

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 2 mg epirubisiinihydrokloridia.

Yksi 5 ml:n injektioampulli Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionestettä sisältää 10 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 9,35 mg epirubisiinia.

Yksi 10 ml:n injektioampulli Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionestettä sisältää 20 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 18,7 mg epirubisiinia.

Yksi 25 ml:n injektioampulli Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionestettä sisältää 50 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 46,75 mg epirubisiinia.

Yksi 50 ml:n injektioampulli Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionestettä sisältää 100 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 93,5 mg epirubisiinia.

Yksi 100 ml:n injektioampulli Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionestettä sisältää 200 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 187 mg epirubisiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, punainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epirubisiini on tarkoitettu seuraavien syöpien hoitoon:

- rintasyöpä
- pitkälle edennyt munasarjasyöpä
- mahasyöpä
- pienisolainen keuhkasyöpä.

Virtsarakkoon annostellun epirubisiinin on todettu olevan suotuisaa seuraavien syöpien hoidossa:

- rakan papillaarinen välimuotoisten solujen syöpä
- rakan carcinoma in situ (pintasyöpä)
- transuretraalisen poistoleikkauksen jälkeinen pinnallisen rakkosyövän uusiutumista estävä virtsarakonsisäinen estohoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Epirubicin SanoSwiss on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäiseen tai virtsarakonsisäiseen käyttöön.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilailla ei ole osoitettu.

Laskimonsisäinen anto

Epirubicin SanoSwiss annostellaan vapaasti virtaavan laskimonsisäisesti infusoitavan natriumkloridiliuoksen antoon käytettävän letkun kautta sen jälkeen, kun on tarkistettu, että neula on asianmukaisesti suonessa. Ekstravasaatiota tulee välttää (ks. kohta 4.4). Ekstravasaation sattua on infuusion anto keskeytettävä heti.

Perinteinen annos

Kun epirubisiinihydrokloridia käytetään ainoana lääkkeenä, aikuispotilaiden suositeltava annos on 60 - 90 mg/m² kehon pinta-alaa. Epirubisiinihydrokloridi annetaan laskimonsisäisesti 3-5 minuutin aikana. Lääkettä tulee antaa 21 päivän välein, riippuen potilaan veriarvoista ja luuytimen toiminnasta.

Jos potilaalla ilmenee myrkytysoireita, esim. vakavaa neutropeniaa/neutropeniasta kuumetta ja trombositopeniaa (joka saattaa jatkua 21 päivää), voi olla tarpeen muuttaa annosta tai siirtää seuraavan annoksen antamista.

Suuriannoksinen hoito

Keuhkosyövän hoitoon annettava suuriannoksinen epirubisiinihydrokloridimonoterapia tulee antaa seuraavien hoitoaikataulujen mukaan:

Pienisoluinen keuhkosyöpä (aiemmin hoitamaton): 120 mg/m² päivänä 1, joka kolmas viikko.

Suuriannoksisessa hoidossa epirubisiinihydrokloridi voidaan antaa laskimonsisäisesti 3-5 minuutin mittaisena boluksena tai korkeintaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Rintasyöpä

Annettaessa epirubisiinihydrokloridia oheishoitona varhaisvaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, joilla on positiivisia imusolmukkeita, suositellaan käytettäväksi annoksia, jotka vaihtelevat välillä 100 mg/m² (kerta-annos päivänä 1) - 120 mg/m² (kahtena osa-annoksena päivinä 1 ja 8) joka kolmas tai neljäs viikko yhdessä laskimonsisäisesti annetun syklofosamidin, 5-fluorourasiilin ja suun kautta annettavan tamoksifeenin kanssa.

Pienempiä annoksia (60 - 75 mg/m² perinteiseen hoitoon ja 105 - 120 mg/m² suuriannoksisen hoitoon) suositellaan potilaille, joiden luuytimen toiminta on häiriintynyt aiemman lääke- tai sädehoidon, korkean iän tai luuytimeen levinneen syövän takia. Hoitajakson kokonaisannos voidaan jakaa 2 - 3 peräkkäiselle päivälle.

Seuraavia epirubisiinihydrokloridiannoksia käytetään tavallisesti monoterapiassa ja yhdistelmähoitossa eri kasvainten kohdalla:

Syöpäindikaatio	Epirubisiinihydrokloridiannos (mg/m ²) ^a	
	Monoterapia	Yhdistelmähoito
Pitkälle edennyt munasarjasyöpä	60–90	50–100
Mahasyöpä	60–90	50
Pienisoluinen keuhkosyöpä	120	120

Virtsarakon syöpä	50 mg/50 ml tai 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Estohoito: 50 mg/50 ml viikoittain 4 viikon ajan ja sen jälkeen kuukausittain 11 kuukauden ajan	
-------------------	---	--

^a Lääke annetaan tavallisesti 21 päivän välein, päivänä 1 tai päivinä 1, 2 ja 3

Yhdistelmähoito

Jos epirubisiinihydrokloridia käytetään yhdessä muiden sytotoksisten valmisteiden kanssa, sen annostusta tulee vastaavasti pienentää. Edellä olevasta taulukosta näkyvät yleisesti käytettävät annokset.

Heikentynyt maksan toiminta

Epirubisiini eliminoituu pääasiassa hepatobiliaarisen järjestelmän kautta. Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla annosta tulee pienentää seerumin bilirubiinitason ja ASAT-arvon perusteella seuraavasti:

Jos potilaalla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta (bilirubiinitaso: 1,43 - 3 mg/100 ml), annosta pienennetään 50 %. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiinitaso > 3 mg/100 ml), annosta pienennetään 75 %.

ASAT*	Annoksen pienennys
2-5 x normaali yläraja	50 %
> 5 x normaali yläraja	75 %

*Seerumin aspartaattiaminotransferaasi

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kohtalainen munuaisten toiminnan heikentyminen ei näytä edellyttävän annoksen pienentämistä, koska vain pieni osa epirubisiinista erittyy munuaisten kautta. Annoksen muutos voi kuitenkin olla tarpeen potilailla, joiden seerumin kreatiniini on > 5 mg/dl.

Virtsarakonsisäinen anto

Epirubisiinihydrokloridia voidaan annostella suoraan virtsarakkoon pinnallisen rakkosyövän ja carcinoma in situ -syövän hoidoksi. Sitä ei saa antaa rakonsisäisesti, jos kasvain on levinnyt rakon seinämän läpi. Tällöin systeeminen tai kirurginen hoito on parempi vaihtoehto (ks. kohta 4.3). Epirubisiinihydrokloridia on myös onnistuneesti käytetty rakonsisäisenä estolääkityksenä pinnallisen kasvaimen transuretraalisen poiston jälkeen estämään kasvaimen uusiutumista.

Pinnallisen rakkosyövän hoitoon suositellaan seuraavaa hoito-ohjelmaa alla olevassa taulukossa mainituilla laimennuksilla:

50 mg/50 ml kerran viikossa 8 viikon ajan (laimennettuna natriumkloridiliuoksella tai steriilillä tislatulla vedellä). Jos havaitaan paikallisia myrkytysoireita, annos suositellaan pienennettäväksi 30 mg/50 ml pitoisuuteen.

Carcinoma in situ: Korkein pitoisuus 80 mg/50 ml (riippuen potilaan yksilöllisestä sietokyvystä).

Estolääkityksenä: 50 mg/50 ml viikoittain 4 kertaa ja sen jälkeen sama annos kuukausittain 11 kertaa.

Rakkoon annosteltavien liuosten laimentaminen

Tarvittava epirubisiinihydrokloridi-annos	2 mg/ml:n epirubisiinihydrokloridi-injektion tilavuus	Injektioon tarvittavan steriilin laimennusveden tai 0,9 % steriilin natriumkloridiliuoksen tilavuus	Rakkoon annosteltavan lääke-liuoksen kokonaistilavuus
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Liuksen tulisi olla rakossa 1 - 2 tuntia. Jotta vältettäisiin virtsan aiheuttama laimentuminen, potilasta tulisi ohjeistaa olemaan juomatta nesteitä hoitoa edeltävän 12 tunnin aikana. Annostelun aikana potilasta tulee silloin tällöin käänellä. Potilaan tulee virtsata hoitoajan lopussa.

4.3 Vasta-aiheet

Epirubicin SanoSwiss on kontraindikoitu seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys muille antrasykliineille tai antraseenidioneille
- Imetys

Laskimonsisäinen anto

- Pitkäkestoinen luuydinsuppressio
- Aiemman hoitokerran, jonkin muun syöpälääkkeen tai sädehoidon aiheuttama merkittävä luuydinsuppressio
- Aiempi hoito epirubisiinilla ja/tai muilla antrasykliineillä (esim. doksorubisiini tai daunorubisiini) tai antraseenidioneilla, kun kyseisen lääkeaineen kumulatiivinen enimmäisannos on saavutettu (ks. kohta 4.4)
- Nykyinen tai aiempi heikentynyt sydämen toiminta mukaan luettuna:
 - NYHA 4. asteen sydämen vajaatoiminta
 - akuutti sydäninfarkti ja aikaisempi infarkti joka johtanut 3. tai 4. asteen sydämen vajaatoimintaan
 - akuutti sydäntulehdus
 - rytmihäiriö vakavin hemodynaamisin seurauksin
- Epästabiili angina pectoris
- Sydänlihassairaus
- Akuutti systeeminen infektio
- Vakava maksan vajaatoiminta

Epirubicin SanoSwiss-valmisteen käyttö on kontraindikoitu virtsarakonsisäisesti, jos jokin seuraavista kohdista täyttyy:

- Virtsatietulehdusissa
- Hematuriassa
- Kasvaimen leviytystä rakonseinämän läpi
- Katetroinnin tuottaessa vaikeuksia
- Rakkotulehdusissa

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä:

Epirubicin SanoSwiss-valmistetta tulee annostella vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Diagnoosi- ja hoitovälineet sekä -tilat tulee olla helposti saatavilla sekä hoitotapahtumaa

varten että mahdollisten myelosuppressiosta johtuvien komplikaatioiden varalta, erityisesti silloin kun annetaan suuria epirubisiiniannoksia.

