakkoon injisoituna epirubisiinin on todettu olevan hyödyllinen seuraavien tilojen hoidossa:

- papillaarinen transitosellulaarinen rakkosityöpä
- virtsarakon in situ -karsinooma
- transuretraalisen resektion jälkeinen pinnallisen rakkosityövän uudelleenesiintymisen ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Tietoa ei ole epirubisiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta lapsilla.

Perinteinen annos

Perinteisten annosten annosteluohjelma

Kun epirubisiinia käytetään yksinään, suositeltu annos aikuispotilailla on 60–90 mg kehon pinta-alan m² kohti, joka injisoidaan laskimoon 5–10 minuutin aikana 21 päivän välein potilaan veren ja luuytimen tilasta riippuen.

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

Suuri annos

Suurten annosten annosteluohjelma

Keuhkosityöpä

Jos epirubisiinia käytetään yksinään suurina annoksina keuhkosityövän hoitoon, sitä on käytettävä seuraavan hoito-ohjelman mukaisesti:

- Pienisoluinen keuhkosityöpä (SCLC) aiemmin hoitamattomilla potilailla: 120 mg/m² päivänä 1, kolmen viikon välein.

Valmiste on annettava boluksena laskimoon 5–10 minuutin aikana tai enintään 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona.

Rintasyöpä

Imusolmukepositiivisen alkuvaiheen rintasyövän liitännäishoidossa suositeltu annos on 100–120 mg/m² 3–4 viikon välein.

Pienempiä annoksia (60–75 mg/m² tai 105–120 mg/m² suuriannoksisessa hoidossa) suositellaan potilaille, joilla luuytimen toiminta on heikentynyt aiemman kemoterapian tai sädehoidon vuoksi, jotka ovat iäkkäitä tai joilla on luuydinkasvain. Antokerran kokonaisannos voidaan jakaa 2–3 peräkkäiselle päivälle.

Seuraavia epirubisiiniannoksia käytetään yleisesti monoterapiassa ja yhdistelmäkemoterapioidossa monien kasvainten hoitoon:

Syöpäindikaatio	Epirubisiiniannos (mg/m ²) ^a	
	Monoterapia	Yhdistelmähoito
Munasarjasyöpä	60–90	50–100 ^b
Vatsasyöpä	60–90	50
Pienisoluinen keuhkosityöpä (SCLC)	120	120 ^b
Virtsarakkosityöpä	50 mg/50 ml tai 80 mg/50 ml (in situ -karsinooma) Profylaktinen: 50 mg/50 ml viikoittain 4 viikon ajan, sitten kuukausittain 11 kuukauden ajan	
Rintasyöpä		100–120 ^c

^aAnnostellaan yleensä 21 päivän välein päivänä 1 tai päivinä 1, 2 ja 3.

^bJos valmistetta käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, annoksia on pienennettävä asianmukaisesti.

^cPienempiä annoksia (60–75 mg/m² tai 105–120 mg/m² suuriannoksisessa hoidossa) suositellaan potilaille, joilla luuytimen toiminta on heikentynyt.

Virtsarakkosityöpä

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

Ei-invasiivisen papillaarisen uroteelikarsinooman hoitoon suositellaan instillaatiota virtsarakkoon 50 mg (25–50 ml:ssa keittosuolaliuosta tai tislattua steriiliä vettä) kerran viikossa kahdeksan viikon ajan. Jos paikallista toksisuutta (kemikaalinen kystiitti) esiintyy, yksikköannos on pienennettävä 30 mg:aan. In situ -karsinooman hoidossa annos voidaan suurentaa 80 mg:aan yksilöllisen sietokyvyn mukaan.

Profylaktisena hoitona pinnallisten kasvainten uudelleenesiintymisen estämiseen transuretraalisen resektion jälkeen suositellaan instillaatiota 50 mg kerran viikossa neljän viikon ajan, minkä jälkeen sama annos kerran kuukaudessa 11 kuukauden ajan.

Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen tärkein poistumistie on hepatobiliaarinen järjestelmä. Annoksen pienentämistä suositellaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille yleisen toksisuuden välttämiseksi. Yleisesti ottaen suositellaan annoksen puolittamista, jos veren bilirubiiniarvo on 1,4–3 mg/100 ml ja sulfobromiftaleiinin (BSF) retentio 9–15 %.

<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 %

*ASAT – aspartaattiaminotransferaasi

Jos bilirubiiniarvot ja BSF:n retentio ovat edelleen korkeita, suositellaan neljäsosaa normaalista annoksesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei näytä vaativan annoksen vähentämistä, koska vain vähäinen määrä epirubisiinia poistuu kehosta tätä reittiä. Pienempiä aloitusannoksia on harkittava potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini on > 450 µmol/l).

Antotapa

Epirubisiini on tarkoitettu annosteltavaksi ainoastaan laskimoon tai virtsarakkoon.

Annostelu laskimoon

Epirubisiini suositellaan annettavaksi erillisenä keittosuolaliuosinfuusiona laskimoon sen jälkeen kun on varmistettu, että neula on asetettu asianmukaisesti laskimoon. Ekstravasaation välttämiseksi tulee huolehtia (ks. kohta 4.4). Ekstravasaatiotilanteessa lääkkeen antaminen on keskeytettävä välittömästi.

Annostelu laskimoon on suositeltavaa tehdä 5–10 minuutin kestoisena. Tämän tekniikan avulla vähennetään ekstravasaation riskiä ja varmistetaan laskimon huuhtelu annostelun lopussa. Epirubisiinin ekstravasaatio annostelun aikana aiheuttaa kudostelesioiden, nekroosi mukaan lukien, riskin.

Laskimoskleroosia voi esiintyä, kun injektio annetaan pieniin verisuoniin tai toistuvasti samaan laskimoon.

Virtsarakkoon annostelu

Katetrin kautta annosteltava epirubisiini on pidettävä paikallaan tunnin ajan. Potilasta on neuvottava olemaan juomatta nesteitä 12 tunnin ajan ennen instillaatiota. Instillaation aikana on suositeltavaa kääntää potilaan lantiota, jotta varmistetaan liuksen laajempi kosketus virtsarakon limakalvoon.

VIRTSARAKON INSTILLAATIONESTEIDEN LAIMENNUSTAULUKKO

Tarvittava epirubisiiniannos	2 mg / ml epirubisiinihydrokloridi-injektion määrä	Steriilin laimenninveden tai 0,9 % keittosuolaliuoksen määrä	Yhteismäärä virtsarakonsisäiseen instillaatioon
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

4.3 Vasta-aiheet

Epirubisiini on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- Potilaat, joilla on todettu yliherkkyyttä vaikuttavalle ainesosalle, millekään kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle, muille antrasykliineille tai antraseenidioneille.
- Imetys.

Anto laskimoon:

- pitkäkestoinen myelosuppressio
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- äskettäin sairastettu sydäninfarkti
- vaikeat rytmihäiriöt
- aiempi hoito epirubisiinin ja/tai muiden antrasykliinien ja antraseenidionien kumulatiivisilla enimmäisannoksilla (ks. kohta 4.4)
- akuutit systeemiset infektiot
- epästabili angina pectoris
- kardiomyopatia.

Anto virtsarakkoon:

- virtsatietulehdukset
- invasiiviset virtsarakon kasvaimet
- katetrointiongelmat
- virtsarakon tulehdus
- hematuria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Epirubisiinihydrokloridi on annettava sytotoksiseen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Epirubisiinihydrokloridihoidon saa aloittaa vasta, kun potilas on toipunut aiemman sytotoksisen hoidon aiheuttamista akuuteista toksisuuksista (kuten stomatiitista, neutropeniasta, trombosytopeniasta ja yleistyneistä infektioista).

Vaikka suuriannoksinen epirubisiinihydrokloridihoido (esim. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ 3 tai 4 viikon välein) aiheuttaa yleensä samankaltaisia häirtäapahtumia kuin vakioannokset ($< 90 \text{ mg/m}^2$ 3 tai 4 viikon välein), neutropenia ja stomatiitti/limakalvotulehdus voivat pahentua. Suuriannoksinen epirubisiinihydrokloridihoido edellyttää erityistä tarkkaavaisuutta vaikean myelosuppression aiheuttamien mahdollisten kliinisten komplikaatioiden varalta.

Sydämen toiminta. Kardiotoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmentyä joko akuutteina tai viivästyneinä tapahtumina.

Akuutti toksisuus. Varhainen epirubisiinihydrokloridin kardiotoksisuus muodostuu pääasiallisesti sinustakykardiasta ja/tai EKG-poikkeavuuksista, kuten ei-spesifiset ST-T-aallon muutokset. Takarytmiöitä, 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.

