

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 injektiopullo 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
- munasarjasyöpä
- keuhkosityöpä aiemmin hoitamattomilla potilailla [pienisoluinen keuhkosityöpä (SCLC)].

Virtsarakkoon injisoituna epirubisiini on todettu olevan hyödyllinen seuraavien tilojen hoidossa:

- papillaarinen transitsellulaarinen rakkosityöpä
- virtsarakon in situ -karsinoma
- transuretraalisen resektion jälkeinen pinnallisen rakkosityövän uudelleenesiintymisen ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Epirubisiini on tarkoitettu annosteltavaksi ainoastaan laskimoon tai virtsarakkoon.
Tietoa ei ole epirubisiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta lapsilla.

Annostelu laskimoon

Epirubisiini suositellaan annettavaksi erillisenä keittosuolaliuosinfusiona 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.

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 trombosytopeniaa (mikä voi jatkua päivään 21), seuraavaa annostusta on mahdollisesti muutettava tai siirrettävä myöhempään ajankohtaan.

Suuri annos

Suurten annosten annosteluohjelma

Keuhkosityö

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

- Pienisoluinen keuhkosityö (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.

Rintasyö

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

Pienempiä annoksia (60–75 mg/m² tai 105–120 mg/m² suuriannoksissa 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
Munasarjasyö	60–90	50–100 ^b
Vatsasyö	60–90	50
Pienisoluinen keuhkosityö (SCLC)	120	120 ^b
Virtsarakkosityö	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	
Rintasyö		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 suuriannoksissa hoidossa) suositellaan potilaille, joilla luuytimen toiminta on heikentynyt.

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 kreatiini on > 450 µmol/l).

Virtsarakkoon annostelu

Uroteelikarsinooman hoitoon suositellaan instillaatiota 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 uudelleensyntyminen estämiseen transuretraalisen resektion jälkeen suositellaan instillaatiota 50 mg kerran viikossa neljän viikon ajan, minkä jälkeen sama annos kerran kuukaudessa 11 kuukauden ajan.

Antotapa

Epirubisiini ei vaikuta suun kautta, eikä sitä saa antaa lihaksensisäisesti tai intratekaalisesti.

VIRTSARAKON INSTILLAATIONESTEIDEN LAIMENNUSTAULUKKO

Tarvittava epirubisiiniannos	2 mg / ml epirubisiinihydrokloridi-injektion määrä	Steriilin laimenninveden tai 0,9 % keittosuolaliuksen 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

Annostelu laskimoon

Annostelu laskimoon on suositeltavaa tehdä 5–10 minuutin kestoisena erillisenä keittosuolaliuosinfuusiona laskimoon, sen jälkeen kun on varmistettu, että neula on asetettu asianmukaisesti laskimoon. 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 luoksen laajempi kosketus virtsarakon limakalvoon.

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
- katetrointiongelmät
- 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. ≥ 90 mg/m² 3 tai 4 viikon välein) aiheuttaa yleensä samankaltaisia häiritä tapahtumia kuin vakioannokset (< 90 mg/m² 3 tai 4 viikon välein), neutropenia ja stomatiitti/limakalvotulehdus voivat pahentua. Suuriannoksinen epirubisiinihydrokloridihoido edellyttää erityistä tarkkaavaisuutta vaikean myelosuppression aiheuttamien mahdollisten klinisten komplikaatioiden varalta.

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

Akuutti toksisuus. Epirubisiinihydrokloridin välitön kardiotoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiana ja/tai EKG-poikkeavuuksina, kuten epäspesifiset ST-T-muutokset. Lisäksi on raportoitu takyarytmioita, mukaan lukien sydänkammioiden ennenaikeista supistelua, kammiotakykardiaa ja bradykardiaa sekä haarakatkoksia ja eteis-kammiokatkoksia. Nämä vaikutukset eivät tavallisesti

ennakoi viivästyneen kardiotoksisuuden ilmenemistä myöhemmin, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä, eivätkä yleensä edellytä epirubisiinihydrokloridihoidon keskeyttämistä.