Aiemman solunsalpaajahoidon aiheuttamat akuutit toksisuudet (esim. suutulehdus, limakalvotulehdus, neutropenia, trombosytopenia ja yleistyneet infektiot) on hoidettava ennen epirubisiinihoidon aloittamista.

Vaikka suuriannoksinen epirubisiinihoito (esim. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ 3–4 viikon välein) aiheuttaa yleensä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin tavanomainen annostus ($< 90 \text{ mg/m}^2$ 3–4 viikon välein), neutropenia ja suutulehdus/limakalvotulehdus voivat olla vaikea-asteisempia. Suuriannoksisessa epirubisiinihoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska huomattava luuydinsuppressio voi aiheuttaa kliinisiä komplikaatioita.

Sydän:

Kardiotoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmetä varhaisina (akuutteina) tai viivästyneinä tapahtumina.

Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat:

Epirubisiinin akuutti kardiotoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG-poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion enneaikaista supistelua, kammiooperäistä takykardiaa ja bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoivat viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymistä, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä, eikä epirubisiinihoitoa yleensä tarvitse keskeyttää niiden vuoksi.

Viivästyneet sydäntapahtumat:

Epirubisiinin viivästynyt kardiotoksisuus ilmenee yleensä vasta hoidon myöhäisvaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Tätä myöhäisempiäkin (useita kuukausia/vuosia hoidon päättymisestä) tapahtumia on ilmoitettu. Viivästynyt kardiomyopatia ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina (esim. hengenahdistus, keuhkoedeema, säärtien turvotus, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytm). Antrasykliinihoidon aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto on henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta; se on antrasykliinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus. Sydänvaurio voi ilmetä useita viikkoja epirubisiinihoidon lopettamisen jälkeen ja se ei välttämättä reagoi spesifiseen lääkehoitoon.

Maksimaalista kumulatiivista epirubisiiniannosta määritettäessä tulisi ottaa huomioon mahdollinen samanaikainen hoito potentiaalisesti kardiotoksilla aineilla. Yli 900 mg/m^2 :n kumulatiivisia annoksia saa antaa vain erityisen suurta varovaisuutta noudattaen sekä normaalin että suuriannoksisen epirubisiinihoidon aikana. Tämän tason yläpuolella korjautumattoman kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski lisääntyy huomattavasti (ks. kohta 5.1).

EKG tulisi rekisteröidä ennen kutakin hoitokertaa ja myös niiden jälkeen. Kaikki EKG-muutokset (esimerkiksi T-aallon tasaantuminen tai käänteisyyden, S-T-segmentin mataloituminen tai rytmihäiriöt, jotka ovat tavallisesti ohimeneviä ja korjautuvia) eivät välttämättä edellytä hoidon keskeyttämistä. Potilaan sydäntoiminta on tutkittava ennen epirubisiinihoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana sydäntoiminnan vaikean heikkenemisen riskin minimoimiseksi. Antrasykliinien aiheuttamaan kardiomyopatiaan liittyy pitkäaikainen QRS-jännitteen aleneminen, systolisen välin (PEP/LVET) pidentyminen yli normaalirajojen ja ejektiofraktion pieneneminen. On erittäin tärkeää seurata epirubisiinihoitoa saavan potilaan sydämen toimintaa ei-invasiivisilla menetelmillä. EKG-muutokset voivat merkitä antrasykliinien indusoimaa kardiomyopatiaa. EKG ei kuitenkaan ole tarpeeksi herkkä tai spesifinen menetelmä antrasykliineihin liittyvän sydäntoksisuuden seuraamiseksi.

Sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka II - IV) on havaittu potilailla, jotka saavat trastutsumabia

yksinään tai yhdessä antrasykliinien esim. epirubisiinin kanssa. Vajaatoiminta voi olla kohtalaista tai vaikeaa, ja joitakin kuolemantapauksia on myös ilmennyt. Trastusumabia ei pidä käyttää samanaikaisena yhdistelmänä antrasykliinien (kuten epirubisiinin) kanssa muutoin kuin hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joiden yhteydessä sydämen toimintaa seurataan. Aiemmin antrasykliinihoitoa saaneilla potilailla on myös kardiotoxisuuden riski, jos heille aloitetaan hoito trastutsumabilla. Tällöin riski on kuitenkin pienempi kuin samanaikaisen trastutsumabin ja antrasykliinin käytön yhteydessä.

Koska trastutsumabin puoliintumisaika on noin 28-38 päivää, trastutsumabia voi olla verenkierrossa vielä 27 viikon kuluttua trastutsumabihoidon päättymisestä. Kardiotoxisuuden riski saattaa olla tavallista suurempi sellaisilla potilailla, joille annetaan antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) trastutsumabihoidon päättymisen jälkeen. Lääkäreiden olisi vältettävä antrasykliinipohjaisten hoitojen antamista 27 viikon ajan trastutsumabihoidon päättymisestä, jos vain mahdollista. Jos potilaalle kuitenkin annetaan jotakin antrasykliiniä, kuten epirubisiinia, on hänen sydämensä toimintaa seurattava huolellisesti.

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

Vakavaa sydämen toiminnan heikentymisen riskiä voidaan vähentää säännöllisellä vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) tarkkailulla hoitajakson aikana ja nopealla epirubisiinihoidon keskeytyksellä, kun ensimmäiset merkit heikentymisestä ilmenevät. Ensisijainen menetelmä toistuvaan sydämentoiminnan arviointiin on LVEF:n mittaus radiokardiografialla (MUGA) tai kaikukuvauksella (ECHO). Hoitoa edeltävän sydämen lähtöarvon arviointi sekä EKG:llä että MUGA:lla tai ECHO:lla on suositeltavaa erityisesti potilailla, joiden sydäntoksisuusriski on suurentunut. Toistuvat LVEF:n MUGA ja ECHO tutkimukset ovat tarpeen, erityisesti kun käytetään suuria, kumulatiivisia antrasykliiniannoksia. Tekniikan, jota käytetään arvioinnissa, tulisi olla sama koko seurannan ajan. Riskiryhmäpotilailla, erityisesti antrasykliinejä ja antrasykliinijohdoksia saavilla, on sydämen toimintaa tarkkailtava erityisen tarkasti.

Kardiomyopatian riskin vuoksi äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jos epirubisiinin kumulatiivinen annos (900 mg/m^2) on ylitettävä.

Kardiotoxisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen ja piilevä sydän- ja verisuonisairaus, aikaisempi tai samanaikainen sädehoito sydänpuussin/välikarsinan alueella, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antrasykliinijohdoksilla sekä samanaikainen hoito muilla sydämen supistumiskykyä heikentävillä tai kardiotoxisilla lääkkeillä, kuten trastutsumabilla (ks. kohta 4.5). Riski on suurentunut iäkkäillä potilailla.

Sydäntoimintaa on seurattava erityisen tarkoin, jos potilaan saama kumulatiivinen annos on suuri tai hänellä on riskitekijöitä. Epirubisiinin aiheuttamaa kardiotoxisuutta voi kuitenkin ilmetä jo pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla ($<900 \text{ mg/m}^2$) riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä. Epirubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antrasykliinijohdosten aiheuttama toksisuus on todennäköisesti additiivista. Epirubisiinihoito pitää lopettaa, jos potilaalla ilmenee sydämen toiminnan heikentymistä.

Lisääntymisjärjestelmä:

Epirubisiini voi olla genotoksinen. Epirubisiinihoitoa saavien miesten on käytettävä luotettavia ehkäisymenetelmiä ja jos mahdollista, harkittava sperman talteenottoa siltä varalta, että hoito aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

Epirubisiinihoitoa saavat naiset eivät saa tulla raskaaksi. Epirubisiinihoitoa saavien miesten ja naisten on huolehdittava asianmukaisesta ehkäisystä. Jos potilas haluaa hankkia lapsia hoidon lopettamisen jälkeen, häntä on neuvottava hankkimaan geneettistä neuvontaa, jos sellaista on saatavilla (ks. kohta 4.6).

Infuusiokohta:

Lääkkeen infusointi pieneen suoneen tai toistuvasti samaan suoneen voi aiheuttaa laskimoskleroosia. Flebiitin/tromboflebiitin riski infuusiokohdassa voidaan minimoida noudattamalla lääkkeen antoa koskevia suosituksia (ks. kohta 4.2).

Ekstravasaatio:

Epirubisiinin joutuminen suonen ulkopuolelle laskimoinfuusion aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudosaivourioita (vesikkelimuodostusta, vaikeaa selluliittia) ja kuolion. Jos epirubisiinin laskimonsisäisen annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen anto on lopetettava heti. Antrasykliinien ekstravasaatiosta aiheutuvia häiritseviä vaikutuksia voi ennaltaehkäistä tai vähentää välittömästi annetun spesifisen hoidon, esim. deksratsoksaanin, avulla (ks. kyseisen valmisteen käyttöohjeet). Kipua voidaan lievittää jäähdyttämällä kyseistä ihoaluetta, tai käyttämällä hyaluronihapoa tai dimetyylisulfoksidia. Potilasta on seurattava huolellisesti infuusion jälkeen, sillä kuolio voi kehittyä vasta viikkojen kuluttua ekstravasaation jälkeen. Tarvittaessa plastiikkakirurgia tulee konsultoida mahdollisesta toimenpiteestä.

Veri:

Muiden solunsalpaajien tavoin epirubisiinin voi aiheuttaa luuydinsuppressiota. Ennen jokaista epirubisiinin hoitokurssia ja sen aikana on määritettävä verenkuva, mukaan lukien leukosyyttien erittelylaskenta. Epirubisiinin hematotoksisuus ilmenee pääasiassa annoksesta riippuvaisena, korjaantuvana leukopeniana ja/tai granulositytopeniana (neutropenia); ne ovat epirubisiinin yleisimmät annosta rajoittavat akuutit toksisuudet. Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vaikeaa-asteisempia suuriantoksisissa hoidossa: solumäärät ovat useimmissa tapauksissa pienimmillään lääkkeen antoa seuraavien 10. ja 14. päivän välillä. Leukosyytti- ja neutrofiilimäärien pieneneminen on kuitenkin yleensä ohimenevää, ja arvot normalisoituvat useimmiten 21 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Myös trombosytopenia ($<100\ 000$ verihiutaletta/ mm^3) ja anemioita voi ilmetä. Vaikean luuydinsuppression klinisiä seurauksia ovat kuume, infektio, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudosten hypoksia ja kuolema.