Viivästynyt toksisuus. 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 sydämen vajaatoiminnan (CHF) merkkeinä tai oireina, kuten hengenahdistuksena, keuhkoedeemana, perifeeraalisena edeemana, kardiomegaliana ja maksan suurentumisena, oliguriana, askiittina, pleuraalisena effusiona ja galoppirytminä. Hengenvaarallinen kongestiivinen sydänsairaus on antrasykliinin aiheuttaman kardiomyopatian kaikkein vakavin muoto ja kuvastaa lääkevalmisteen annosta rajoittavaa kumulatiivista toksisuutta.

Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittymisriski suurenee nopeasti epirubisiinihydrokloridin kumulatiivisen kokonaisannoksen suurentuessa yli määrän 900 mg/m²; tämän kumulatiivisen annoksen saa ylittää vain äärimmäistä varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 5.1).

Sydämen toiminta on tutkittava ennen epirubisiinihydrokloridihoidon aloittamista, ja epirubisiinihoitoa saavien potilaiden sydämen seuranta on erittäin tärkeää vakavan sydänvaurion riskin minimoimiseksi. Sydämen toimintaa on suositeltavaa arvioida ei-invasiivisin menetelmin. EKG-muutokset voivat viitata antrasykliinien aiheuttamaan kardiomyopatiaan, mutta EKG ei ole herkkä tai spesifinen menetelmä antrasykliiniin liittyvän kardiotoksisuuden seuraamiseksi. Vakavan sydämen vajaatoiminnan riskiä voidaan pienentää tarkkailemalla vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF) säännöllisesti hoidon aikana ja lopettamalla epirubisiinihoito heti sydämen toiminnan heikkenemisen ensi merkkien ilmetessä. Suositeltava menetelmä sydämen toiminnan toistuvaan arviointiin on LVEF-arvon mittauksen arviointi tasapainotila-angiografialla eli MUGAlla (multi-gated radionuclide angiography) tai sydämen kaikikutkimuksella (ECHO). LVEF-arvo on mitattava toistuvasti MUGAlla tai kaikikutkimuksella erityisesti suurempien, kumulatiivisten antrasykliiniannosten kohdalla. Käytettävän mittaustekniikan on oltava yhdenmukainen koko seurannan ajan. Potilailla, joilla on riskitekijöitä, erityisesti aiempi antrasykliinien tai antraseenidionien käyttö, sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkasti.

Kardiomyopatian riskin vuoksi 900 mg/m²:n kumulatiivisen epirubisiinihydrokloridiannoksen saa ylittää vain äärimmäistä varovaisuutta noudattaen.

Kardiotoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai hiljainen sydän- ja verisuonisairaus, aiempi tai samanaikainen sädehoito perikardiaaliselle/mediastinaaliselle alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla, sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, jotka vähentävät sydämen supistumiskykyä tai ovat kardiotoksisia (esim. trastutsumabi) (ks. kohta 4.5). Kardiotoksisuuden riski on myös suurentunut iäkkäillä.

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

Trastutsumabia ja antrasykliinejä, kuten epirubisiinia, ei saa yleensä käyttää yhdessä, paitsi hyvin valvotuissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sydämen toimintaa seurataan. Myös potilailla, jotka ovat

aiemmin saaneet antrasykliinejä, on kardiotoxisuuden riski trastutsumabihoidon yhteydessä, joskin riski on pienempi kuin trastutsumabin ja antrasykliinien samanaikaisen käytön yhteydessä.

On raportoitu, että trastutsumabin puoliintumisaika vaihtelee. Trastutsumabi saattaa pysyä verenkierrossa jopa seitsemän kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Antrasykliinejä, kuten epirubisiinia, saavilla potilailla voi olla suurentunut kardiotoxisuuden riski trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Lääkärin on mahdollisuuksien mukaan vältettävä hoitoa antrasykliineillä seitsemän kuukauden ajan trastutsumabihoidon keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä, kuten epirubisiinia, käytetään, potilaan sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Jos potilaalle kehittyy epirubisiinihydrokloridihoidon jälkeen annetun trastutsumabihoidon aikana sydämen vajaatoiminnan oireita, näitä on hoidettava tavanomaisin keinoin. Sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti, jos potilas saa suuria kumulatiivisia annoksia tai hänellä on riskitekijöitä. Epirubisiinihydrokloridin aiheuttamaa kardiotoxisuutta voi ilmetä pienemmilläkin kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä vai ei.

Sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuneita kardiotoxisia tapahtumia, sikiökuolemat mukaan lukien, on raportoitu satunnaisesti *in utero* -epirubisiinialtistuksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Epirubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on luultavasti additiivista.

Hematologinen toksisuus. Muiden sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiini voi aiheuttaa myelosuppressiota. Täydellinen verenkiva (mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta) on tutkittava ennen epirubisiinin jokaista hoitajaksoa sekä sen aikana. Veritoksisuus ilmenee pääasiassa korjaantuvana ja annoksesta riippuvaisena leukopeniana ja/tai granulosityopeniana (neutropenia), jotka ovat tämän lääkevalmisteen akuuttien annosta rajoittavien toksisuuksien yleisimpiä ilmenemismuotoja. Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vaikea-asteisempia suurilla annoksilla, ja solumäärät ovat pienimmillään 10–14 päivän kuluttua lääkkeen annosta. Nämä haitat ovat yleensä ohimeneviä, ja valkosolu-/neutrofiilimäärät normalisoituvat 21. päivään mennessä. Lisäksi voi ilmetä trombositopeniaa ja anemiaa. Vaikean myelosuppression kliinisiä seurauksia ovat kuume, infektio, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema.

Sekundaarinen leukemia. Antrasykliinihoitoa, myös epirubisiinia, saaneilla potilailla on raportoitu sekundaarista leukemiaa, johon voi liittyä tai olla liittymättä leukemian esivaihe. Sekundaarinen leukemia on yleisempi silloin, kun näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkkeiden kanssa, yhdessä sädehoidon kanssa, kun potilaat ovat saaneet esihoidona raskasta sytotoksista lääkehoitoa tai kun antrasykliiniannosta on suurennettu. Tällaisen leukemian latenssiaika voi olla 1–3 vuotta (ks. kohta 5.1).

Ruoansulatuselimistö. Epirubisiinihydrokloridi aiheuttaa oksentelua. Varhaisessa vaiheessa lääkkeen annon jälkeen ilmenee usein limakalvotulehdusta/stomatiittia, joka voi vaikea-asteisena edetä muutamassa päivässä limakalvon ulseraatioiksi. Useimmat potilaat toipuvat tästä haittatapahtumasta kolmannen hoitoviikon aikana.

Maksan toiminta. Epirubisiinihydrokloridi eliminoituu ensisijaisesti hepatobiliaarisen järjestelmän kautta. Ennen epirubisiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana on arvioitava maksan toiminta (SGOT, SGT, ASAT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini) (ks. kohta 4.2). Potilailla, joiden bilirubiini- tai ASAT-pitoisuus on koholla, lääkkeen puhdistuma voi hidastua ja yleinen toksisuus lisääntyä. Tällaisen potilaan hoitoon suositellaan tavanomaista pienempää annosta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Epirubisiinihydrokloridia ei saa antaa potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminta. Seerumin kreatiinipitoisuus on määritettävä sekä ennen hoitoa että sen aikana. Annosta on muutettava, jos potilaan seerumin kreatiinipitoisuus on > 5 mg/dl (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset pistokohdassa. Lääkkeen pistäminen pieneen verisuoneen tai toistuva pistäminen samaan laskimoon voi aiheuttaa fleboskleroosin. Suositeltujen antotoimenpiteiden noudattaminen voi minimoida pistokohdan flebiitin/tromboflebiitin riskin (ks. kohta 4.2).

Ekstravasaatio. Epirubisiinihydrokloridin ekstravasaatio laskimoon pistämisen aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vakavia kudosaivourioita (rakkulointi, vaikea selluliitti) ja nekroosin. Jos epirubisiinihydrokloridin laskimoon annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkevalmisteen infuusio on lopetettava heti. Antrasykliinien ekstravasaation haittavaikutukset voidaan estää tai niitä 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 on seurattava huolellisesti tätä seuraavana aikana, koska nekroosi voi ilmaantua vasta useiden viikkojen kuluttua ekstravasaatiosta. Plastiikkakirurgia on konsultoitava mahdollisen poistoleikkauksen tarpeesta.

Muuta. Muiden sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiinihydrokloridin käytön yhteydessä on raportoitu tromboflebiittia ja tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien keuhkoemboliaa (johtanut joissakin tapauksissa kuolemaan).

Tuumorilyysioireyhtymä. Epirubisiinihydrokloridi voi aiheuttaa hyperurikemiaa, koska lääkevalmisteen aikaansaamaan kasvainsolujen nopeaan hajoamiseen liittyy laaja puriinikatabolia (tuumorilyysioireyhtymä). Veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinipitoisuudet on mitattava hoidon aloittamisen jälkeen. Tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita voidaan minimoida estämällä virtsahapon esiintyminen veressä nesteytyksen, virtsan alkalinisaation ja allopurinolilla annettavan estohoidon avulla.