Viivästynyt toksisuus. Viivästynyt kardiotoksisuus ilmenee yleensä hoidon myöhemmässä vaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta, mutta tätäkin myöhempiä tapahtumia (useita kuukausia tai vuosia hoidon päättymisen jälkeen) on raportoitu. Viivästynyt kardiomyopatia ilmenee sydämen vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina. Näitä ovat esimerkiksi hengenahdistus, keuhkoedeema, alaraajojen turvotus, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytmii. Mahdollisesti kuolemaan johtava sydämen vajaatoiminta on antrasykliiniin aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto ja lääkevalmisteen kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

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 sitä on seurattava hoidon aikana vakavan sydänvaurion riskin minimoimiseksi.

Riskiä voidaan pienentää tarkkailemalla LVEF-arvoa säännöllisesti hoidon aikana ja lopettamalla epirubisiinihydrokloridihoidon heti sydämen toiminnan heikkenemisen ensi merkkien ilmetessä. Sopiva kvantitatiivinen menetelmä sydämen toiminnan (LVEF-arvon mittaukseen) toistuvaan seurantaan on tasapainotila-angiografia eli MUGA (multi-gated radionuclide angiography) tai sydämen kaikututkimus. Sydämen toiminta on suositeltavaa tutkia lähtötilanteessa EKG:llä ja joko MUGA:lla tai kaikututkimuksella, erityisesti jos potilaalla on riskitekijöitä lisääntyneen kardiotoksisuuden vuoksi. LVEF-arvo on mitattava uudestaan MUGA- tai kaikututkimuksella, erityisesti suurilla ja kumulatiivisilla antrasykliiniannoksilla. Koko seurantajakson ajan on käytettävä samaa seurantamenetelmää.

Kardiomyopatian riskin vuoksi 900 mg/m²:n kumulatiivisen epirubisiinihydrokloridiansannoksen 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), sekä suurentunut riski 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. Jopa potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on sydäntoksisuuden riski trastutsumabihoidon aikana; riski on kuitenkin 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 kardiotoksisuuden riski trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Lääkärin on mahdollisuuksien mukaan vältettävä hoitoa antrasykliineillä seitsemän kuukauden ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä, kuten epirubisiinia, käytetään, potilaan sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Jos potilaalle kehittyy epirubisiinihydrokloridihoidon jälkeen annetun trastutsumabihoidon aikana oireinen sydämen vajaatoiminta, sitä on hoidettava tavanomaisin keinoin.

Sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti, jos potilas saa suuria kumulatiivisia annoksia tai hänellä on riskitekijöitä. Epirubisiinihydrokloridin aiheuttamaa kardiotoxisuutta voi ilmetä pienemminkin kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä vai ei.

Epirubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on luultavasti additiivista.

Veritoksisuus. Muiden sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiini voi aiheuttaa myelosuppressiota. Täydellinen verenkuva (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 trombosityopeniaa 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. Pian 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. Seerumin kokonaisbilirubiini- ja ASAT-pitoisuudet on mitattava sekä ennen epirubisiinihydrokloridihoitoa että sen aikana. Suurentunut bilirubiini- tai ASAT-pitoisuus voi hidastaa lääkkeen puhdistumaa, jolloin kokonaistoksisuus kasvaa. 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 kreatiniinipitoisuus on määritettävä sekä ennen hoitoa että sen aikana. Annosta on muutettava, jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus 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 infektiokerkyys. 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 epirubisiinihydrokloridihoidon aikana asianmukaista raskaudenehkäisyä. Perheenisäystä 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, 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 sappitehyiden 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 luumytimeen/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 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 trastutsumabihoiton 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 epirubisiinihydrokloridihoiton 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 myelosuppressiivisiä 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 hematopoeesin mahdollisuus on pidettävä mielessä kun hoitoa (ja esihoitoa) annetaan lääkkeillä, jotka vaikuttavat luuytimeen (so. sytostaatit, sulfonamidi, kloramfenikoli, difenyylihydantoini, amidopyriinin johdannaiset, antiretroviraaliset lääkeaineet).