Sekundaarinen leukemia:

Antrasykliineillä, myös epirubisiinilla, hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sekundaarista leukemioita, johon voi liittyä preleukeeminen vaihe. Sekundaarista leukemioita ilmenee enemmän silloin, kun potilas saa antrasykliinien lisäksi DNA:ta vaurioittavia antineoplastisia lääkkeitä tai samanaikaista sädehoitoa, kun potilas on saanut ensin raskasta solunsalpaajahoidoa tai kun potilaan antrasykliiniannosta on suurennettu. Sekundaaristen leukemioiden latenssivaihe voi kestää 1–3 vuotta (ks. kohta 5.1).

Tuumorilyysioireyhtymä:

Kuten muutkin sytotoksiset aineet, saattaa epirubisiinin aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaamaan neoplastisten solujen nopeaan hajoamiseen liittyy voimakas puriinikatabolia (tuumorilyysioireyhtymä). Jotta tämä voitaisiin havaita ja asianmukainen hoito aloittaa, potilaalta on aloitushoidon jälkeen määritettävä veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinitasot. Nesteytys, virtsan alkalointi ja hyperurikemian estohoito allopurinolilla voivat vähentää potentiaalisia tuumorin hajoamisesta johtuvia komplikaatioita.

Immunosuppressanttivaikutukset/lisääntynyt infektioherkkyys:

Eläviä tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapia-aineiden, mukaan lukien epirubisiinin, käytön myötä, voi aiheuttaa vakavia tai jopa kuolemaan johtavia infektioita (ks. kohta 4.5). Epirubisiinin hoitoa saaville potilaille ei pidä antaa eläviä rokotteita. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voi sen sijaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille saattaa olla heikentynyt.

Maha-suolikanava:

Epirubisiini aiheuttaa oksentelua. Limakalvotulehdus/suutulehdus lääkkeen annon jälkeen ilmenee yleensä pian, ja voi vaikea-asteisena edetä parissa päivässä limakalvojen haavaumiksi. Tämä haittavaikutus häviää useimmilta potilailta kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

Maksa:

Epirubisiini eliminoituu pääasiallisesti maksan kautta. Maksan toimintaa (ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi, seerumin kokonaisbilirubiini) tulisi arvioida ennen epirubisiinihoidon aloittamista ja mahdollisuuksien mukaan myös hoidon aikana. Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla epirubisiinin puhdistuma voi pienentyä ja kokonaistoksisuus lisääntyä. Annoksen pienentäminen näillä potilailla on suositeltavaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Epirubisiinia ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaiset:

Seerumin kreatiniinitaso tulee tutkia säännöllisesti ennen hoitoa sekä hoidon aikana. Potilaille, joiden seerumin kreatiniinitaso on suurentunut (>5 mg/ml), suositellaan annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Muut:

Muiden solunsalpaajien tavoin epirubisiinin käytön yhteydessä on satunnaisesti ilmoitettu tromboflebiittia ja tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien keuhkoemboliaa (johtanut joissakin tapauksissa kuolemaan).

Epirubisiini saattaa värjätä virtsan punaiseksi pari päivää annostelun jälkeen.

Lisävaroitukset ja varotoimet koskien muita antoreittejä

Virtsarakonsisäinen anto:

Epirubisiinin anto voi aiheuttaa kemiallisen kystiitin oireita (esim. dysuria, polyuria, nokturia, hematuria, kivulias virtsaamistarve, epämiellyttävä tunne virtsarakossa, virtsarakon seinämän kuolio) ja virtsarakon konstriktiota. Erityistä tarkkaavaisuutta on noudatettava katetrointiongelmien suhteen (esim. virtsaputken tukkeutuminen virtsarakossa olevan massiivisen kasvaimen vuoksi).

Anto valtimoon:

Epirubisiinin anto valtimoon (valtimon katetriembolisaatio primaarin maksasolukarsinooman tai maksametastaasin paikalliseen tai alueelliseen hoitoon) saattaa aiheuttaa (laskimoon annettavan epirubisiinin annon jälkeen havaittavan systeemisen toksisuuden kaltaisen toksisuuden lisäksi) paikallisia tai alueellisia tapahtumia, joita ovat mm. maha-pohjukaissuolihaavat (todennäköisesti seurausta lääkkeiden takaisinvirtauksesta mahalaukkuvaltimoon) ja sappitiehiden ahtautuminen lääkkeestä aiheutuvan sklerosoivan kolangiitin seurauksena. Tämä antoreitti saattaa johtaa perfusoituneiden kudosten laajaan nekroosiin.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 18 mg natriumia per 5 ml injektiopullo, joka vastaa 0,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 35 mg natriumia per 10 ml injektiopullo, joka vastaa 1,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 89 mg natriumia per 25 ml injektiopullo, joka vastaa 4,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 177 mg natriumia per 50 ml injektiopullo, joka vastaa 8,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 354 mg natriumia per 100 ml injektiopullo, joka vastaa 17,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epirubisiinia käytetään pääasiassa yhdessä muiden sytostaattien kanssa. Additiivista toksisuutta voi ilmetä erityisesti luuytimeen/vereen ja maha-suolikanavaan kohdistuvien vaikutusten suhteen (ks. kohta 4.4). Kardiotoksisuuden riski voi lisääntyä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa kardiotoksisilla lääkeaineilla (esim. 5-fluorourasiili, syklofosfamidi, sisplatiini, taksaanit) tai samanaikaista (tai aiempaa) sädehoitoa mediastinaalialueelle sekä yhteiskäytössä muiden sydämen toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, (esim. kalsiumsalpaajat). Sydämen toimintaa on valvottava koko hoidon ajan.

Epirubisiini metaboloituu pääosin maksassa. Mikä tahansa samanaikaisesti käytetty lääkeaine, joka vaikuttaa maksan toimintaan, voi vaikuttaa myös epirubisiinin metaboliaan tai farmakokinetiikkaan ja siten sen tehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinejä, mukaan lukien epirubisiinia, ei saa antaa yhdessä muiden kardiotoksisten lääkkeiden kanssa, ellei potilaan sydämen toimintaa seurata tarkoin. Niillä potilailla, jotka saavat antrasykliinejä lopetettuaan muiden kardiotoksisten lääkkeiden (erityisesti pitkän puoliintumisajan omaavien lääkkeiden, kuten trastutsumabin) käytön, voi olla lisääntynyt kardiotoksisuuden riski. Trastutsumabin puoliintumisaika on noin 28-38 päivää ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikon ajan. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on tarkkailtava huolellisesti.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista on vältettävä, jos potilas saa epirubisiinihoitoa. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste voi olla heikentynyt.

Deksverapamiili voi muuttaa epirubisiinin farmakokinetiikkaa ja mahdollisesti lisätä epirubisiinin luuydinsuppressiivista vaikutusta.

Eräissä tutkimuksissa huomattiin, että dosetakseli voi lisätä epirubisiinin metaboliittien pitoisuutta plasmassa, kun sitä annetaan heti epirubisiinin jälkeen.

Samanaikainen interferoni α_2b :n anto voi aiheuttaa epirubisiinin sekä terminaalisen eliminaation puoliintumisajan, että kokonaispuhdistuman vähenemistä.

Ennen epirubisiinia annettu paklitakseli voi suurentaa muuttumattoman epirubisiinin ja sen metaboliittien (esim. epirubisinolin) pitoisuuksia plasmassa. Epirubisiinin metaboliitit eivät kuitenkaan ole toksisia eivätkä aktiivisia. Paklitakselin tai dosetakselin samanaikainen anto ei vaikuttanut epirubisiinin farmakokinetiikkaan silloin, kun epirubisiini annettiin ennen taksaania. Yhden tutkimuksen mukaan epirubisiini vähentää paklitakselin puhdistumaa. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, jos näitä kahta lääkeainetta annostellaan portaittain. Epirubisiini- ja paklitakseli-infusioiden välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin väli.

Kiniini voi nopeuttaa epirubisiinin alkuvaiheen jakautumista verestä kudoksiin ja vaikuttaa epirubisiinin jakautumiseen veren punasoluissa.

Simetidiini 400 mg, annettuna kahdesti päivässä ennen epirubisiinia 100 mg/m² joka kolmas viikko, johti 50 %:n lisäykseen epirubisiinin AUC-arvossa ja 41 %:n lisäykseen epirubisinolin AUC-arvossa (jälkimmäinen p<0.05). 7-deoksi-doksorubisinoli-aglykonin AUC ja maksan veren virtaus eivät

vähentyneet, joten alentunut sytokromi P-450:n aktiivisuus ei selitä tuloksia. Simetidiinin anto on lopetettava epirubisiinihoidon ajaksi.

Mahdollisuus hematopoieesiin tulee ottaa huomioon, kun kysymyksessä on (esi)hoito lääkkeillä, jotka vaikuttavat luuytimeen (ts. sytostaatit, sulfonamidi, kloramfenikoli, difenyylihydantoini, amidopyriinijohdokset, antiretroviraaliset lääkeaineet).

Lisääntynyttä luuydinsuppressiota voi ilmetä potilailla, jotka saavat antrasykliiniä ja deksratsoksaania yhdessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on ohjeistettava välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana, ja heidän on käytettävä jotakin tehokasta ehkäisykeinoja.

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että epirubisiini voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3). Jos epirubisiinia käytetään raskaana olevalle naiselle tai potilas tulee raskaaksi epirubisiinihoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista vaaroista ja tarjottava geneettistä neuvontaa.

Varmaa tietoa epirubisiinin teratogeenisuudesta ei ole. Kuten useimmilla syöpälääkevalmisteilla, epirubisiinilla on todettu olevan mutageenisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Epirubisiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituvat haitat.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö epirubisiini äidinmaitoon. Koska monet lääkkeet (myös muut antrasykliinit) erittyvät äidinmaitoon ja koska epirubisiini voi aiheuttaa imetettävälle lapselle vakavia haittavaikutuksia, imetys on lopetettava ennen kuin tämän lääkevalmisteen käyttö aloitetaan.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä varmuudella, onko epirubisiinilla haitallisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen.