Immunosuppressiiviset vaikutukset / lisääntynyt infektioherkkyys. Elävien rokotteiden tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto potilaalle, jonka immuunipuolustus on heikentynyt kemoterapeuttisten aineiden (mukaan lukien epirubisiinihydrokloridin) annon vuoksi, voi aiheuttaa vakavan tai kuolemaan johtavan infektion (ks. kohta 4.5).

Elävien rokotteiden antoa epirubisiinihydrokloridia saaville potilaille on vältettävä. Tapettuja eli inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Lisääntyminen. Epirubisiinihydrokloridi voi aiheuttaa genotoksisuutta. Sekä miesten että naisten on käytettävä asianmukaista raskaudenehkäisyä epirubisiinihydrokloridihoiton aikana sekä tietyn ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Perheellisäystä suunnittelevaa potilasta on kehoitettava hakeutumaan perinnöllisyysneuvontaan, silloin kun neuvonta on tarpeen ja se on mahdollista.

Anto virtsarakkoon. Epirubisiinihydrokloridin anto voi aiheuttaa kemiallisen kystiitin oireita (esim. dysuria, polyuria, nokturia, kivulias tiputtava virtsaaminen, hematuria, epämiellyttävä tunne virtsarakossa, virtsarakon seinämän nekroosi) ja virtsarakon kurouman. Erityistä varovaisuutta tarvitaan katetrointiongelmassa (esim. virtsaputken tukkeutuminen suurten virtsarakonsisäisten kasvainten vuoksi).

Anto valtimoon. Epirubisiinihydrokloridin anto valtimoon (valtimon embolisointi katettrin kautta primaarisen hepatosellulaarisen karsinooman tai maksan etäpesäkkeiden paikallisessa tai regionaalisessa hoidossa) saattaa aiheuttaa systeemistä toksisuutta, joka on tyypiltään samankaltaista kuin epirubisiinihydrokloridin laskimoon annon jälkeen on havaittu. Tämän lisäksi anto laskimoon voi aiheuttaa paikallistuneita tai regionaalisia tapahtumia, joita ovat mm. mahalaukun ja pohjukaissuolen ulseraatiot (johtuvat luultavasti lääkkeiden takaisinvirtauksesta mahalaukkuvaltimoon) ja sappitiehyiden ahtautuminen lääkkeen aiheuttaman sklerosoivan kolangiitin vuoksi. Tämä antoreitti voi aiheuttaa perfusoituneen kudoksen laajan nekrotisoitumisen.

Apuainevaroitus

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epirubisiinihydrokloridia voi käyttää myös yhdessä muiden kemoterapialääkkeiden kanssa. Kumulatiivinen toksisuus voi ilmetä luuytimeen/vereen ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvina vaikutuksina (ks. kohta 4.4). Epirubisiinihydrokloridin käyttö yhdistelmäkemoterapiassa muiden mahdollisesti kardiotoksisten lääkkeiden kanssa sekä samanaikainen käyttö muiden kardioaktiivisten yhdisteiden (esim. kalsiuminestäjien) kanssa vaatii sydämen toiminnan seurantaan koko hoidon ajan.

Epirubisiinihydrokloridi metaboloituu maksassa suuressa määrin. Samanaikaisten hoitojen aiheuttamat maksan toiminnan muutokset voivat vaikuttaa epirubisiinihydrokloridin metaboliaan, farmakokinetiikkaan, hoitotehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinejä, mukaan lukien epirubisiinia, saa antaa yhdessä muiden kardiotoksisten lääkkeiden kanssa vain, jos potilaan sydämen toimintaa seurataan huolellisesti. Kardiotoksisuuden riski voi olla suurentunut myös potilailla, jotka saavat antrasykliinejä muiden kardiotoksisten lääkkeiden, erityisesti pitkän puoliintumisaajan omaavien lääkeaineiden (kuten trastutsumabin), käytön keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen. Trastutsumabin puoliintumisaika vaihtelee, ja trastutsumabi voi säilyä verenkierrossa jopa seitsemän kuukauden ajan. Siksi antrasykliinipohjaista hoitoa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä jopa seitsemän kuukauden ajan trastutsumabihoidon lopettamisesta. Jos antrasykliinejä käytetään tänä aikana, potilaan sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä epirubisiinihydrokloridihoitoa saavalle on vältettävä. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voi antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Simetidiini aiheutti 50 prosentin nousun epirubisiinin AUC-arvossa, ja tämän lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä epirubisiinihydrokloridihoitoon ajaksi.

Ennen epirubisiinihydrokloridia annettu paklitakseli voi suurentaa muuttumattoman epirubisiinihydrokloridin ja sen metaboliittien pitoisuuksia plasmassa. Epirubisiinin metaboliittien pitoisuuden suureneminen plasmassa ei ole kuitenkaan toksista eikä aktiivista. Paklitakselin tai dosetakselin samanaikainen anto ei vaikuttanut epirubisiinihydrokloridin farmakokinetiikkaan, kun epirubisiinihydrokloridi annettiin ennen näitä taksaaneja.

Epirubisiinihydrokloridin ja paklitakselin yhdistelmää voi käyttää, jos nämä kaksi lääkeainetta annetaan vuorotellen. Epirubisiinihydrokloridi- ja paklitakseli-infuusioiden väliin on jätettävä vähintään 24 tuntia.

Deksverapamiili voi muuttaa epirubisiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa ja mahdollisesti lisätä sen myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Yhden tutkimuksen mukaan heti epirubisiinihydrokloridin jälkeen annettu dosetakseli saattaa suurentaa epirubisiinihydrokloridin metaboliittien pitoisuuksia plasmassa.

Kiniini voi kiihdyttää epirubisiinihydrokloridin varhaista jakautumista verestä kudoksiin, ja se saattaa vaikuttaa epirubisiinihydrokloridin jakautumiseen punasoluissa.

Samanaikainen α -2b-interferonin anto voi lyhentää epirubisiinihydrokloridin sekä kokonais- että osittaispuhdistuman terminaalisen eliminaation puoliintumisaikaa.

Merkittävän hematopoieesin mahdollisuus on pidettävä mielessä kun hoitoa (ja esihoitoa) annetaan lääkkeillä, jotka vaikuttavat luuytimeen (so. sytostaatit, sulfonamidi, kloramfenikoli, difenyylihydantoiini, amidopyriini johdannaiset, antiretroviraaliset lääkeaineet).

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

Epirubisiini voi aiheuttaa hyperurikemiaa kasvainsolujen nopean lyyysin seurauksena. Jos epirubisiinia käytetään samanaikaisesti muiden virtsahapon erittymistä hidastavien lääkevalmisteiden (esim. sulfonamidit, tietyt diureetit) kanssa, se voi voimistaa hyperurikemiaa.

Epirubisiini on kemiallisesti yhteensopimaton hepariinin kanssa; kun molemmat komponentit sekoittuvat keskenään, voi tapahtua saostumista ja molempien aineiden tehon heikkenemistä (ks. 6.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta hoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja vähintään 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Epirubisiinihydrokloridihoitoa saavan miehen on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Epirubisiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Epirubisiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa epirubisiinilla.

Epirubisiinin käyttöä on vältettävä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Saatavilla olevat tiedot ihmisistä eivät viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien ja keskenmenojen esiintymiseen tai puuttumiseen epirubisiinin käytön yhteydessä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Sikiön ja/tai vastasyntyneen ohimenevää kammion hypokinesiaa, sydänentsyymiarvojen ohimenevää nousua ja sikiökuolemia, joiden epäiltiin johtuneen antrasykliinin aiheuttamasta kardiotoksisuudesta, on raportoitu satunnaisesti toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen *in utero* -epirubisiinialistuksen jälkeen (ks. kohta 4.4). Sikiötä ja/tai vastasyntyntä on seurattava kardiotoksisuuden varalta, ja tavanomaisten hoitosuosittelusten mukaiset testit on tehtävä.

Hedelmällisyys

Epirubisiinihydrokloridi voi aiheuttaa ihmisen siittiöissä kromosomivaurioita.

Epirubisiinihydrokloridihoitoa saavia miespotilaita on kehoitettava kysymään neuvoa siittiöiden säilyttämisen mahdollisuudesta, sillä hoito saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä.

Epirubisiinihydrokloridi saattaa aiheuttaa amenorreaa tai varhaisen menopaussin premenopausaaliselle naiselle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö epirubisiinihydrokloridi ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkkeet, myös muut antrasykliinit, erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska epirubisiinihydrokloridi saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille imeväiselle, imetys on lopetettava hoidon ajaksi ja vähintään 7 päiväksi viimeisen annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hoidon vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole erityisiä haittavaikutuksia koskevia raportteja.