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

(Ks. kohta 5.3)

He delmällisyys

Epirubisiinihydrokloridi voi aiheuttaa ihmisen siittiöissä kromosomivaurioita.

Epirubisiinihydrokloridihoitoa saavan miehen on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Tarvittaessa ja mahdollisuuksien mukaan on pyydyttävä neuvontaa siittiöiden säilyttämisen mahdollisuudesta, koska hoito voi aiheuttaa peruuttamatonta hedelmättömyyttä.

Epirubisiinihydrokloridi saattaa aiheuttaa amenorreaa tai varhaisen menopaussin premenopausaaliselle naiselle.

Raskaus

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.

Eläinkokeiden tiedot viittaavat siihen, että epirubisiinihydrokloridin anto raskaana olevalle naiselle voi vaurioittaa sikiötä.

Jos epirubisiinihydrokloridia käytetään raskausaikana tai jos potilas tulee tämän lääkkeen käytön aikana raskaaksi, potilaille on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta.

Valmisteen käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Epirubisiinihydrokloridia saa käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa mahdollisen riskin sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö epirubisiinihydrokloridi ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkkeet, myös muut antrasykliinit, erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska epirubisiinihydrokloridi saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokitulle imeväiselle, imetys on lopetettava ennen tämän lääkkeen käyttöä.

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 pahanlaatuis			Akuutti myeloinen			

et kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			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*			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti,	Mahalaukun kipu*, mahalaukun eroosio*, ruokatorvitule	Maha-suolikanavan verenvuoto*			Vatsakipu, suun limakalvojen eroosio, suun

	limakalvotulehdus, ripuli	hdus, mahalaukun haavaumat*				haavaumat, suun kipu, limakalvojen polttava tunne, suun verenvuoto, suun limakalvojen hyperpigmentaatio*
Iho ja ihonalainen kudosis	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	Huonovointisuus, kuume*	Antopaikan eryteema, vilunväreet*	Voimattomuus			Fleboskleroosi, kipu, pehmytkudoksen nekroosi
Tutkimukset	Epänormaalit transaminaasi arvot	Ejektiofraktion pieneneminen				
Vammat ja myrkytykset	Kemiallinen kystiitti*§					Recall-ilmiö*Δ
<p>* Markkinoille tulon jälkeen todettu haittavaikutus † Virtsan värjäytyminen punaiseksi annostelua seuraavien 1–2 päivän ajaksi § Virtsarakkoon annon jälkeen Δ sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys (radiation recall reaction)</p>						

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 trombosytopeniaa), 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 hoitosuositusten 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 mitosisin 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-keuhkoksarkooma, 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 poistumisreitin 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 plasmapihdistuman 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, munuainen, 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 siedettävyytustutkimus osoitti, että epirubisiinihydrokloridin ekstravasaatio aiheuttaa kudosnekroosia.

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 glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä 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 jäätyä.
Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 ja 10 ml:n injektiopullot: tyypin I putkimainen lasinen injektiopullo, jossa on klorobutylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen repäisysuljain.
25 ml:n injektiopullo: tyypin I putkimainen lasinen injektiopullo, jossa on klorobutylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen/sininen ("royal blue") repäisysuljain.
50 ml:n injektiopullo: tyypin I kirkas puristelasipullo, jossa on klorobutylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen sininen ("royal blue") repäisysuljain.
100 ml:n injektiopullo: tyypin I kirkas puristelasipullo, jossa on klorobutylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen/sininen ("royal blue") repäisysuljain.
Pakkauskoko: 1 injektiopullo.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Epirubisiinihydrokloridi 2 mg/ml -injektioneste voidaan laimentaa 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä 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 aseptisissä olosuhteissa.
2. Infuusionesteen valmistus on suoritettava määritetyllä aseptisellä alueella.
3. On käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä, laseja, 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 prosenttisella natriumkloridi-liuoksella. 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 käsineiden 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. Riittävä huolellisuus ja varotoimia on noudatettava sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamiseen ja/tai laimentamiseen käytettyjen tarvikkeiden (ruiskut, neulat jne.)

hävittämisessä. Kaikki käyttämätön tuote ja jätemateriaali 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

05.02.2024

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 hjälpämnen, 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
- Äggstockscancer
- Lungcancer hos patienter som inte genomgått förbehandling (småcellig lungcancer [SCLC])

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Epirubicin är endast avsett för intravenöst och intravesikalt bruk.