Epirubisiini voi vaurioittaa kromosomeja ihmisen siittiömuodostuksessa. Epirubisiinihoitoa saavien miesten on käytettävä luotettavia ehkäisymenetelmiä ja jos mahdollista, harkittava sperman talteenottoa siltä varalta, että hoito aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden. Sekä mies- että naispotilaille, jotka saavat epirubisiinia, tulee kertoa lääkkeen mahdollisista haittavaikutuksista hedelmällisyyteen.

Epirubisiini voi aiheuttaa amenorreaa tai ennenaikaisen menopaussin premenopausaalisille naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Epirubisiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole arvioitu systemaattisesti. Epirubisiini voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua jaksoittain, mikä voi johtaa hetkelliseen ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn heikkenemiseen.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Useammalle kuin 10 prosentille epirubisiinilla hoidetuista potilaista saattaa ilmaantua haittavaikutuksia. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat myelosuppressio, ruoansulatuselimistön haitat, ruokahaluttomuus, alopesia ja infektiot.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Infektio
	Tuntematon	Pneumonia, sepsis ja septinen sokki saattaa esiintyä myelosuppression seurauksena
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Akuutti lymfosyyttinen leukemia, akuutti myelogeeninen leukemia. Sekundaarinen akuutti myelogeeninen leukemia, johon saattaa liittyä preleukeeminen vaihe potilailla, jotka ovat saaneet epirubisiinia yhdistelmänä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkkeiden kanssa. Näiden leukemioiden latenssivaihe on lyhyt (1–3 vuotta).
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Myelosuppressio* (leukopenia, granulositytopenia ja neutropenia, anemia ja kuumeinen neutropenia)
	Melko harvinainen	Trombosytopenia
	Tuntematon	Myelosuppressiosta johtuvaa verenvuotoa ja kudoshypoksiaa saattaa esiintyä
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Allergiset reaktiot virtsarakkoon annon jälkeen
	Harvinainen	Anafylaksia (anafylaktiset/anafylaksian kaltaiset reaktiot, joihin saattaa liittyä sokki sekä ihottumaa, kutinaa, kuumetta ja vilunväristyksiä)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus, elimistön kuivuminen
	Harvinainen	Hyperurikemia (neoplastisten solujen nopean hajoamisen seurauksena) (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
	Harvinainen	Heitehuimaus
Silmät	Tuntematon	Konjunktiviitti, keratiitti
Sydän	Harvinainen	Kardiotoksisuus (EKG-poikkeavuudet, takykardia, rytmihäiriöt, kardiomyopatia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (hengenahdistus, edeema, maksan suurentuma, askites, keuhkoedeema, pleuraaliefuusio, galoppirytmä), kammioperäinen takykardia, bradykardia, eteis-kammiokatkos, haarakatkos) (ks. kohta 4.4).
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
	Melko harvinainen	Flebiitti, tromboflebiitti
	Tuntematon	Sokki, satunnaiset tromboemboliset tapahtumat, mukaan lukien keuhkoembolia (joka johti yksittäisissä tapauksissa kuolemaan)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, joka saattaa johtaa elimistön kuivumiseen, ruokahaluttomuus ja vatsakipu. Limakalvotulehdusta (saattaa ilmaantua 5–10 päivää hoidon aloittamisen jälkeen ja siihen tavallisesti liittyy stomatiittia ja kivuliasta eroosiota, haavaumia ja verenvuotoja pääasiassa kielen syrjässä ja kielen alapuolisessa limakalvossa), suutulehdusta, ruokatorvitulehdusta ja suun limakalvon hyperpigmentaatiota saattaa esiintyä.
	Tuntematon	Suukipu, poltteleva tunne limakalvoilla

Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Hiustenlähtö, yleensä korjautuva (60–90 %:lla hoidetuista potilaista). Miehillä myös parran kasvu heikkenee.
	Melko harvinainen	Ihon ja kynsien hyperpigmentaatio, ihon punoitus, valoyliherkkyys, ihon yliherkkyys sädehoidolle (ns. sädehoitohottuma).
	Harvinainen	Urtikaria
	Tuntematon	Paikallinen toksisuus, ihottuma, kutina, ihomuutokset, ihon punoitus,
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Virtsan värjäytyminen punaiseksi annostelua seuraavien 1–2 päivän ajaksi
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Amenorrea, atsoospermia
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Infuusiosuonen punoitus. Paikallinen flebiitti, fleboskleroosi. Paikallista kipua ja kudoksen nekroosia saattaa esiintyä (vahingossa tapahtuneen suononulkoisen injektion jälkeen).
	Harvinainen	Kuume, vilunväristykset, hyvin korkea kuume, sairaudentunne, voimattomuus
	Tuntematon	Vaikea selluliitti
Tutkimukset	Harvinainen	Transaminaasitasojen muutokset
	Tuntematon	Vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Kemiallista, joskus hemorragista, kystiittiä on havaittu virtsarakkoon annostelun jälkeen (ks. kohta 4.4)

*Suuriannoksista epirubisiinihoitoa on annettu turvallisesti useille potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet epirubisiinihoitoa ja joilla on ollut erilaisia kiinteitä kasvaimia. Suuriannoksisen epirubisiinihoidon todettiin aiheuttavan samanlaisia haittavaikutuksia kuin perinteisetkin annokset aiheuttavat, lukuun ottamatta korjautuvaa vakavaa neutropeniaa (< 500 neutrofilia/mm³ < 7 päivän ajan), jota esiintyi useimmilla potilailla. Vain muutama potilas joutui sairaalaan ja sai tukihoidoa suurien annosten aiheuttamiin vakaviin tulehduskomplikaatioihin.

Anto virtsarakkoon:

Vain pieni määrä vaikuttavaa ainetta imeytyy verenkiertoon virtsarakkoon annetun instillaatiohoidon jälkeen, joten vaikeat systeemiset haittavaikutukset ja allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat paikalliset reaktiot, kuten polttava tunne ja tiheävirtsaus (pollakisuria). Satunnaisia bakteerikystiittejä ja kemiallisia kystiittejä on ilmoitettu (ks. kohta 4.4). Nämä haittavaikutukset ovat useimmiten ohimeneviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon 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

Epirubisiinin akuutti yliannostus aiheuttaa akuutinvakavan luuydinsuppression (pääasiassa leukopenia ja trombosytopenia) 10–14 päivän kuluessa, maha-suolikanavan toksisia vaikutuksia (pääasiassa limakalvotulehdus) ja akuutteja sydänkomplikaatioita. Piilevää sydämen vajaatoimintaa on havaittu kuukausien tai jopa vuosien kuluttua antrasykliinihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4). Potilaita on seurattava tarkoin. Jos ilmenee sydämen vajaatoiminnan oireita, potilasta on hoidettava konventionaalisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Hoito:

Oireenmukainen. Potilaalle tulee tällöin antaa tukihoidoa, jonka keinoina tulee käyttää antibiootteja, verensiirtoa ja toimenpiteitä potilaan suojaamiseksi infektiotartunnoilta. Epirubisiinia ei voida poistaa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antrasykliinit ja niihin rinnastettavat yhdisteet, ATC-koodi: L01D B03

Epirubisiinin vaikutusmekanismi perustuu sen kykyyn sitoutua DNA:han. Soluviljelmillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että epirubisiini läpäisee nopeasti solun seinämän, sijoittuu tumaan ja estää sekä nukleiinihapposynteesin että mitosisin. Epirubisiinin on todettu vaikuttavan moniin erilaisiin kokeellisiin kasvaimiin, joita ovat esimerkiksi L1210- ja P388-leukemiat, sarkoomat SA180 (kiinteät ja askites muodot), B16-melanooma, rintasyöpä, Lewisin keuhkasyöpä ja paksusuolen syöpä 38. Epirubisiini on vaikuttanut myös ihmisestä atyymisiin karvattomiin hiiriin siirrettyihin kasvaimiin (melanooma, rinta-, keuhko-, eturauhas- ja munasarjasyövät).

5.2 Farmakokineetiikka

Potilailla, joilla on normaali maksan ja munuaisten toiminta, epirubisiinin laskimonsisäisen annostelun (60 - 150 mg/m²) jälkeen pitoisuus plasmassa vähenevät tri-eksponentiaalisesti. Vähentyminen etenee aluksi hyvin nopeasti, mutta loppuvaiheessa hitaasti. Puoliintumisaajan keskiarvo on noin 40 tuntia. Nämä arvot ovat farmakokineettisen lineaarisuuden rajoissa sekä plasman puhdistuma-arvojen että metabolisen reitin suhteen. 60 ja 120 mg/m² välillä farmakokineetiikka on lineaarista; 150 mg/m² on annoslineaarisuuden raja. Tärkeimmät tunnistetut metaboliitit ovat epirubisinoli (13-hydroksi-epirubisiini) sekä epirubisiinin ja epirubisinolin glukuronidit.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa virtsarakon carcinoma in situ -potilailla epirubisiinin plasmapitoisuudet rakonsisäisen annon jälkeen olivat tyypillisesti matalia (<10 ng/ml). Merkittävää systeemistä resorptiota ei tämän vuoksi oleteta tapahtuvan. Potilailla, joilla on virtsarakon limakalvon vaurioita (esim. tuumori, kystiitti, leikkaus), voidaan odottaa korkeampaa resorptionopeutta.

Epirubisiinin ja doksorubisiinin metabolia eroaa 4'-O-glukuronisaation osalta, mikä saattaa selittää epirubisiinin nopeamman eliminaation ja vähäisemmän toksisuuden. Tärkeimmän metaboliitin, eli 13-hydroksi-johdannaisen (epirubisinolin), pitoisuus plasmassa ovat systemaattisesti pienemmät ja käytännöllisesti katsoen samansuuntaiset kuin muuttumattoman lääkkeen pitoisuudet.

Epirubisiini eliminoituu pääosin maksan kautta; korkeat plasman puhdistuma-arvot (0,9 l/min) osoittavat, että tämä hidas eliminaatio johtuu laajasta kudossjakaumasta. Noin 9 - 10 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan 48 tunnin sisällä.

