

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

Virtsarakkoon injisoituna epirubisiini on todettu olevan hyödyllinen seuraavien tilojen hoidossa:

- papillaarinen transitiosellulaarinen rakkosyöpä
- virtsarakon in situ -karsinooma
- transuretraalisen resektion jälkeinen pinnallisen rakkosyövän 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 keittosuolaliuosinfuusiona laskimoon sen jälkeen kun on varmistettu, että neula on asetettu asianmukaisesti laskimoon. Ekstravasaation välttämiseksi tulee huolehtia (ks. kohta 4.4). Ekstravasaatiotilanteessa lääkkeen antaminen on keskeytettävä välittömästi.

Perinteinen annostus

Kun epirubisiinia käytetään yksinään, suositeltu annostus aikuispotilailla on 60-90 mg kehon pinta-alan m² kohti. Epirubisiini injisoidaan laskimonsisäisesti 3-5 minuutin aikana. Annos toistetaan 21 päivän välein potilaan luuytimen tilasta riippuen.

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

Suuri annos

Jos epirubisiinia käytetään yksinään suuriannoksena hoitomuotona keuhkosityövän hoitoon, valmiste on annosteltava seuraavan hoito-ohjelman mukaisesti:

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

Suuriannoksena hoitona epirubisiini voidaan antaa boluksena laskimoon 3-5 minuutin aikana tai enintään 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Rintasyöpä

Imusolmukepositiivisen rintasyövän liittämishoidossa suositellaan epirubisiiniannoksen antamista laskimoon 100 mg/m² (kerta-annos päivänä 1) - 120 mg/m² (annos jaetaan kahteen osaan ja annostellaan päivinä 1 ja 8) 3-4 viikon välein yhdessä laskimoon annettavan syklofosamidin ja 5-fluorourasiilin sekä suun kautta annettavan tamoksifeenin kanssa (paikallisten ohjeiden mukaisesti).

Pienempiä annoksia (60-75 mg/m² perinteisessä hoidossa ja 105-120 mg/m² suuriannoksellisessa hoidossa) suositellaan potilaille, joilla luuytimen toiminta on heikentynyt aiemman kemoterapian tai sädehoidon, potilaan iän tai neoplastisen luuydininfiltraation johdosta. Antokerran kokonaisannos voidaan jakaa 2-3 peräkkäiselle päivälle.

Seuraavia epirubisiiniannoksia käytetään yleisesti monoterapiassa ja yhdistelmäkemoterapiahoitossa monien kasvainten hoitoon:

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

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

Yhdistelmähoito

Jos epirubisiinia käytetään yhdessä muiden sytotoksisten valmisteiden kanssa, annosta on vähennettävä sen mukaisesti. Yleisesti käytetyt annokset on esitetty edellä olevassa taulukossa. Epirubisiinin maksimaalisen kumulatiivisen annoksen (tavallisesti 720-1000 mg/m²) määrittämisessä tulee ottaa huomioon sydäntoksisilla lääkkeillä mahdollisesti tapahtuva samanaikainen hoito.

Maksan vajaatoiminta

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

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

*ASAT - aspartaattiaminotransferaasi

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä munuaisten vajaatoiminta ei näytä vaativan annoksen vähentämistä, koska vain vähäinen määrä epirubisiinia poistuu kehosta tätä reittiä. Pienempiä aloitusannoksia tulee harkita potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini on >450µmol/l).

Virtsarakkoon annostelu

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

Pinnallisen rakkosyövän hoitoon suositellaan seuraavaa hoitosuunnitelmaa alla annettua laimennustaulukkoa käyttäen:

8 viikottaista 50 mg /50 ml instillaatiota (laimennettuna keittosuolaliuksella tai tislattulla sterilillä vedellä).

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

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

Profylaktisina: 4 viikottaista 50 mg / 50 ml annosta, minkä jälkeen sama annos 11 kertaa kerran kuukaudessa.

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

Nesteen pitäisi pysyä virtsarakossa 1-2 tunnin ajan. Potilasta on neuvottava olemaan juomatta nesteitä 12 tunnin ajan ennen instillaatiota, jotta virtsa ei laimenna nestettä liikaa. Installaation aikana potilasta on käännettävä aika ajoin ja neuvottava virtsaamaan installaation päätyttyä.

4.3 Vasta-aiheet

Epirubisiini on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- Potilaat, joilla on todettu yliherkkyyttä vaikuttavalle ainesosalle, millekään apuaineelle, muille antrasyklineille 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 virtsarakonseinämän läpi tunkeutuvat kasvaimet
- katetrointiongelmät
- virtsarakon tulehdus
- hematuria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä. Epirubisiinihydrokloridia saa antaa ainoastaan pätevän, sytotoksiseen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Epirubisiinihydrokloridihoidon saa aloittaa, vasta kun potilas on toipunut aiemman sytotoksisen hoidon aiheuttamista akuuteista toksisuuksista (kuten stomatiitista, neutropeniasta, trombosytopeniasta ja yleistyneistä infektioista).

Vaikka suuriannoksinen epirubisiinihydrokloridihoido (esim. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ 3–4 viikon välein) aiheuttaa yleensä samankaltaisia häirtä tapahtumia kuin vakioannokset ($< 90 \text{ mg/m}^2$ 3–4 viikon välein), neutropenian ja stomatiitin/limakalvotulehduksen vaikeusaste voi pahentua. Suuriannoksinen epirubisiinihydrokloridihoido edellyttää erityistä tarkkaavaisuutta syvän myelosuppression aiheuttamien mahdollisten kliinisten komplikaatioiden varalta.