Uppgifter saknas om behandling av barn med epirubicin.

Intravenös administrering

Epirubicin bör administreras via infusionsslangen för en 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 skall injektionen avbrytas.

Standardbehandling

Doseringsregim för standardbehandling

När epirubicin ges som monoterapi till vuxna är den rekommenderade dosen 60-90 mg/m² kroppsytta. Dosen administreras intravenöst under 5 till 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 tumörsjukdomar:

Cancerindikation	Epirubicindos (mg/m ²) ^a	
	Monoterapi	Kombinationsbehandling
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 (carcinoma 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.

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.

Intravesikal administrering

Vid behandling av papillärt övergångsepitelkarcinom rekommenderas instillation av 50 mg (i 25–50 ml fysiologisk koksaltlösning eller destillerat sterilt vatten) en gång per vecka under 8 veckor. Vid lokal reaktion (kemisk cystit) måste dosen minskas till 30 mg.

Vid behandling av carcinoma in situ kan dosen höjas till 80 mg beroende på individuell toleransnivå.

Vid profylax av återfall efter transuretral resektion av ytliga tumörer rekommenderas instillation av 50 mg en gång per vecka under 4 veckor, efterföljt av administrering av samma dos en gång i månaden under 11 månader.

Administreringsätt

Epirubicin är inte aktivt via oral administrering och får inte administreras intramuskulärt eller intratekalt.

Spädningstabell för intravesikala instillationslösningar

Epirubicindos	Volym epirubicin-hydroklorid 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

Intravenös administrering

Intravenös administrering bör ske under 5-10 minuter via infusionsslangen med fritt flödande koksaltlösning, efter att det säkerställts att nålen är korrekt placerad i venen. Denna teknik minskar risken för extravasation av läkemedlet och säkerställer spolning av venen vid avslutad administrering. Vid 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.

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 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 med

avseende på svår myelosuppression.

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

Akut toxicitet: Omedelbar hjärttoxicitet förorsakad av epirubicinhydroklorid manifesteras sig främst som sinustakykardi och/eller EKG-förändringar såsom icke-specifik ST-T-förändring. Det finns även rapporter om takyarytmi, inkluderande prematura ventrikulära kontraktioner ventrikulär takykardi och bradykardi, samt grenblockad och atrioventrikulär blockad. Dessa effekter är vanligtvis inte tecken på kommande manifestation av fördröjd kardiotoxicitet, har sällan klinisk signifikans och kräver normalt inte att behandling med epirubicinhydroklorid sätts ut.

Fördröjd toxicitet: Fördröjd hjärttoxicitet manifesteras vanligen i sena behandlingsfaser med epirubicinhydroklorid eller mellan andra och tredje månaden efter avslutad behandling, men det finns även rapporter om senare manifestationer (åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling). 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. Potentiellt dödlig hjärtsvikt är den allvarligaste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och utgör läkemedlets kumulativt 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 följas under hela behandlingen för att minska risken för allvarlig hjärtskada. Risken kan minskas genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och omedelbart utsättande av behandling vid det första tecknet på försämrad hjärtfunktion. Lämpliga kvantitativa metoder för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (bedömning av LVEF) är MUGA-scintigrafi eller ekokardiografi. Utvärdering av hjärtfunktionen med EKG, MUGA-scintigrafi eller ekokardiografi rekommenderas innan behandlingen påbörjas, i synnerhet hos patienter med riskfaktorer på grund av ökad hjärttoxicitet. En andra utvärdering av LVEF med MUGA-scintigrafi eller ekokardiografi måste utföras, i synnerhet vid höga kumulativa doser. Den metod som används för utvärdering måste vara densamma under hela uppföljningsperioden.

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) med en ökad risk hos äldre.