4.8 Haittavaikutukset

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

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yli 10 prosentille hoidetuista potilaista voi kehittyä haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat myelosuppressio, ruoansulatuskanavan häiriöt, anoreksia, hiustenlähtö ja infektiot.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio, konjunktiviitti		Sepsis*, keuhkokuume*			Septinen sokki, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Akuutti myeloinen leukemia, akuutti lymfaattinen leukemia			
Veri ja imukudos	Myelosuppressio (anemia, leukopenia, neutropenia, granulosityopenia, trombosytopenia, kuumeinen neutropenia)					
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys [§] , anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitus		Ruokahaluttomuus, nestehukka*		Hyperurikemia*		
Hermosto		Polttava tunne [§]		Heitehuimaus		
Silmät	Keratiitti					

Sydän		Kammiotakykardia, AV-katkos, haarakatkos, bradykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta^		Kardiotoksisuus		
Verisuonisto	Kuumat aallot, flebiitti*	Verenvuoto*, punastuminen*	Embolia, valtimoembolia*, tromboembolia*			Sokki*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia*			Hypoksia**
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti, limakalvotulehdus, ripuli	Mahalaukun kipu*, mahalaukun eroosio*, ruokatorvitulehdus, mahalaukun haavaumat*	Maha-suolikanavan verenvuoto*			Vatsakipu, suun limakalvojen eroosio, suun haavaumat, suun kipu, limakalvojen polttava tunne, suun verenvuoto, suun limakalvojen hyperpigmentaatio*
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia, paikallinen toksisuus	Ihottuma/kutina, kynsien pigmentaatio*, ihon muutokset, ihon hyperpigmentaatio*	Urtikaria*, eryteema*			Valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Kromaturia*†	Pollakiuria§				
Sukupuolielimet ja rinnat	Amennorrea			Azoospermia		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus, kuume*	Antopaikan eryteema, vilunväreet*	Voimattomuus			Fleboskleroosi, kipu, pehmytkudoksen nekroosi
Tutkimukset	Epänormaalit transaminaasi arvot	Ejektiofraktion pieneneminen				
Vammat ja myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kemiallinen kystiitti*§					Recall-ilmio* ^Δ
<p>* Markkinoille tulon jälkeen todettu haittavaikutus ** Myelosuppression indusoima † Virtsan värjäytyminen punaiseksi annostelua seuraavien 1–2 päivän ajaksi ε Vahingossa annetun paravenoosi-injektion jälkeen § Virtsarakkoon annon jälkeen Δ sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys (radiation recall reaction) ^ (hengenahdistus, turvotus, hepatomegalia, askites, keuhkoedeema, keuhkopussineste, pleuraneste, galoppirytmii)</p>						

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Epirubisiinihydrokloridin akuutti yliannostus voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota (pääasiassa leukopeniaa ja trombositopeniaa), gastrointestinaalista toksisuutta (pääasiassa limakalvotulehdusta) ja akuutteja sydänkomplikaatioita. Viivästynyttä sydämen vajaatoimintaa, joka on ilmennyt useiden kuukausien tai vuosienkin kuluttua antrasykliinihoidon päättymisestä, on havaittu (ks. kohta 4.4). Potilasta on seurattava tarkoin. Jos merkkejä sydämen vajaatoiminnasta ilmenee, potilasta on hoidettava tavanomaisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Hoito

Oireenmukainen: Epirubisiinia ei voida poistaa dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytotoksiset antibiootit ja vastaavat aineet, antrasykliinit ja vastaavat aineet
ATC-koodi: L01D B03

Epirubisiinihydrokloridin toimintamekanismi liittyy sen kykyyn sitoutua DNA:han. Soluviljelytutkimukset ovat osoittaneet nopeaa solupenetratiota, sijaintia tumassa sekä nukleiinihapposynteesin ja mitosin inhibitiota. Epirubisiinihydrokloridin on todettu olevan aktiivinen monissa eri kokeellisissa kasvainmalleissa, mukaan lukien L1210 ja P388 leukemiat, sarkoomat SA180 (kiinteät ja askitesmuodot), B16 melanooma, rintasyöpä, Lewis-keuhkokarsinooma, paksusuolisyöpä (38) ja myös ihmisen kasvaimet, jotka on transplantoitu immuunikatohiiriin (melanooma, maitorauhas-, eturauhas- ja munasarjakarsinomat).

5.2 Farmakokineetiikka

Potilailla, joiden munuais- ja maksatoiminta on normaali, epirubisiinihydrokloridin plasmatasot noudattavat 160–150 mg/m² suuruisen annoksen laskimoon annon jälkeen kolmoiseksponentiaalisesti laskevaa kaavaa, jossa ensimmäinen vaihe on erittäin nopea ja viimeinen vaihe hidas, ja keskimääräinen puoliintumisaika noin 40 tuntia. Nämä annokset ovat farmakokineettisen lineaarisuuden rajojen sisällä sekä plasman poistumisarvojen että metabolisen poistumisreitien osalta. Pääasialliset tunnistetut metaboliitit ovat epirubisinoli (13-OH epirubisiini) ja epirubisiinihydrokloridin ja epirubisinolin glukuronidit.

4'-O-glukuronidaatio erottaa epirubisiinihydrokloridin doksorubisiinista ja voi olla syynä epirubisiinihydrokloridin nopeampaan poistumiseen ja toksisuuden vähenemiseen. Pääasiallisen metaboliitin, 13-OH johdannaisen (epirubisiinihydrokloridi), plasmatasot ovat vastaavasti alhaisempia ja käytännöllisesti katsoen samat kuin muuttumattoman lääkkeen.

Epirubisiinihydrokloridi poistuu pääasiassa maksan kautta. Korkeat plasmapuhdistuman tasot (0,9 l/m) osoittavat, että hidas poistuminen johtuu huomattavasta kudoksiin jakautumisesta. Annostellusta annoksesta poistuu noin 9–10 % virtsan kautta 48 tunnin kuluessa. Pääasiallinen poistumisreitti on sappi, noin 40 % annetusta annoksesta poistuu sappitiehyen kautta 72 tunnin kuluessa. Lääke ei ylitä veri-aivoestettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten jälkeen rotan, kaniinin ja koiran pääasialliset kohde-elimet olivat hemolymfopoieettinen järjestelmä, ruuansulatuskanava, munuaisten, maksa ja sukuelimet.

Epirubisiinihydrokloridi oli myös kardiotoksinen testatuilla lajeilla.

Se oli genotoksinen ja muiden antrasykliinien tavoin karsinogeeninen rotalla.

Epirubisiinihydrokloridi oli embryotoksinen rotalla. Rotalla tai kaniinilla ei havaittu epämuodostumia, mutta muiden antrasykliinien ja sytotoksisten lääkkeiden tavoin epirubisiinihydrokloridia on pidettävä mahdollisesti teratogeenisenä.

Rotalla ja hiirellä suoritettu paikallinen siedettävyytutkimus osoitti, että epirubisiinihydrokloridin ekstravasaatio aiheuttaa kudoksetekroosia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Epirubisiinihydrokloridin kosketusta minkä tahansa emäksisen pH-liuoksen kanssa on vältettävä, sillä se aiheuttaa lääkeaineen hydrolyysia.

Epirubisiinihydrokloridia ei saa sekoittaa hepariinin kanssa. Tämä johtuu niiden kemiallisesta yhteensopimattomuudesta, mikä voi aiheuttaa saostumista lääkkeiden ollessa tietyssä suhteessa.

Epirubisiinihydrokloridia voidaan käyttää yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa, mutta sen sekoittamista muiden lääkkeiden kanssa ei suositella.

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa olevan valmisteen kesto aika:
2 vuotta.

Kesto aika pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Injektiopullot ovat ainoastaan kertakäyttöä varten, ja käyttämätön osa tulee hävittää käytön jälkeen. Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi kumitulpan ensimmäisen puhkaisun jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, kesto aika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika injektionesteen laimentamisen jälkeen:

Epirubisiinihydrokloridi 2 mg/ml -injektioneste voidaan laimentaa aseptisissä olosuhteissa 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä (9 mg/ml) natriumkloridilla ja annostella laskimoinfuusiona.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna tuote pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, jollei laimennusta ole suoritettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäättyä.
Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

5 ja 10 ml:n injektiopullot: tyyppi I putkimainen lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen repäisysuljin.

25 ml:n injektiopullo: tyyppi I putkimainen lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen/sininen ("royal blue") repäisysuljin.

50 ml:n injektiopullo: tyyppi I kirkas puristelasipullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen sininen ("royal blue") repäisysuljin.

100 ml:n injektiopullo: tyyppi I kirkas puristelasipullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen/sininen ("royal blue") repäisysuljin.

Pakkaus koko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Epirubisiinihydrokloridi 2 mg/ml -injektioneste voidaan laimentaa 5-prosenttisella (50 mg/ml) glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridilla ja annostella laskimonsisäisenä infuusiona. Lisätietoja infuusionesteiden säilyvyydestä on kohdassa 6.3.