Sappieritys on tärkein eliminaatioreitti, koska noin 40 % annetusta annoksesta on sappinesteessä 72 tunnin kuluttua. Aine ei läpäise veri-aivoestettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien epirubisiiniannosten aiheuttamien toksisten vaikutusten kohde-elimä rotassa, kanissa ja koirassa olivat hemolymfopoieettinen järjestelmä, ruoansulatuskanava, munuainen, maksa ja sukuelimet. Epirubisiini oli kardiotoksinen rotalla, kanilla ja koiralla.

Muiden antrasykliinien tavoin epirubisiini oli mutageeninen, genotoksinen, embryotoksinen ja karsinogeeninen rotilla.

Rotilla ja kaneilla ei esiintynyt epämuodostumia, mutta muiden antrasykliinien ja sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiinia tulee pitää mahdollisesti teratogeenisena.

Rotilla ja hiirillä tehty tutkimus osoitti, että epirubisiinin ekstravasaatio aiheuttaa kudoksetneuroosia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo pH:n säätämiseen

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Epirubisiinihydrokloridi-injektioneste ei saa olla pitkään kosketuksissa emäksisten liuosten kanssa (mukaan lukien bikarbonaattia sisältävät liuokset), koska ne voivat aiheuttaa lääkkeen hydrolysoitumista. Vain kohdassa 6.6 mainittuja liuottimia saa käyttää.

Injektionestettä tai laimennettuja liuoksia ei saa sekoittaa yhteen minkään muun lääkkeen kanssa. Fysikaalinen yhteensopimattomuus hepariinin kanssa on raportoitu.

Epirubisiinia ei tule sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksen kesto aika:

3 vuotta

Kesto aika avaamisen jälkeen:

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä ja käyttämättä jäänyt lääkeaine tulee hävittää käytön jälkeen. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi kumitulpan lävistämisen jälkeen. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen varastointi ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Valmiste tulee käyttää välittömästi kumitulpan lävistämisen jälkeen. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen varastointi ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko ot

Lasinen injektiopullo (tyyppi 1) bromibutyylikumitulpalla ja metallisella korkilla (alumiini), jossa polypropeeni kiekko. Epirubicin SanoSwiss -injektiopullot on pakattu joko suojamuovin sisään tai ilman sitä.

Pakkausko ot:

1 x 5 ml injektiopullo (10 mg/5 ml)

1 x 10 ml injektiopullo (20 mg/10 ml)

1 x 25 ml injektiopullo (50 mg/25 ml)

1 x 50 ml injektiopullo (100 mg/50 ml)

1 x 100 ml injektiopullo (200 mg/100 ml)

Kaikkia pakkausko koja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laskimonsisäinen annostelu:

Epirubicin SanoSwiss-valmisteen annostelu on suositeltavaa vapaasti virtaavan laskimonsisäisesti infusoitavan natriumkloridiliuoksen kanssa (ks. kohta 4.2).

Rakonsisäinen annostelu:

Epirubicin SanoSwiss tulee laimentaa steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen tai 0,9 % steriiliin natriumkloridiliuokseen ennen annostelua (ks. kohta 4.2).

Injektioneste ei sisällä säilöntäaineita ja pullon sisällöstä käyttämättä jäävä osa tulee hävittää välittömästi.

Ohjeet syöpälääkkeiden turvallisesta käsittelystä ja käytöstä:

1. Mikäli infuusioliuoksen valmistaminen on tarpeen, infuusioliuoksen saavat valmistaa vain koulutetut henkilöt aseptisissa olosuhteissa.
2. Infuusioliuoksen valmistus tulee suorittaa tarkoitukseen varatuissa aseptisissa työtiloissa.
3. Epirubisiinia käsittelevän henkilön tulee käyttää kertakäyttöhansikkaita, suojalaseja, suojatakia ja hengityssuojainta.
4. Varotoimia tulee noudattaa, jotta lääkeainetta ei vahingossa joudu silmiin. Jos ainetta kuitenkin joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava runsaalla vedellä ja/tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridiliuoksella, jonka jälkeen henkilön tulee ottaa yhteys lääkäriin.
5. Jos ainetta joutuu iholle, iho on pestävä perusteellisesti saippualla ja joko vedellä tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Ihoa ei kuitenkaan saa vahingoittaa harjalla. Kädet on aina pestävä käsineiden riisumisen jälkeen.
6. Roiskunut tai vuotanut aine tulee pyyhkiä laimealla natriumhypokloriittiliuoksella (1 % kloriinia), mieluiten imeyttämällä, jonka jälkeen alue on pestävä vedellä. Kaikki siivousvälineet tulee hävittää jäljempänä selostetulla tavalla.
7. Raskaana olevat henkilöt eivät saa käsitellä sytotoksisia aineita.
8. Sytotoksisten lääkeaineiden käsittelyssä ja/tai laimennuksessa käytetyt tarvikkeet (ruiskut, neulat jne.) tulee hävittää asianmukaisin turvatoimin. Kaikki käyttämätön lääkeaine ja jättemateriaalit tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 mg epirubicinhydroklorid.

En 5 ml flaska av Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg epirubicinhydroklorid motsvarande 9,35 mg epirubicin.

En 10 ml flaska av Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg epirubicinhydroklorid motsvarande 18,7 mg epirubicin.

En 25 ml flaska av Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 50 mg epirubicinhydroklorid motsvarande 46,75 mg epirubicin.

En 50 ml flaska av Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg epirubicinhydroklorid motsvarande 93,5 mg epirubicin.

En 100 ml flaska av Epirubicin SanoSwiss 2 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 200 mg epirubicinhydroklorid motsvarande 187 mg epirubicin.

Hjälpämne med känd effekt: natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol) (se avsnitt 4.4)..

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar röd lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epirubicin används för behandling av ett antal neoplastiska sjukdomar inkluderat:

- Bröstcancer
- Avancerad ovarialcancer
- Ventrikelcancer
- Småcellig lungcancer

Vid intravesikal administrering har epirubicin visats vara effektivt vid behandling av:

- papillärt övergångsepitelkarcinom i urinblåsan
- carcinoma *in situ* i urinblåsan

- som profylax för att förhindra återfall av ytliga karcinom i urinblåsan efter transuretral resektion

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Epirubicin SanoSwiss är endast för intravenös eller intravesikal användning.

Pedriatisk population

Det saknas data beträffande säkerhet och effekt hos barn.

Intravenös administrering

Det rekommenderas att epirubicin ges via infusionsslangen samtidigt med pågående intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning, efter kontroll av att kanylen är korrekt placerad i venen. Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasering (se avsnitt 4.4). Om extravasering skulle inträffa ska administreringen stoppas omedelbart.

Standardbehandling

När epirubicinhydroklorid ges som monoterapi till vuxna är den rekommenderade dosen 60-90 mg/m² kroppsyta. Epirubicin ska injiceras intravenöst under 3-5 minuter. Dosen bör upprepas med 21-dagarsintervaller, beroende på patientens 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

Epirubicin som monoterapi för högdosbehandling av lungcancer administreras enligt följande regimer: • Småcellig lungcancer (tidigare obehandlad): 120 mg/m² epirubicinhydroklorid dag 1 med 3 veckors intervall.

Vid högdosbehandling ska epirubicin ges som en intravenös bolusdos under 3-5 minuter eller som infusion upp till 30 minuter.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av patienter med tidig bröstcancer med positiva lymfkörtlar, rekommenderas intravenösa doser av epirubicinhydroklorid på mellan 100 mg/m² (som engångsdos dag 1) till 120 mg/m² (i två uppdelade doser på dag 1 och 8) var 3:e-4:e vecka, i kombination med intravenöst cyklofosamid och 5-fluorouracil samt peroralt tamoxifen.

Lägre doser (60-75 mg/m² vid standardbehandling och 105-120 mg/m² vid högdosbehandling) rekommenderas till patienter med nedsatt benmärgsfunktion orsakad av tidigare cytostatikabehandling eller strålbehandling, p g a ålder, eller neoplastisk benmärgsinfiltration. Totala dosen per behandlingscykel kan delas upp på 2-3 på varandra följande dagar.

Följande doser epirubicinhydroklorid används vanligtvis vid monoterapi och i kombination med cytostatika vid olika tumörsjukdomar:

	Epirubicinhydrokloriddos (mg/m²)^a	
Cancerindikation	Monoterapi	Kombinationsbehandling
Avancerad ovarialcancer	60-90	50-100
Ventrikelcancer	60-90	50

SCLC	120	120
Cancer i urinblåsan	50 mg i 50 ml eller 80 mg i 50 ml (carcinoma <i>in situ</i>) Profylax: 50 mg i 50 ml varje vecka under 4 veckor därefter varje månad under 11 månader	

^a Doser ges vanligtvis dag 1 eller dag 1, 2 och 3 i 21-dagarsintervall.

Kombinationsbehandling

Om epirubicinhydroklorid används i kombination med andra cytostatika ska dosen anpassas därefter. Vanligtvis använda doser är redovisade i tabellen ovan.

Nedsatt leverfunktion

Den huvudsakliga eliminationsvägen för epirubicin är via det hepatobiliära systemet. Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras baserat på bilirubinnivåerna eller aspartat-amino-transferas enligt följande:

Måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin: 1,4-3 mg/100 ml) kräver en 50 % minskning av dosen, medan gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin >3 mg/100 ml) kräver en dosminskning på 75 %.

ASAT*	Dosreduktion
2-5 x övre normalnivån	50 %
> 5 x övre normalnivån	75 %

*aspartat-amino-transferas

Nedsatt njurfunktion

Måttligt nedsatt njurfunktion tycks inte kräva dosreduktion, enär endast en begränsad mängd epirubicin utsöndras denna väg. Dosjustering kan dock vara nödvändig hos patienter med kreatininkoncentrationen i serum > 5 mg/dl.

Intravesikal administrering

Epirubicinhydroklorid kan administreras intravesikalt vid behandling av yttlig cancer i urinblåsan och carcinoma *in situ*. Det ska inte ges intravesikalt vid behandling av invasiva tumörer som penetrerat blåsväggen; systemisk behandling eller kirurgi är mer lämpliga i dessa fall (se avsnitt 4.3). Epirubicinhydroklorid har också använts framgångsrikt intravesikalt som profylax efter transuretral resektion av ytliga tumörer för att förebygga återfall.