Hjärtsvikt (New York Heart Association, NYHA-klass II-IV) 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 i upp till sju månader efter utsättning av trastuzumab. Om antracykliner som epirubicin används måste patientens hjärtfunktion kontrolleras noggrant.

Om symtomatisk hjärtsvikt utvecklas under behandling med trastuzumab efter behandling med epirubicinhydroklorid, måste den 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 är sannolikt att toxiciteten hos epirubicinhydroklorid och andra antracykliner eller antracenedioner är additiv.

Blodtoxicitet 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 är de vanligaste akut dosbegränsande biverkningarna av detta läkemedel. Leukopenin och neutropenin är vanligtvis allvarigare 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 omedelbart 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. Totala serumbilirubin-nivåer och ASAT måste mätas före och under behandlingen med epirubicinhydroklorid. Patienter med förhöjda bilirubin- eller ASAT-värden kan uppvisa långsammare clearance av läkemedlet med ökad global allmäntoxicitet. 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 de rekommenderade anvisningarna för administrering (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 produktinformation 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. Rådgör med en plastikkirurg om möjligheten för borttagning.

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 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 kan vara nedsatt.

Reproduktionssystemet - Epirubicinhydroklorid kan ha genotoxisk effekt. Män och kvinnor som behandlas med epirubicinhydroklorid måste använda lämpliga preventivmetoder. Om lämpligt och möjligt, måste patienter som vill få barn efter avslutad behandling erbjudas genetisk rådgivning.

Intravesikal användning - Administrering av epirubicinhydroklorid kan orsaka symptom kemisk cystit (så som dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, 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 administrerings sätt kan leda till utbredd nekros i perfunderad vävnad.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) 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 kombinerad med 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 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 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 en ökad myelosuppression.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

(Se avsnitt 5.3.)

Fertilitet

Epirubicinhydroklorid kan orsaka kromosomskador i spermatozoer hos människa. Män som behandlas med epirubicinhydroklorid måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och minst

4 månader efter den sista dosen. Om lämpligt och möjligt, ska konsultation angående möjligheten att konservera sperma erbjudas, eftersom behandlingen kan orsaka irreversibel infertilitet.

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

Graviditet

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.

Data från djurstudier pekar på att epirubicinhydroklorid kan orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Om epirubicinhydroklorid används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingens gång, bör patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Inga studier har utförts på gravida kvinnor. Epirubicinhydroklorid får endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna får modern överväga den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om epirubicinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Mödrar ska avbryta amning före behandlingsstart med 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*, pneumonit*			Septisk chock, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Akut myeloid leukemi, akut lymfatisk leukemi			
Blodet och	Myelosuppr					

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
lymfsystemet	essien (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	Keratitis					
Hjärtat		Ventrikulär takykardi, AV-block, grenblock, bradykardi, kongestiv hjärtsvikt		Kardiotoxicitet		
Vaskulära sjukdomar	Värmevallningar, flebit*	Blödning*, rodnad*	Emboli, arteriell emboli,* tromboflebit*			Chock*
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Lungemboli*			
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*

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Alopeci, hud toxicitet	Utslag/klåda, nagelpigmentering,* hudförändringar, hyperpigmentering av hud*	Urtikaria* Erytem*			Ljus-känslighet*
Njur- och urinvägssjukdomar	Kromaturi*†	Pollakiuri§				
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Amenorrhé			Azoospermi		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Sjukdomskänsla, feber*	Erytem vid administreringsstället, frossa*	Asteni			Fleboskleros, smärta, mjukdelsnekros
Utredningar	Onormal transminasnivåer	Minskad ejaktionsfraktion				
Skador förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kemisk cystit*§					Stråldermitit * Δ
<ul style="list-style-type: none"> • * Biverkan identifierad efter marknadsföring • † Rödfärgad urin under 1-2 dagar efter administrering • § Efter intravesikal administrering • Δ Överkänslighet till strålskadad hud (stråldermitit) 						

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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. Fördrojd 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.

Biljär 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 5% glukoslösning eller 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 inne håll

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 5% glukoslösning eller 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 skall 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 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

MT nr: 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

05.02.2024