Injektio- tai infuusioneste liuosta varten ei sisällä säilöntäaineita, ja käyttämätön valmiste on hävitettävä välittömästi paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevat ohjeet:

1. Infuusionesteen saa valmistaa ainoastaan koulutettu henkilökunta aseptisissa olosuhteissa.
2. Infuusionesteen valmistus on suoritettava määritetyllä aseptisellä alueella.
3. On käytettävä kertakäyttöisiä käsiaineita, lasia, takkia ja maskia, jotka suojaavat riittävästi.
4. Varotoimiin on ryhdyttävä, jotta lääkevalmistetta ei pääse vahingossa silmiin. Mikäli sitä pääsee silmiin, huuhtelee runsaalla määrällä vettä ja/tai 0,9 (9 mg/ml) prosenttisella natriumkloridiliuoksella. Käänny sen jälkeen lääkärin puoleen.
5. Jos lääkevalmistetta pääsee kosketuksiin ihon kanssa, pese kohdealue perusteellisesti vedellä ja saippualla tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Älä kuitenkaan hankaa ihoa harjalla. Pese kädet aina käsiaineiden poistamisen jälkeen.
6. Roiskeet ja vuodot on käsiteltävä laimennetulla natriumhypokloriittiliuoksella (1 % klooria) mieluummin liottamalla, ja sitten vedellä. Kaikki puhdistusmateriaalit on hävitettävä alla annettujen ohjeiden mukaisesti.
7. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä sytotoksista valmistetta.
8. Riittävää huolellisuutta ja varotoimia on noudatettava sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamiseen ja/tai laimentamiseen käytettyjen tarvikkeiden (ruiskut, neulat jne.) hävittämisessä. Kaikki käyttämätön tuote ja jättemateriaali on hävitettävä paikallisten säädösten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 23539

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.08.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.01.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epirubicin Accord 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 2 mg epirubicinhydroklorid.

En 5 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 10 mg epirubicinhydroklorid.

En 10 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 20 mg epirubicinhydroklorid.

En 25 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 50 mg epirubicinhydroklorid.

En 50 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 100 mg epirubicinhydroklorid.

En 100 ml injektionsflaska av Epirubicin Accord innehåller 200 mg epirubicinhydroklorid.

Hjälpämne: innehåller natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, röd lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epirubicin används i behandlingen av en rad neoplastiska sjukdomar, däribland:

- Bröstcancer
- Magsäckscancer
- Avancerad äggstockscancer
- Småcellig lungcancer (SCLC)

Vid intravesikal administrering har epirubicin visats vara effektivt i behandlingen av:

- Papillärt övergångsepitelkarcinom i urinblåsan
- Karcinoma *in situ* i urinblåsan
- Som profylax mot recidiv av ytligt karcinom i urinblåsan efter transuretral resektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Uppgifter saknas om behandling av barn med epirubicin.

Standardbehandling

Doseringsregim för standardbehandling

När epirubicin ges som monoterapi till vuxna är den rekommenderade dosen 60-90 mg/m² kroppsytan. Dosen administreras intravenöst under 5–10 minuter med 21-dagarsintervaller, beroende på blod- och

benmärgsstatus.

Om tecken på toxicitet uppträder, inkluderat allvarlig neutropeni/neutropen feber och trombocytopeni (som kan kvarstå till dag 21), kan det vara nödvändigt att modifiera dosen alternativt att skjuta upp följande dos.

Högdosbehandling

Doseringsregim för högdosbehandling

Småcellig lungcancer (SCLC)

Epirubicin som monoterapi vid högdosbehandling av lungcancer ska administreras enligt följande schema:

- Småcellig lungcancer hos patienter som inte genomgått förbehandling: 120 mg/m² dag 1, var tredje vecka.

Läkemedlet måste administreras som en intravenös bolusinjektion under 5–10 minuter, eller som intravenös infusion under maximalt 30 minuter.

Bröstcancer

När epirubicin ges som adjuvant behandling vid tidig bröstcancer med positiva lymfnoder, rekommenderas doser från 100 mg/m² till 120 mg/m² administrerat var 3:e – 4:e vecka.

För patienter med nedsatt benmärgsfunktion till följd av tidigare cytostatika- och/eller strålningsbehandling, hög ålder eller neoplastisk benmärgsinfiltration, rekommenderas lägre doser (60–75 mg/m² vid standardbehandling och 105–120 mg/m² vid högdosregimer). Totaldosen per behandlingscykel kan delas upp under 2–3 dagar i rad.

Följande doser epirubicin används vanligtvis vid monoterapi och i kombination med cytostatika vid olika tumorsjukdomar:

<i>Cancerindikation</i>	Epirubicindos (mg/m²)^a	
	<i>Monoterapi</i>	<i>Kombinationsbehandling</i>
Äggstockscancer	60–90	50–100 ^b
Ventrikelcancer	60–90	50
Småcellig lungcancer (SCLC)	120	120 ^b
Blåscancer	50 mg/50 ml eller 80 mg/50 ml (karcinoma in situ) Profylax: 50 mg/50 ml per vecka under 4 veckor, därefter per månad under 11 månader	
Bröstcancer		100-120 ^c

^a Doserna ges i allmänhet Dag 1 eller Dag 1, 2 och 3 med 21-dagars intervall.

^b Vid användning i kombination med andra cancerläkemedel ska doserna minskas därefter.

^c Lägre doser (60-75 mg/m² eller 105-120 mg/m² vid högdosregimer) rekommenderas för patienter med nedsatt benmärgsfunktion.

Blåscancer

Epirubicin kan administreras intravesikalt för behandling av ytlig blåscancer och karcinoma in situ. Det bör inte användas på detta sätt för behandling av invasiva tumörer som har penetrerat blåsväggen, då systemisk behandling eller kirurgi är mer lämpligt. Epirubicin har med framgång även använts intravesikalt som profylax efter transuretral resektion av ytliga tumörer för att förhindra recidiv.

Vid behandling av icke-invasiv papillär övergångsepitelcancer rekommenderas intravesikal instillation av 50 mg (i 25-50 ml koksaltlösning eller destillerat sterilt vatten) en gång i veckan under åtta veckor; vid lokal toxicitet (kemisk cystit) måste dosenheten minskas till 30 mg. Vid behandling av karcinoma in situ kan dosen ökas till 80 mg beroende på individuell tolerans.

Vid profylax mot återfall efter transuretral resektion av ytliga tumörer rekommenderas intravesikal instillation av 50 mg en gång i veckan under fyra veckor, följt av månatlig instillation av samma dos under elva månader.

Nedsatt leverfunktion

Den viktigaste elimineringsvägen för läkemedlet är det hepatobiliära systemet och en dosminskning av Epirubicin Accord rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion för att förhindra allmäntoxicitet.

Generellt rekommenderas halva normaldosen, när bilirubinnivåerna i blod är mellan 1,4 och 3 mg/100 ml och retention av sulfobromftalein är 9–15 %.

Serumbilirubin	AST*	Dosminskning
1,4–3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4 gånger högre än övre normalgränsen	75 %

*AST – aspartataminotransferas

Om bilirubinnivåer och retention av sulfobromftalein är ännu högre, rekommenderas en fjärdedel av den normala dosen.

Nedsatt njurfunktion

Måttligt nedsatt njurfunktion tycks inte kräva dosreduktion, med tanke på den begränsade mängd epirubicin som utsöndras via den här vägen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 450 µmol/l) bör lägre startdoser övervägas.

Administreringsätt

Epirubicin är endast avsett för intravenöst och intravesikalt bruk.

Intravenös administrering

Epirubicin bör administreras via infusionsslangen under pågående infusion av fysiologisk koksaltlösning efter att ha kontrollerat att kanylen är rätt placerad i venen. Var noga med att undvika extravasering (se avsnitt 4.4). Om extravasering inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas.

Intravenös administrering bör ske under 5-10 minuter. Denna teknik minskar risken för extravasation av läkemedlet och säkerställer spolning av venen vid avslutad administrering.

I händelse av extravasation av Epirubicin Accord under administrering finns risk för vävnadslesioner, inklusive nekros.

Venös skleros kan uppkomma när injektionen administreras i små kärl eller upprepas i samma ven.

Intravesikal administrering

Epirubicin för instillation via en kateter måste kvarhållas in situ under en timme. Patienten ska instrueras att inte dricka någonting under 12 timmar före instillationen. Under instillationen bör patientens bäcken roteras för att säkerställa en mer omfattande kontakt mellan lösningen och blåsans slemhinna.

Spädningstabell för intravesikala instillationslösningar

Epirubicindos	Volym epirubicinhydroklorid 2 mg/ml injektionsvätska	Volym vehikel sterilt vatten för injektion eller 0,9 % steril fysiologisk koksaltlösning	Totalvolym för intravesikal instillation
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

4.3 Kontraindikationer

Epirubicin är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, samt mot andra antracykliner eller antracenedioner.
- Amning.