Vid behandling av yttlig cancer i urinblåsan rekommenderas följande regim, utspädning enligt tabell nedan:

Instillation varje vecka av 50 mg i 50 ml (utspädd med koksaltlösning eller sterilt vatten för injektionsvätskor) under 8 veckor. Vid tecken på lokal toxicitet rekommenderas dosreduktion till 30 mg i 50 ml.

Carcinoma *in situ*: upp till 80 mg i 50 ml (beroende på individuell tolerabilitet).

Vid profylax: administrering en gång per vecka under 4 veckor av 50 mg i 50 ml efterföljt av administrering av samma dos en gång i månaden under 11 månader.

Spädningstabell för lösning för instillation i urinblåsa

Dos	Volym 2 mg/ml	Volym av sterilt	Total volym att
------------	----------------------	-------------------------	------------------------

epirubicinhydroklorid	epirubicin hydroklorid injektionsvätska	vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) steril natrium-kloridlösning för spädning	instillera i urinblåsan
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Lösningen ska behållas intravesikalt under 1-2 timmar. För att undvika icke önskvärd utspädning med urin bör patienten instrueras att inte intaga någon vätska inom 12 timmar innan administreringen. Under instillationen bör patienten rotera emellanåt och instrueras om att tömma blåsan på urin efter att instillationstiden är slut.

4.3 Kontraindikationer

Epirubicin SanoSwiss är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, som anges i avsnitt 6.1
- överkänslighet mot antracykliner eller antracenedioner
- amning.
- *Intravenös användning:*
- kvarstående myelosuppression
- markant myelosuppression orsakad av tidigare behandling med andra cytostatika eller strålbehandling
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av epirubicin och/eller andra antracykliner (t ex doxorubicin eller daunorubicin) och antracenedioner (se avsnitt 4.4)
- nuvarande eller tidigare hjärtfunktionsnedsättning inkluderat:
 - New York Heart Association (NYHA) klass IV, hjärtsvikt,
 - akut hjärtinfarkt och tidigare hjärtinfarkt med efterföljande hjärtsvikt NYHA klass III och IV,
 - akut inflammatorisk hjärtsjukdom,
 - arytmier med allvarlig hemodynamisk påverkan
- instabil angina pectoris
- myokardiopati
- akuta systemiska infektioner
- gravt nedsatt leverfunktion.

Epirubicin SanoSwiss är kontraindicerat vid intravesikal administrering if all att:

- urinvägsinfektioner
- hematuri
- invasiva tumörer som har penetrerat blåsväggen
- problem att kateterisera
- inflammation i urinblåsan.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt: Epirubicin SanoSwiss ska endast administreras under överinseende av speciellt utbildad läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. Speciellt vid behandling med höga doser av läkemedlet krävs att utrustning för diagnostik och att behandling finns tillgängligt för att hantera eventuella komplikationer orsakade av myelosuppression.

Patienterna ska ha återhämtat sig från akuta toxiska symtom, som uppkommit under tidigare behandling med cytostatika (som allvarlig stomatit eller mukositis, neutropeni, trombocytopeni och allmän infektion), före behandling med epirubicin.

Då behandling med höga doser epirubicin (t ex $>90 \text{ mg/m}^2$ var tredje till fjärde vecka) ger upphov till i stort sett liknande biverkningar som vid standarddos ($<90 \text{ mg/m}^2$ var tredje till fjärde vecka), kan allvarlighetsgraden av neutropeni och stomatit/mukositis vara förhöjd. Behandling med höga doser av epirubicin kräver en noggrann observation av eventuella kliniska komplikationer på grund av uttalad myelosuppression.

Hjärtfunktionen: Hjärttoxicitet är en risk vid antracyclinbehandling, som kan manifesteras sig med tidiga (d v s akuta) eller sena (d v s fördröjda) effekter.

Tidiga (d v s akuta) effekter: Tidig hjärttoxicitet förorsakad av epirubicin består huvudsakligen av sinustakykardi och/eller EKG-förändringar som icke specifik ST – T vågs-förändring. Takyarytmier, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi, samt atrioventrikulär blockad och grenblockad har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte en efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med epirubicin.

Sena (d v s fördröjda) effekter: Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligen sent under behandlingsskuren med epirubicin eller inom 2 till 3 månader efter att behandlingen upphört, men kan också uppkomma senare, åtskilliga månader eller år efter avslutad behandling. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken eller symtom på kronisk hjärtinsufficiens (som dyspné, lungödem, benödem, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm). Livshotande kronisk hjärtinsufficiens är den allvarligaste formen av antracyclininducerad kardiomyopati och representerar den kumulativt dosbegänsande toxiciteten för läkemedlet. Hjärtsvikt kan uppkomma flera veckor efter avslutad behandling med epirubicin och kanske inte svarar på specifik medicinsk behandling.

När maximal kumulativ dos epirubicin fastställs ska hänsyn tas till samtidig behandling med andra läkemedel som kan ha kardiotoxisk effekt. En kumulativ dos av 900 mg/m^2 bör endast överskridas med iakttagande av stor försiktighet både vid standarddosregimer och högdosregimer av epirubicin. Över denna dosnivå ökar risken starkt för att utveckla irreversibel hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Ett EKG rekommenderas både före och efter varje behandlingscykel. EKG-förändringar, som utjämning av eller omvänd T-våg, minskning av S-T segmentet, eller arytmier, normalt tillfälliga och reversibla, behöver ej nödvändigtvis vara en anledning att avbryta behandlingen.

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med epirubicin samt följas under hela behandlingen för att minska risken att ådra sig allvarlig hjärtskada.

Kardiomyopati inducerad av antracycliner förknippas med kvarstående minskning av QRS-vågen, förlängning utöver normalgränsen av det systoliska intervallet (PEP/LVET) och minskad ejektionsfraktion. Det är mycket viktigt att monitorering av hjärtfunktionen utförs på patienter som behandlas med epirubicin, och det är tillrådligt att utvärdera hjärtfunktionen med hjälp av icke-invasiva tekniker. EKG förändringar kan indikera antracyclininducerad kardiomyopati, dock är EKG inte en metod som har känslighet eller specificitet att följa antracyclinrelaterad kardiotoxicitet.

Hjärtinsufficiens (New York Heart Association [NYHA] klass II-IV) har observerats hos patienter som fått enbart trastuzumab behandling eller i kombination med antracycliner så som epirubicin. Hjärtinsufficiensen kan vara måttlig till allvarlig och den har associerats till dödsfall. Trastuzumab och antracycliner såsom epirubicin bör inte för tillfället användas tillsammans förutom i välkontrollerade kliniska prov förhållanden med monitorering av hjärtfunktionen. Patienter som tidigare har fått

antracykliner löper också risk för kardiotoxicitet med trastuzumab behandling, fastän risken är lägre än vid samtidig användning av trastuzumab och antracykliner.

Eftersom halveringstiden är ca 28-38 dagar, kan trastuzumab kvarstå i cirkulationen upp till 27 veckor efter avslutad behandling av trastuzumab. Patienter som får antracykliner såsom epirubicin efter avslutad behandling av trastuzumab löper möjligen en ökad risk för kardiotoxicitet. Om möjligt, bör läkarna undvika att ordinera antracyklin behandling upp till 27 veckor efter avslutad trastuzumab behandling. Om antracykliner såsom epirubicin används bör patientens hjärtfunktion noggrant övervakas.

Om symtomatisk hjärtinsufficiens uppkommer under trastuzumab behandling efter behandling med epirubicin, bör den behandlas med sedvanliga läkemedel för detta ändamål.

Risken för allvarlig hjärtpåverkan kan reduceras genom regelbunden monitorering av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) under behandlingen. Vid tecken på nedsatt hjärtfunktion ska behandling med epirubicin avbrytas omedelbart. Den metod att föredra för upprepade mätningar av hjärtfunktionen vid epirubicinbehandling är bestämning av LVEF med hjälp av multi-gated radionuklidangiografi (MUGA) eller ekokardiografi. En initial värdering av hjärtfunktionen, innan behandling, med EKG och radionuklidangiografi eller ekokardiografi rekommenderas, speciellt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla kardiotoxicitet. Upprepade radionuklidangiografi- eller ekokardiografi-undersökningar för att bestämma LVEF bör utföras, speciellt vid användande av höga och kumulativa antracyklindoser. Metoden som används bör vara densamma under uppföljningen. Monitorering behöver vara speciellt strikt hos patienter med riskfaktorer, särskilt tidigare behandling med antracyklin eller antracenedion.

Med hänsyn till risken för kardiomyopati ska en kumulativ dos på 900 mg/m² epirubicin endast överskridas med stor försiktighet.

Risikfaktorer för hjärttoxicitet är aktiv eller latent hjärtkärlsjukdom, tidigare eller pågående radioterapi riktad mot det mediastinala perikardiet, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner, samt samtidig användning av andra läkemedel med förmåga att hämma hjärtkontraktilitet eller kardiotoxiska läkemedel (t ex trastuzumab) (se avsnitt 4.5) med en ökad risk hos äldre.

Hjärtfunktionen måste särskilt noggrant utvärderas hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av epirubicin kan emellertid uppstå vid lägre kumulativa doser (<900 mg/m²) med eller utan närvarande hjärtriskfaktorer. Det är troligt att toxiciteten hos epirubicin och andra antracykliner eller antracykliner är additiv. Vid fall av hjärtsvikt ska behandling med epirubicin avbrytas.

Reproduktionsorgan: epirubicin kan orsaka genotoxicitet. Manliga patienter som behandlas med epirubicin rekommenderas att använda effektiva preventivmetoder samt om lämpligt och tillgängligt, få råd angående nedfrysning av sperma före behandlingsstart på grund av risken för infertilitet vid behandling med epirubicin.

Kvinnliga patienter bör inte bli gravida under behandling med epirubicin. Män och kvinnor som behandlas med epirubicin ska använda ett effektivt preventivmedel. Patienter som önskar få barn efter avslutad behandling ska söka genetisk rådgivning om lämpligt och tillgängligt (se avsnitt 4.6).