Vid intravenös användning:

- Beständig myelosuppression.
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Svår hjärtinsufficiens.
- Nylig hjärtinfarkt.
- Allvarliga arytmier.
- Tidigare behandling med maximala kumulativa doser av epirubicin och/eller andra antracykliner och antracenedioner (se avsnitt 4.4).
- Akuta systemiska infektioner.
- Instabil angina pectoris.
- Kardiomyopati.

Vid intravesikal användning:

- Urinvägsinfektion.
- Invasiva blåstumörer.
- Problem att kateterisera.
- Inflammation i urinblåsan.
- Hematuri.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Epirubicinhydroklorid måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Innan behandling med epirubicinhydroklorid påbörjas, måste patienterna ha återhämtat sig från akuta toxicitetsreaktioner orsakade av föregående cytostatikabehandling (så som stomatit, mukositis, neutropeni, trombocytopeni och generaliserad infektion).

Även om behandling med höga doser epirubicinhydroklorid (t.ex. ≥ 90 mg/m² var tredje eller fjärde vecka) ger upphov till liknande biverkningar som observerats vid standarddos (< 90 mg/m² var tredje eller fjärde vecka), kan graden av neutropeni och stomatit/mukositis vara svårare. Behandling med höga doser av epirubicinhydroklorid kräver särskild försiktighet på grund av eventuella komplikationer till följd av

svår myelosuppression.

Hjärtfunktion – vid behandling med antracykliner finns risk för hjärttoxicitet som kan manifestera sig i form av akuta eller fördröjda händelser.

Akut toxicitet: Tidig hjärttoxicitet omfattar i huvudsak sinustakykardi och/eller EKG-förändringar såsom icke-specifika förändringar av ST-T-vågor. Takyarytmi, inkluderande prematura ventrikulära kontraktioner, ventrikulär takykardi och bradykardi, atrioventrikulär blockad samt grenblockad har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, har sällan klinisk betydelse och är i allmänhet inte skäl för att överväga utsättning av epirubicinbehandling.

Fördröjd toxicitet: Fördröjd hjärttoxicitet utvecklas sent under behandlingen med epirubicin eller inom 2 till 3 månader efter avslutad behandling, men senare händelser (åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling) har också rapporterats. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken eller symptom på kronisk hjärtinsufficiens, så som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm. Livshotande kronisk hjärtinsufficiens är den svåraste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och utgör kumulativt läkemedlets dosbegränsande toxicitet.

Risken för kronisk hjärtsvikt ökar snabbt vid totala kumulativa doser som överstiger 900 mg/m²; denna kumulativa dos får endast överskridas med stor försiktighet (se avsnitt 5.1).

Hjärtfunktionen måste utvärderas innan behandling med epirubicinhydroklorid påbörjas och övervakning av hjärtat hos patienter som får behandling med epirubicin är mycket viktig för att minska risken för allvarlig hjärtskada. Hjärtfunktionen bör bedömas med icke-invasiva metoder. Förändringar på elektrokardiogram (EKG) kan tyda på antracyklininducerad kardiomyopati, men EKG är inte en känslig eller specifik metod för att övervaka antracyklinrelaterad kardiotoxicitet. Risken för gravt nedsatt hjärtfunktion kan minskas genom regelbunden övervakning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) under behandlingen, med omedelbar utsättning av epirubicin vid första tecken på nedsatt funktion. Den metod som är att föredra för upprepad bedömning av hjärtfunktionen är utvärdering av LVEF mätt med MUGA (multi-gated radionuclide angiography) eller ekokardiografi (ECHO). En hjärtbedömning vid baslinjen med EKG och MUGA eller ECHO rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för ökad hjärttoxicitet. Upprepade undersökningar med MUGA eller ECHO för att fastställa LVEF ska utföras, särskilt vid höga, kumulativa antracyklindoser. Den metod som används för bedömning ska vara densamma under hela uppföljningsperioden. Hos patienter med riskfaktorer, framför allt tidigare användning av antracykliner eller antracenedioner, måste övervakningen av hjärtfunktion var särskilt strikt.

Med tanke på risken för kardiomyopati får den kumulativa dosen epirubicinhydroklorid endast överstiga 900 mg/m² under iakttagande av extrem försiktighet.

Riskfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent (tyst) hjärt-kärlsjukdom, tidigare eller pågående strålbehandling över det mediastinala/perikardiella området, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samtidig användning av läkemedel som hämmar hjärtkontraktilitet eller kardiotoxiska läkemedel (t.ex. trastuzumab) (se avsnitt 4.5). Risken för kardiotoxicitet är också förhöjd hos äldre.

Hjärtsvikt (New York Heart Association, NYHA-klass II-IV) har observerats hos patienter som får trastuzumab som monoterapi eller i kombination med antracykliner såsom epirubicin. Denna kan vara måttlig eller svår och har förknippats med dödsfall.

Trastuzumab och antracykliner som epirubicin får vanligtvis inte användas tillsammans, förutom i väl kontrollerade kliniska studier med hjärtövervakning. Patienter som tidigare har behandlats med antracykliner löper också risk för kardiotoxicitet vid behandling med trastuzumab, även om risken är

lägre än den som observerats vid samtidig användning av trastuzumab och antracykliner.

Det har rapporterats att trastuzumab har en varierande halveringstid. Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till sju månader efter utsättning av behandlingen. Patienter som får antracykliner, t.ex. epirubicin, kan löpa ökad risk för kardiotoxicitet efter utsättning av behandling med trastuzumab. När det är möjligt, måste antracyklinbaserade behandlingar undvikas upp till sju månader efter avbrott eller utsättning av trastuzumab. Om antracykliner som epirubicin används måste patientens hjärtfunktion kontrolleras noggrant.

Om symtom på hjärtsvikt utvecklas under behandling med trastuzumab efter behandling med epirubicinhydroklorid, måste detta behandlas med standardterapi.

Hjärtfunktionen måste kontrolleras noggrant hos patienter som får höga kumulativa doser och hos patienter med riskfaktorer. Epirubicinhydroklorid kan dock orsaka kardiotoxicitet vid lägre kumulativa doser, oavsett om riskfaktorer för hjärttoxicitet föreligger eller inte.

Det har förekommit sporadiska rapporter om fetala/neonatala kardiotoxiska händelser, inklusive fosterdöd, efter exponering in utero för epirubicin (se avsnitt 4.6).

Det är sannolikt att toxiciteten hos epirubicinhydroklorid och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Hematologisk toxicitet - Liksom andra cytotoxiska substanser kan epirubicin orsaka benmärgshämning. Blodbilden, inklusive en differentialräkning av vita blodkroppar, måste utvärderas före och under varje behandlingscykel med epirubicin. Blodtoxicitet manifesterar sig i huvudsak som reversibel och dosberoende leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni), vilka utgör de vanligaste akut dosbegränsande biverkningarna av detta läkemedel. Leukopenin och neutropenin är vanligtvis allvarligare vid höga doser och nadir infaller i de flesta fall 10 till 14 dagar efter administrering av läkemedlet; de är vanligtvis övergående och blodbilden (antalet vita blodkroppar/neutrofiler) återgår till normalvärden inom 21 dagar. Trombocytopeni och anemi kan också förekomma. De kliniska konsekvenserna av allvarlig benmärgshämning är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödning, vävnadshypoxi eller dödsfall.

Sekundär leukemi - Det finns rapporter om sekundär leukemi, med eller utan preleukemisk fas, hos patienter som behandlats med antracykliner (inklusive epirubicin). Sekundär leukemi är vanligare när dessa läkemedel administreras i kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, i kombination med strålningsbehandling, om patienten tidigare behandlats med cytotoxiska medel i höga doser, eller då antracyklindosen höjts. Dessa fall kan ha en latensperiod som varierar mellan ett och tre år (se avsnitt 5.1).

Gastrointestinal påverkan - Epirubicinhydroklorid framkallar kräkningar. Mukosit/stomatit uppträder vanligtvis tidigt efter administrering och kan i allvarliga fall utvecklas på några dagar till ulceration av slemhinnor. De flesta patienter återhämtar sig från dessa biverkningar inom den tredje behandlingsveckan.

Leverfunktion - Epirubicinhydroklorid elimineras huvudsakligen via det hepatobiliära systemet. Innan behandling med epirubicin påbörjas, och under behandlingen, ska leverfunktion utvärderas (SGOT, SGT, ASAT, alkaliskt fosfat, bilirubin), (se avsnitt 4.2). Patienter med förhöjt bilirubin eller ASAT kan uppvisa långsammare clearance av läkemedel med en ökning av total toxicitet. Lägre doser rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med svår leverskada får inte ges epirubicinhydroklorid (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion - Serumkreatinin måste mätas före och under behandling. Dosjustering krävs hos patienter med serumkreatinin > 5 mg/dl (se avsnitt 4.2).

Effekter vid injektionsstället - Injektioner i små blodkärl eller upprepade injektioner i samma kärl kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället kan minska om rekommenderade anvisningar för administrering följs (se avsnitt 4.2).