Effekter vid injektionsstället: Injektioner i små blodkärl och upprepade injektioner i samma ven kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället kan minska om de rekommenderade anvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

Extravasering: Extravasering av epirubicin under intravenös injektion kan ge upphov till lokal smärta, svår vävnadsskada (blåsbildning, allvarlig cellulit) och nekros. Skulle tecken eller symtom på extravasering uppkomma under intravenös administrering av epirubicin ska läkemedelsinfusionen omedelbart avbrytas. Biverkningarna vid extravasering av antracykliner kan förhindras eller minskas genom omedelbar användning av specifik behandling, t.ex. dexrazoxan (se relevanta förpackningars information för användning). Patientens smärta kan mildras om området kyls ned och hålls kallt, med att använda hyaluronsyra och dimetylsulfoxid (DMSO). Patienten ska övervakas noggrant under den efterföljande tiden eftersom nekros kan uppträda flera veckor efter att extravasering inträffat. Vid behov bör en plastikkirurg konsulteras med tanke på eventuell excision.

Hematologisk toxicitet: Liksom andra cytotoxiska ämnen kan epirubicin ge upphov till benmärgshämning. Under behandling med epirubicin ska differentialräkning av röda blodkroppar, vita blodkroppar, neutrofiler och trombocyter utvärderas noggrant både före och under varje behandlingscykel. En dosberoende reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutopeni) är den dominerande manifestationen av epirubicins hematologiska toxicitet och är den mest vanliga akuta dosbegränsande toxicitet hos detta läkemedel. Leukopeni och neutropeni är generellt mer allvarligt vid högdosregimer, nadir nås i de flesta fall mellan dag 10 och 14 efter läkemedelsadministrering. Detta är emellertid vanligen övergående med WBC/neutrofila som i de flesta fall återgått till normalvärden dag 21. Trombocytopeni ($100\ 000$ blodplättar/ mm^3) och anemi kan också uppkomma. Kliniska följder av allvarlig benmärgshämning är feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, hypoxi eller dödsfall.

Sekundär leukemi: Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som behandlats med antracykliner, inkluderande epirubicin. Sekundär leukemi är vanligare i kombination med andra antineoplastiska medel som skadar DNA, i kombination med strålbehandling, om patienterna tidigare har behandlats med höga doser cytotoxiska läkemedel eller när antracyklindoserna eskalerats. Dessa fall kan ha en latensperiod på 1-3 år (se avsnitt 5.1).

Tumör-Lys-Syndrom: Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan epirubicin ge upphov till hyperurikemi som en följd av den omfattande purin-katabolismen vilken åtföljer den läkemedelsinducerade snabba lymen av neoplastiska celler (tumör-lys-syndromet). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet ska därför följas efter den inledande behandlingen, så att detta tillstånd kan identifieras och hanteras på rätt sätt. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumör-lys-syndromet.

Immunsuppressiv effekt/ökad infektionskänslighet: Administrering av levande eller levande försvagat vaccin kan hos patienter immunsupprimerade av kemoterapeutiska medel inklusive epirubicin resultera i allvarliga eller dödliga infektioner (se avsnitt 4.5). Vaccination med ett levande vaccin bör undvikas i patienter som får epirubicin. Dödade eller inaktiverade vacciner kan ges, dock responsen på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Gastrointestinal: Epirubicin ger upphov till 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 under den tredje behandlingsveckan.

Leverfunktion: Epirubicin elimineras huvudsakligen via levern. Innan behandling med epirubicin och om möjligt under behandlingen ska leverfunktionen utvärderas (ASAT, ALAT, alkaliska fosfataser, totalt serumbilirubin). Patienter med nedsatt leverfunktion kan ha lägre clearance av läkemedlet med en ökad allmän toxicitet. För dessa patienter rekommenderas en dosminskning (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med epirubicin (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion: Utvärdering av serumkreatinin ska göras före och under behandling. Dosjustering är att föreslå hos patienter med serumkreatinin >400 $\mu\text{mol/l}$ (se avsnitt 4.2).

Övrigt: Liksom med andra cytostatika, har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska företeelser, inklusive lungemboli (i några fall med dödlig utgång), rapporterats efter användning av epirubicin.

Epirubicin kan ge en rödfärgad urin under en eller två dagar efter administrering.

Ytterligare Varningar och Försiktighetsmått vid Andra Administreringsvägar

Intravesikal administrering: Intravesikal administrering av epirubicin kan ge upphov till symtom på kemisk cystit (såsom dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri, obehagssymtom från blåsan, nekros av urinblåseväggen) och sammandragning av urinblåsan. Speciell uppmärksamhet är nödvändig vid kateteriseringsproblem (t ex vid uretärobstruktion på grund av massiva intravesikala tumörer).

Intraarteriell administrering: Intraarteriell administrering av epirubicin (transarteriellkateterisering (embolisering) för lokala eller regionala behandlingar av primär hepatocellulär cancer eller levermetastaser) kan orsaka (utöver systemisk toxicitet kvalitativt jämförbar med den observerade för epirubicin efter intravenös administrering) lokaliserad eller regionala fall som omfattar ventrikel/duodenalsår (förmodligen på grund av reflux av läkemedlen till magsäckens artär) och förträngning av gallgångarna på grund av läkemedelsinducerad skleroserande kolangit. Detta administreringssätt kan leda till utbredd nekros av perfuserad vävnad.

Apuaincet

Natrium

Detta läkemedel innehåller 18 mg natrium per 5 ml injektionsflaska, motsvarande 0,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 35 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 89 mg natrium per 25 ml injektionsflaska, motsvarande 4,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 177 mg natrium per 50 ml injektionsflaska, motsvarande 8,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 354 mg natrium per 100 ml injektionsflaska, motsvarande 17,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Epirubicin används huvudsakligen i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. Additiv toxicitet kan uppstå särskilt med avseende på benmärg/hematologiska och gastrointestina effekter (se avsnitt 4.4). Användning av epirubicin i kombination med kemoterapi med andra potentiellt hjärttoxiska läkemedel (t ex 5-fluorouracil, cyklofosamid, cisplatin, taxaner) eller samtidigt (eller före) radioterapi riktad mot det mediastinala området, liksom samtidig användning av andra hjärtpåverkande föreningar (t ex kalciumantagonister) bör hjärtfunktionen övervakas extra noggrant under hela behandlingen.

Epirubicin metaboliseras i stor utsträckning av levern. Samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen kan påverka epirubicins metabolism, farmakokinetik, terapeutisk effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

Antracykliner inkluderande epirubicin ska inte administreras i kombination med andra kardiotoxiska läkemedel om inte patientens hjärtfunktion övervakas noggrant. Patienter som får antracykliner efter avslutad behandling med andra kardiotoxiska läkemedel, särskilt sådana med lång halveringstid t ex trastuzumab, kan också ha en ökad risk för att utveckla kardiotoxicitet. Halveringstiden för trastuzumab

är cirka 28-38 dagar och kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 27 veckor. Därför bör läkare om möjligt undvika antracyclinbaserad behandling i upp till 27 veckor efter avslutad behandling med trastuzumab. Om antracykliner används innan denna tid har förflutit rekommenderas noggrann övervakning av hjärtfunktionen.

Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får epirubicin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges men immunsvaret mot sådana vaccin kan vara minskat.

Dexverapamil kan påverka farmakokinetiken för epirubicin och möjligen öka den myelosuppressiva effekten.

En studie har visat att docetaxel kan öka plasmakoncentrationen av epirubicinmetaboliter när det givits omedelbart efter epirubicin.

Samtidig behandling med interferon α_2b kan leda till reduktion av såväl terminal halveringstid som totalclearance för epirubicin.

Paklitaxel kan orsaka ökade plasmakoncentrationen av oförändrat epirubicin och dess metaboliter (t ex epirubicinol), den sistnämnda dock varken toxisk eller aktiv, när paklitaxel ges före epirubicin. Samtidig administrering av paklitaxel eller docetaxel påverkade inte farmakokinetiken för epirubicin när epirubicin administrerades före taxanen. En studie har visat att clearance för paklitaxel minskas med epirubicin.

Kombinationen kan användas om man gör en stegrad administrering mellan de två läkemedlen. Infusion av epirubicin och paklitaxel bör göras med åtminstone ett 24 timmars intervall mellan de båda läkemedlen.

Infusionen av epirubicin och paklitaxel ska göras med minst ett 24 timmars intervall mellan båda läkemedlen.

Kinin kan öka den initiala distributionen av epirubicin från blodet till vävnader samt kan påskynda fördelning av epirubicin till erytrocyterna.

Cimetidin 400 mg två gånger dagligen givet innan epirubicin 100 mg/m² var 3:e vecka resulterade i 50 % ökning av epirubicin AUC och 41 % ökning av epirubicinol AUC (den senare $p < 0,05$). AUC för 7-deoxy-doxorubicinol aglykon och leverblodföde minskade inte, vilket medför att resultatet inte kan förklaras med minskad P-450 aktivitet. Administrering av cimetidin ska avbrytas under behandling med epirubicin.

Medvetenhet om risken för en stark påverkan på heamatopoesen bör finnas vid (för-) behandling med medel som påverkar benmärgen (t ex cytostatika, sulfonamid, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrinderivat, antiretrovirala medel).

Ökad myelosuppression kan förekomma hos patienter som får kombinationsbehandling med antracykliner och dexrazoxan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kvinnor som kan bli gravida bör rådas att undvika att bli gravida under behandlingen, och de bör använda effektiva preventivmetoder.

Experimentella data från djurstudier antyder att epirubicin kan orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor (se avsnitt 5.3). Om epirubicin används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med läkemedlet, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret och möjligheten till genetisk rådgivning bör övervägas.

Det finns inga säkra uppgifter om huruvida epirubicin kan orsaka missbildning. Liksom de flesta andra cytostatika har epirubicin visat mutagena och cancerogena egenskaper hos djur (se avsnitt 5.3). Det finns inga studier på gravida kvinnor. Epirubicin bör användas under graviditet endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om epirubicin utsöndras i modersmjölk. Eftersom många läkemedel, inklusive andra antracykliner utsöndras i modersmjölk, och på grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammande spädbarn från epirubicin, bör mödrar avbryta amningen innan de tar detta läkemedel.

Fertilitet

Det finns inga säkra uppgifter om huruvida epirubicin kan skada fertiliteten hos människa.

Epirubicin kan inducera kromosomskador i mänskliga spermatozoer. Män som behandlas med epirubicin ska använda effektiva preventivmetoder och om lämpligt och tillgängligt söka råd om nedfrysning av sperma, på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av behandlingen. Både män och kvinnor som får epirubicin ska informeras om den potentiella risken för biverkningar på reproduktion.