Extravasation - Extravasation av epirubicinhydroklorid vid intravenös injektion kan ge upphov till smärta vid injektionsstället, allvarliga vävnadsskador (debut av blåsor, allvarlig cellulit) och nekros. Om tecken eller symptom på extravasation uppkommer under intravenös administrering av epirubicinhydroklorid, måste infusionen omedelbart avbrytas. Biverkningarna vid extravasation av antracykliner kan förhindras eller minskas genom omedelbar användning av specifik behandling, t.ex. dexrazoxan (se produktinformationen för respektive produkt). Patientens smärta kan lindras med kylning av området och genom att hålla det kallt med hyaluronsyra och dimetylsulfoxid (DMSO). Patienten måste övervakas noga efteråt, eftersom nekros kan uppkomma flera veckor efter extravasation. En plastikkirurg bör konsulteras angående möjlig excision.

Övrigt - Liksom för andra cytostatika finns rapporter om tromboflebit och tromboemboliska händelser, inklusive lungemboli (i några fall med dödlig utgång), efter användning av epirubicinhydroklorid.

Tumör-lys-syndromet - Epirubicinhydroklorid kan orsaka hyperurikemi till följd av den omfattande katabolism av puriner som äger rum i samband med den snabba lysen av tumörcellen som induceras av läkemedlet (tumör-lyssyndromet). Blodnivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin måste mätas efter behandlingsstart. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga urinsyra i blodet kan minska de eventuella komplikationerna av tumör-lys-syndromet.

Immunsuppressiva effekter/ökad känslighet för infektioner – Administrering av levande vaccin eller försvagade vaccin till patienter som är immunsupprimerade av kemoterapeutiska läkemedel, inklusive epirubicinhydroklorid, kan orsaka svåra och/eller dödliga infektioner (se avsnitt 4.5).

Vaccination med levande vaccin måste undvikas hos patienter som får epirubicinhydroklorid. Avdödade eller inaktiverade vaccin kan ges, dock kan responsen på sådana vaccin vara nedsatt.

Reproduktionssystemet - Epirubicinhydroklorid kan ha genotoxisk effekt. Män och kvinnor som behandlas med epirubicinhydroklorid måste använda lämpliga preventivmetoder under behandling med epirubicin och under en viss period efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Om lämpligt och möjligt, måste patienter som vill få barn efter avslutad behandling erbjudas genetisk rådgivning.

Intravesikal användning - Administrering av epirubicinhydroklorid kan orsaka symptom på kemisk cystit (så som dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri, obehagssymptom från blåsan, nekros av urinblåseväggen) och sammandragning av urinblåsan. Särskild försiktighet måste iaktas vid kateteriseringsproblem (t.ex. vid uretral obstruktion orsakad av stora intravesikala tumörer).

Intra-arteriell administrering – Intra-arteriell administrering av epirubicinhydroklorid (transkateter-arteriell embolisering för lokal eller regional behandling av primär hepatocellulär cancer eller levermetastaser) kan orsaka lokala eller regionala händelser (utöver en allmäntoxicitet som kvalitativt liknar den som observeras vid intravenös administrering av epirubicinhydroklorid). Dessa inkluderar gastro-doudenalsår (troligtvis beroende på återflöde av läkemedel till magsäcksartären) och avsmalnande gallgångar på grund av läkemedelsinducerad skleroserande kolangit. Detta administreringssätt kan leda till utbredd nekros i perfunderad vävnad.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Epirubicinhydroklorid kan också användas i kombination med andra cytotoxiska cancerläkemedel. Kumulativ toxicitet kan manifesteras sig med effekter på benmärg/blod och magtarmkanalen (se 4.4). Vid användande av epirubicinhydroklorid i cytostatika i kombination med andra potentiellt kardiotoxiska medel, liksom vid samtidig användning av hjärtpåverkande substanser (t. ex. kalciumantagonister), ska hjärtfunktionen övervakas under hela behandlingen.

Epirubicinhydroklorid undergår omfattande metabolism i levern. Läkemedel som ges samtidigt och som påverkar levermetabolismen kan påverka metabolismen av epirubicinhydroklorid, dess farmakokinetik, terapeutiska effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

Antracykliner, inklusive epirubicin, får inte administreras i kombination med andra kardiotoxiska läkemedel, såvida inte patientens hjärtfunktion övervakas noga. Risken för att utveckla hjärttoxicitet kan också vara förhöjd hos patienter som får antracykliner efter avbrott eller utsättning av behandling med andra kardiotoxiska läkemedel, särskilt sådana med lång halveringstid som t.ex. trastuzumab. Trastuzumab har en halveringstid som varierar och kan finnas kvar i det cirkulatoriska systemet i upp till sju månader. Därför ska antracyklinbaserad terapi undvikas i upp till sju månader efter avslutad behandling med trastuzumab, om möjligt. Om antracykliner används tidigare måste hjärtfunktion kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.5).

Vaccination med levande vaccin måste undvikas hos patienter som får epirubicinhydroklorid. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan administreras; responsen på ett sådant vaccin kan dock vara reducerad.

Cimetidin ökade AUC för epirubicinhydroklorid med 50 % och användningen av detta läkemedel måste avbrytas under behandling med epirubicinhydroklorid.

Vid administrering före epirubicinhydroklorid, kan paklitaxel öka plasmakoncentrationen av epirubicinhydroklorid och dess metaboliter. Metaboliterna är dock varken toxiska eller aktiva. Samtidig administrering av paklitaxel eller docetaxel påverkade inte epirubicinhydroklorids farmakokinetik, när epirubicinhydroklorid administrerades före taxanen.

Denna kombination kan användas om administrering av de två läkemedlen sprids ut. Infusion av epirubicinhydroklorid och paklitaxel bör göras med åtminstone 24 timmars intervall mellan de båda läkemedlen.

Dexverapamil kan påverka epirubicinhydroklorids farmakokinetik och möjligen öka dess benmärgshämmande verkan.

En studie har visat att docetaxel kan öka plasmakoncentrationerna av epirubicinhydroklorids metaboliter, när det givits omedelbart efter epirubicinhydroklorid.

Kinin kan öka den initiala distributionen av epirubicinhydroklorid från blodet till vävnaderna och kan påverka upptaget av epirubicinhydroklorid hos röda blodkroppar.

Samtidig behandling med interferon $\alpha 2b$ kan leda till minskad halveringstid för både total och partiell clearance för epirubicinhydroklorid.

Risken för en stark påverkan på hematopoesen bör beaktas vid (för-) behandling med läkemedel som påverkar benmärgen (t.ex. cytostatika, sulfonamid, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrinderivat, antiretrovirala medel).

Patienter som får behandling med en kombination av antracykliner och dexrazoxan kan drabbas av en ökad myelosuppression.

Epirubicin kan inducera hyperurikemi som en följd av snabb lyses av neoplastiska celler. Om epirubicin används samtidigt med andra läkemedel som fördröjer utsöndring av urinsyra (t.ex. sulfonamider, vissa diuretika), kan det förstärka hyperurikemi.

Epirubicin är kemiskt inkompatibelt med heparin; när de båda komponenterna blandas kan utfällning och förlust av effekt för båda preparaten uppkomma (se avsnitt 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida under behandling och måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och minst 7 månader efter den sista dosen.

Män som behandlas med epirubicinhydroklorid måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och minst 4 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data om användningen av epirubicin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Epirubicin ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd innebär att behandling med epirubicin är nödvändig.

Undvik att använda epirubicin under den första trimestern. Tillgängliga humana data fastställer inte förekomst eller avsaknad av allvarliga missbildningar och missfall relaterade till användning av epirubicin under den andra och tredje trimestern.

Efter exponering in utero för epirubicin under den andra och/eller tredje trimestern har sporadiska fall av övergående fetal och/eller neonatal ventrikulär hypokinesi, övergående ökning av hjärtzymer samt fosterdöd rapporterats på grund av misstänkt antracyclininducerad kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4). Övervaka fostret och/eller det nyfödda barnet för kardiotoxicitet och utför tester i enlighet med lokala vådrutiner.

Fertilitet

Epirubicinhydroklorid kan orsaka kromosomskador i spermatozoer hos människa. Män som behandlas med epirubicinhydroklorid ska rådas att söka råd om möjligheten att konservera sperma eftersom behandlingen kan orsaka irreversibel infertilitet.

Epirubicinhydroklorid kan orsaka amenorré eller för tidigt klimakterium hos kvinnor som inte genomgått klimakteriet.