Epirubicin kan orsaka amenorré eller för tidig menopaus hos premenopausala kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Epirubicins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utvärderats systematiskt. Epirubicin kan orsaka episoder av illamående och kräkningar, som tillfälligt kan leda till en försämring av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandlingen 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).

Mer än 10 % av de behandlade patienterna kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna är myelosuppression, gastrointestinala biverkningar, anorexi, alopeci och infektion.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanlig	infektion
	Ingen känd frekvens	pneumoni, sepsis och septisk chock kan förekomma som en följd av myelosuppression
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	akut lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi Sekundär akut myeloisk leukemi med eller utan en pre-leukemisk fas hos patienter behandlade med epirubicin i kombination med DNA-skadande antineoplastiska läkemedel. Dessa har kort (1-3 år) latens.

Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	myelosuppression* (leukopeni, granulocytopeni och neutropeni, anemi och febril neutropeni)
	Mindre vanlig	trombocytopeni
	Ingen känd frekvens	blödning och vävnadshypoxi (som en följd av myelosuppression) kan förekomma
Immunsystemet	Vanliga	allergiska reaktioner efter intravesikal användning
	Sällsynta	anafylaxi (anafylaxi/anafylaktoida reaktioner med eller utan chock inklusive hudutslag, pruritus, feber och frossa)
Metabolism och nutrition	Vanliga	anorexi, dehydrering
	Sällsynt	hyperurikemi (som en följd av snabb lysis av neoplastiska celler) (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig	huvudvärk
	Sällsynt	yrsel
Ögon	Ingen känd frekvens	konjunktivit, keratit
Hjärtat	Sällsynta	Hjärttoxicitet (EKG-förändringar, takykardi, arytm, kardiomyopati, hjärtsvikt (dyspné, ödem, leverförstoring, ascites, lungödem, pleurautgjutning, snabb hjärtrytm), kammartakykardi, bradykardi, AV-block, grenblock) (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Vanlig	rodnad
	Mindre vanliga	flebit, tromboflebit
	Ingen känd frekvens	chock, tillfälligt fall av tromboemboliska händelser har inträffat (inklusive lungemboli (i enstaka fall med dödlig utgång))
Magtarmkanalen	Vanliga	illamående, kräkningar, diarré, vilket kan resultera i uttorkning, aptitlöshet och buksmärtor Mukosit, (kan uppträda 5-10 dagar efter behandlingsstart och innebär vanligtvis stomatit med områden av smärtsamma erosioner, sår och blödningar, huvudsakligen längs sidan av tungan och munslemhinnan), stomatit, esofagit och hyperpigmentering av munslemhinnan kan också förekomma.
	Ingen känd frekvens	oral smärta, brännade känsla i slemhinnor
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopeci, vanligtvis reversibel, förekommer i 60-90 % av behandlade fall; det åtföljs av minskad skäggväxt

		hos män
	Mindre vanliga	hyperpigmentering i hud och naglar, erytem, fotosensivitet, överkänslighet i bestrålad hud ("radiation recall"-reaktion)
	Sällsynt	urtikaria
	Ingen känd frekvens	lokal toxicitet, hudutslag, klåda, hudförändringar, rodnad
Njurar och urinvägar	Mycket vanlig	rödfärgad urin under 1-2 dagar efter administrering
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	amenorré, azoospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Rodnad längs infusionsvenen. lokal flebit, fleboskleros Lokal smärta och vävnadsdöd kan förekomma (efter oavsiktlig extravasal injektion).
	Sällsynta	feber, frossa, hyperpyrexi, sjukdomskänsla, svaghet
	Ingen känd frekvens	allvarlig cellulit
Undersökningar	Sällsynta	förändringar i transaminasnivåer
	Ingen känd frekvens	asymtomatiska minskningar av vänstra ventrikulära ejektionsfraktionen
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	kemisk cystit, i vissa fall blödande, har observerats efter intravesikal administrering (se avsnitt 4.4)

*Höga doser av epirubicin har administrerats till ett stort antal tidigare obehandlade patienter med olika solida tumörer och denna behandling har orsakat biverkningar vilka inte skiljer sig från dem som har setts vid konventionella doser, med undantag för reversibel allvarlig neutropeni (< 500 neutrofiler/mm³ under < 7 dagar), vilket uppkom hos flertalet patienter. Endast ett fåtal patienter behövde sjukhusvård och stödjande terapi för svåra infektiösa komplikationer vid höga doser av epirubicin.

Intravesikal administrering:

Eftersom endast en liten mängd aktiv substans återabsorberas efter intravesikal instillation är allvarliga systematiska biverkningar samt allergiska reaktioner sällsynta. Vanligt förekommande är lokala reaktioner såsom en brännande känsla och frekvent urinering (pollakisuri). Enstaka fall av bakteriell eller kemisk cystit har rapporterats (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar är oftast reversibla.

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 till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdosering med epirubicin kommer att resultera i allvarlig myelosuppression (huvudsakligen leukopeni och trombocytopeni) inom 10-14 dagar, gastrointestinala toxiska effekter (huvudsakligen mukositis) och akuta hjärtkomplikationer. Fördröjd hjärtpåverkan vid behandling med antracykliner har setts flera månader eller år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Patienter ska övervakas noggrant, och ska om tecken på hjärtsvikt uppträder behandlas enligt konventionella riktlinjer.

Behandling:

Symtomatisk. Under denna tid bör behandling inriktas på att ge understödande behandling och använda sådana åtgärder som antibiotika, blodtransfusion och barriärvård. Epirubicin kan inte elimineras genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antracykliner och närbesläktade substanser
ATC kod: L01DB03

Verkningsmekanismen för epirubicin är kopplad till bindningen till DNA. Studier av cellkulturer har visat på snabb cellpenetration, lokalisering i cellkärnan och hämning av nukleinsyrasyntes och mitos. Epirubicin 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. Det har också visats vara aktivt mot 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 tillförsel av 60-150 mg/m² epirubicin, en trifasisk elimination från plasma med en mycket snabb första fas och en långsam terminal fas med en halveringstid på i medeltal cirka 40 timmar. Inom dessa doser är farmakokinetiken lineär både beträffande plasmaclearance och metabol elimineringsväg. Mellan 60-120 mg/m² föreligger en stark linjär farmakokinetik, 150 mg/m² utgör gränsen för doslinjäritet. De huvudsakliga metaboliterna har identifierats som epirubicinol (13-OH epirubicin) och glukuronider av epirubicin och epirubicinol.

I en farmakokinetisk studie på patienter med carcinoma *in situ* i urinblåsan var plasmanivåerna av epirubicin efter intravesikal administrering karaktäristiskt låga (<10 ng/ml). Signifikant systemisk absorption antas därför ej föreligga. Hos patienter med slemhinnelesioner i urinblåsan (t ex tumörer, cystit, operation) kan en ökad absorption förväntas.

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

Epirubicin elimineras huvudsakligen via levern; höga plasmaclearancevärden (0,9 l/min) indikerar 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, cirka 40 % av administrerad dos återfinns i galla inom 72 timmar. Läkemedlet passerar ej blodhjärnbarriären.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter upprepade doser var det huvudsakliga målorganet för epirubicin hos råtta, kanin och hund det hemolymfopoetiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen. Epirubicin var dessutom kardiotoxiskt på råtta, kanin och hund.

Epirubicin var, som andra antracykliner, mutagen, genotoxiskt, embryotoxiskt och carcinogent på råtta.

Inga missbildningar sågs på råtta och kanin, men såsom för andra antracykliner och cytotoxiska medel, betraktas epirubicin som potentiellt teratogent.

En lokal toleransstudie på råtta och mus visade att epirubicin givet extravasalt gav vävnadsnekros.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumklorid
saltsyra (för pH justering)
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Långvarig kontakt med alkaliska lösningar (inkluderat bikarbonat innehållande lösningar) ska undvikas eftersom det kan resultera i hydrolys av läkemedlet. Får endast spädas med vätskor listade i avsnitt 6.6.

Varken injektionsvätska eller utspädd lösning ska blandas med andra läkemedel. Inkompatibilitet har rapporterats med heparin.

Epirubicin ska inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för produkten:
3 år.

Hållbarhet efter öppnande av behållaren:
Flaskorna 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 förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar.

Hållbarhet efter spädning av injektionsvätskan:
Läkemedlet ska användas omedelbart efter spädning. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande samt spädning finns i avsnitt 6.3.

Förvara injektionsflaska i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaskor (typ I-glas) med bromobutylgummipropp och metallkapsyl (aluminium) med polypropenskiva. Flaskor packas med eller utan skyddande plastöverdrag.

Förpackningsstorlekar:

- 1 x 5 ml flaska (10 mg i 5 ml)
- 1 x 10 ml flaska (20 mg i 10 ml)
- 1 x 25 ml flaska (50 mg i 25 ml)
- 1 x 50 ml flaska (100 mg i 50 ml)
- 1 x 100 ml flaska (200 mg i 100 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intravenös administrering: Det rekommenderas att epirubicin ges via infusionsslangen samtidigt med pågående intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning (se avsnitt 4.2).

Intravesikal administrering: Epirubicin SanoSwiss ska spädas med sterilt vatten för injektionsvätskor eller steril koksaltlösning 9 mg/ml innan administrering (se avsnitt 4.2).

Injektionslösningen innehåller inte konserveringsmedel, oanvänd mängd läkemedel i flaskan ska omedelbart kasseras.

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. Adekvata skyddshandskar, glasögon, dräkt och munskydd ska användas.
4. Försiktighetsåtgärder ska vidtagas för att undvika att läkemedlet av misstag kommer i kontakt med ögonen. Om det skulle inträffa, skölj med stor mängd vatten och/eller natriumkloridlösning 9 mg/ml. Kontakta därefter läkare för medicinsk bedömning.
5. Vid hudkontakt, tvätta grundligt hudområdet 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) och därefter sköljas med vatten. Allt rengöringsmaterial ska förstöras enligt instruktioner nedan.
7. Gravid personal ska inte hantera cytotoxiska läkemedel.
8. Adekvat omsorg och 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

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilna/Vilnius
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23026

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-04-23/2012-11-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-14