Amning

Det är inte känt om epirubicinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Mödrar ska avbryta amning under behandling med epirubicin och under minst 7 dagar efter den sista dosen av epirubicinhydroklorid, eftersom många läkemedel, inklusive andra antracykliner, utsöndras i bröstmjolk hos människa och på grund av risken för biverkningar hos barn som ammas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte förekommit några rapporter om speciella biverkningar som påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med epirubicin med följande frekvenser:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Över 10 % av alla behandlade patienterna kan utveckla biverkningar. De vanligaste biverkningarna är myelosuppression, gastrointestinala sjukdomar, anorexi, alopeci och infektioner.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektioner, konjunktivit		Sepsis*, pneumoni*			Septisk chock, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)			Akut myeloisk leukemi, akut lymfatisk leukemi			
Blodet och lymfsystemet	Myelosuppression (anemi, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni, trombocytopeni, febril neutropeni)					
Immunsystemet				Överkänslighet [§] , anafylaktisk reaktion*		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, uttorkning*		Hyperurikemi *		
Centrala och perifera nervsystemet		Brännande känsla [§]		Yrsel		
Ögon	Keratit					
Hjärtat		Ventrikulär takykardi, AV-block, grenblock, bradykardi, kongestiv hjärtsvikt [^]		Kardiotoxicitet		
Blodkärl	Värmevallningar, flebit*	Blödning*, rodnad*	Embolism, arteriell embolism*,			Chock*

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			tromboflebit*			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli*			Hypoxi**
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning, stomatit, slemhinneinflammation, diarré	Gastrointestinal smärta*, gastrointestinal erosion*, esofagit, gastrointestinala sår	Gastrointestinal blödning*			Obehag i magen, erosion av munslemhinnan, sår i munnen, oral smärta, brännande känsla i slemhinnor, blödning i munnen, pigmentering i huden*
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, hudtoxicitet	Utslag/klåda, nagelpigmentering*, hudförändringar, hyperpigmentering av hud*	Urtikaria* Erytem*			Ljus-känslighet*
Njurar och urinvägar	Kromaturi*†	Pollakiuri [§]				
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré			Azoospermi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sjukdomskänsla, feber*	Erytem vid administreringsstället, frossa*	Asteni			Fleboskleros, smärta, mjukdelsnekros ^ε
Undersökningar och provtagningar	Onormala transaminasnivåer	Minskad ejektionsfraktion				
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kemisk cystit*§					Stråldermatit* Δ

• * Biverkan identifierad efter marknadsföring

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	<ul style="list-style-type: none"> • ** Inducerad av myelosuppression • † Rödfärgad urin under 1-2 dagar efter administrering • ^e Efter oavsiktlig paravenös injektion • § Efter intravesikal administrering • Δ Överkänslighet till strålskadad hud (stråldermitit) • ^ Dyspné, ödem, hepatomegali, ascites, lungödem, pleuraeffusion, galopptrytm 					

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En akut överdos av epirubicinhydroklorid kan orsaka allvarlig myelosuppression (främst leukopeni och trombocytopeni), toxiska gastrointestinala effekter (främst mukositis) och akuta hjärtkomplikationer. Fördröjd hjärtsvikt har observerats vid behandling med antracykliner, som manifesterar sig från flera månader upp till år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Patienten måste övervakas noga. Om det finns tecken på hjärtsvikt måste patienterna behandlas enligt gällande praxis.

Behandling:

Symtomatisk: Epirubicin kan inte avlägsnas med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antracykliner och närbesläktade substanser ATC kod: L01D B03

Verkningsmekanismen för epirubicinhydroklorid är kopplad till bindningen till DNA. Studier av cellkulturer har visat på snabb cellpenetration, lokalisering i cellkärnan och hämning av nukleinsyrasyntes och mitos. Epirubicinhydroklorid har visats vara aktiv mot ett brett spektrum experimentella tumörer inkluderat L1210 och P388 leukemier, sarkom SA 180 (solida och askitiska former), B16 melanom, bröstcancer, Lewis lungkarcinom och colonkarcinom 38 och även mänskliga tumörer transplanterade till athymiska nakna möss (melanom, bröst-, lung-, prostata- och äggstockscancer).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos patienter med normal lever- och njurfunktion sker, efter intravenös administrering av 60-150 mg epirubicinhydroklorid/m² kroppsyta, en trifasisk elimination från plasma med en mycket snabb första fas och en långsam terminal fas med en halveringstid på i genomsnitt ca 40 timmar.

Inom detta dosintervall är farmakokinetiken linjär, både beträffande plasmaclearance och metabol elimineringsväg.

De huvudsakliga metaboliterna har identifierats som epirubicinol (13-OH epirubicin) och glukuronider av

epirubicinhydroklorid och epirubicinol.

4'-O glukuroniseringen av epirubicinhydroklorid skiljer sig från doxorubicin och kan vara orsaken till den snabbare eliminationen av epirubicinhydroklorid och dess lägre toxicitet. Plasmanivån av den huvudsakliga metaboliten, 13-OH-derivatet (epirubicinol), är alltid lägre och praktiskt taget parallell med moderssubstansens.

Epirubicinhydroklorid elimineras huvudsakligen via levern; höga plasmaclearancenivåer (0,9 l/min) visar att den långsamma eliminationen beror på omfattande vävnadsdistribution.

Ungefär 9-10 % av den administrerade dosen utsöndras via urinen inom 48 timmar.

Biliär utsöndring står för den huvudsakliga eliminationsvägen; ca 40 % av administrerad dos återfinns i galla inom 72 timmar. Läkemedlet passerar ej blod-hjärnbarriären.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Huvudsakliga målorgan hos råtta, kanin och hund efter upprepad dosering var det hemolymfopoetiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen.

Epirubicinhydroklorid var dessutom kardiotoxiskt i de testade arterna.

Det var genotoxiskt och, liksom andra antracykliner, karcinogent i råtta.

Epirubicinhydroklorid var embryotoxiskt i råtta. Inga missbildningar sågs på råtta och kanin, men liksom för andra antracykliner och cytotoxiska medel bör epirubicinhydroklorid betraktas som potentiellt teratogent.

En lokal toleransstudie på råtta och mus visade att epirubicinhydroklorid givet extravasalt ledde till vävnadsnekros.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för pH justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Förhindra att epirubicinhydroklorid kommer i kontakt med lösningar med ett alkaliskt pH eftersom det leder till hydrolys av läkemedlet.

Epirubicinhydroklorid ska inte blandas med heparin på grund av kemisk inkompatibilitet som kan leda till precipitation när läkemedlen har vissa proportioner.

Epirubicinhydroklorid kan användas tillsammans med andra cancerläkemedel, men det bör inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i obruten förpackning:

2 år.

Hållbarhet efter öppnande:

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk och eventuellt överblivet läkemedel ska kasseras efter

användande. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas direkt efter första penetrationen av gummilocket. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Hållbarhet efter spädning av injektionsvätskan:

Epirubicinhydroklorid 2 mg/ml injektionsvätska kan spädas aseptiskt i 50 mg/ml (5%) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) fysiologisk koksaltlösning och administreras som intravenös infusion. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor användarens ansvar, och ska normalt ej överstiga 24 timmar vid 2°C – 8°C såvida inte spädning skett under kontrollerade, validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 och 10 ml-injektionsflaskor: typ I-cylinderglasflaska med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en vit aluminiumkapsyl.

25 ml-injektionsflaska: typ I-cylinderglasflaska med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en vit/klarblå aluminiumkapsyl.

50 ml-injektionsflaska: genomskinlig flaska av typ I pressat glas med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en klarblå aluminiumkapsyl.

100 ml-injektionsflaska: genomskinlig flaska av typ I pressat glas med en 20 mm (RTS) klorbutylgummipropp och en vit/klarblå aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Epirubicinhydroklorid 2 mg/ml injektionsvätska kan spädas aseptiskt i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) fysiologisk koksaltlösning och administreras som intravenös infusion. För uppgifter om hållbarhet hos den utspädda produkten, se avsnitt 6.3.

Injektions/infusionslösningen innehåller inget konserveringsmedel och ej använt läkemedel ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Rekommendationer för säker hantering och kassering av antineoplastiska medel:

1. Infusionslösning ska beredas av utbildad personal under aseptiska förhållanden.
2. Beredning av en infusionslösning ska göras på därför avsedd aseptisk plats.
3. Adekvat skyddsutrustning i form av engångshandskar, glasögon, dräkt och munskydd ska användas.
4. Försiktighetsåtgärder ska vidtagas för att undvika att läkemedlet av misstag kommer i kontakt med ögonen. Om detta skulle inträffa, skölj med stor mängd vatten och/eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Kontakta därefter läkare för medicinsk bedömning.
5. Vid hudkontakt, tvätta hudområdet grundligt med tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Skada dock inte huden genom att skrubba. Tvätta alltid händerna efter att ha tagit av handskarna.
6. Spill eller läckage, ska behandlas med natriumhypokloritlösning (1 % tillgängligt klor) – helst genom

att dränkas i lösningen – och därefter sköljas med vatten. Allt rengöringsmaterial ska förstöras enligt instruktioner nedan.

7. Gravid personal ska inte hantera cytotoxiska läkemedel.
8. Adekvata försiktighetsåtgärder ska vidtagas vid kassering av material (sprutor, injektionsnålar etc) som använts vid beredning och/eller utspädning av cytotoxiska läkemedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 23539

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.08.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 11.01.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.10.2024