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

Varhaiset (eli akuutit) tapahtumat. Epirubisiinihydrokloridin varhainen kardiotoksisuus tarkoittaa pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG-poikkeavuuksia, kuten ST-T-aallon epäspesifisiä muutoksia. Lisäksi on raportoitu takyarytmioita, mukaan lukien sydänkammioiden enneaikaista supistelua, kammiotakykardiaa ja bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät tavallisesti ennakoivat viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymistä myöhemmin, vaikutukset ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä, eikä epirubisiinihydrokloridihoidoa tulisi yleensä lopettaa niiden vuoksi.

Viivästyneet tapahtumat. Viivästyneet kardiotoksisuus kehittyy yleensä epirubisiinihydrokloridihoidon myöhemmässä vaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta, mutta tätäkin myöhempiä tapahtumia (useita kuukausia tai vuosia hoidon päättymisen jälkeen) on raportoitu. Viivästyneet kardiotoksisuus 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 galoppirytmi. Henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on antrasykliinien aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto ja epirubisiinin 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 epirubisiinihydrokloridihoitoa, ja sitä on seurattava koko hoidon ajan vaikean vajaatoiminnan riskin minimoimiseksi. Riskiä voidaan pienentää tarkkailemalla LVEF-arvoa säännöllisesti hoidon aikana ja lopettamalla epirubisiinihydrokloridihoito 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 kaikikutkimus. Sydämen toiminta on suositeltavaa tutkia lähtötilanteessa EKG:llä ja joko MUGAlla tai kaikikutkimuksella, erityisesti jos potilaalla on suurentuneen kardiotoxisuuden riskitekijöitä. LVEF-arvo tulisi mitata toistuvasti MUGA- tai kaikikutkimuksella, erityisesti jos antrasykliiniannos on tavanomaista suurempi ja kumulatiivinen. Koko seurannan ajan tulisi käyttää samaa tutkimusmenetelmää.

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

Kardiotoxisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai inaktiivinen sydän- ja verisuonisairaus, aiempi tai samanaikainen sädehoito mediastinaaliselle/perikardiaaliselle alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla muiden sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, jotka vähentävät sydämen supistumiskykyä tai ovat kardiotoxisia (esim. trastutsumabi) (ks. kohta 4.5), sekä suurentunut riski iäkkäillä.

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

Tällä hetkellä trastutsumabia ja antrasykliinejä, esimerkiksi epirubisiinia, ei pidä käyttää yhdessä, paitsi hyvin valvotuissa olosuhteissa kliinisessä tutkimuksessa, jossa sydämen toimintaa seurataan. Potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on myös sydäntoxisuuden riski trastutsumabihoidon aikana; riski on kuitenkin pienempi kuin trastutsumabin ja antrasykliinien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Koska trastutsumabin ilmoitettu puoliintumisaika on noin 28–38 päivää, sitä saattaa olla verenkierrossa jopa 27 viikon kuluttua trastutsumabihoidon lopettamisesta. Potilailla, jotka saavat antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, voi olla lisääntynyt sydäntoxisuuden riski. Jos mahdollista, hoitoa antrasykliineillä tulisi välttää jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä (esim. epirubisiinihydrokloridia) kuitenkin käytetään, tulee potilaan sydämen toimintaa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.5).

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

Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tiiviisti silloin, jos potilas saa suuria kumulatiivisia annoksia tai hänellä on riskitekijöitä. Epirubisiinihydrokloridin aiheuttamaa kardiotoxisuutta voi ilmetä pienemmilläkin kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä vai ei. Epirubisiinihydrokloridin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on luultavasti additiivista.

Hematologinen toksisuus. Muiden sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiinihydrokloridi saattaa aiheuttaa myelosuppressiota. Täydellinen verenkuvasta (mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta) on tutkittava ennen epirubisiinihydrokloridin jokaista hoitajaksoa sekä sen aikana. Annoksesta riippuvainen, korjaantuva leukopenia ja/tai granulositytopenia (neutropenia) on epirubisiinihydrokloridin aiheuttaman hematologisen toksisuuden vallitseva ilmenemismuoto ja yleisin tämän lääkkeen annosta rajoittava akuutti toksisuus. Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vaikea-asteisempia suuriannoksissa hoito-ohjelmissa, ja solumäärät ovat pienimmillään 10–14 päivän kuluttua lääkkeen annosta. Nämä haitat ovat tavallisesti ohimeneviä, ja valkosolu-/neutrofiilimäärät normalisoituvat useimmiten 21. päivään mennessä. Lisäksi voi ilmetä trombosytopeniaa ja anemiaa. Vaikean myelosuppression klinisiä seurauksia ovat kuume, infektio, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema.

Sekundaarinen leukemia. Antrasykliinihoitoa, myös epirubisiinihydrokloridia, saaneilla potilailla on raportoitu sekundaarista leukemiaa, johon voi liittyä tai olla liittymättä leukemian esivaihe. Sekundaarinen leukemia on yleisempi silloin, kun antrasykliinejä annetaan yhdessä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkkeiden kanssa; yhdessä sädehoidon kanssa; kun potilaat ovat saaneet esihoitona 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 vaikeana edetä muutamassa päivässä limakalvon ulseraatioiksi.

Useimmat potilaat toipuvat tästä haittatapahtumasta kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

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 vaikeasti (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminta. Seerumin kreatiniinipitoisuus on määritettävä sekä ennen hoitoa että sen aikana. Annostusta 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 saattaa minimoida pistokohdan flebiitin/tromboflebiitin riskin (ks. kohta 4.2).

Ekstravasaatio. Epirubisiinihydrokloridin ekstravasaatio laskimoon pistämisen aikana saattaa aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudosaivourioita (rakkulointi, vaikea selluliitti) ja nekroosin. Jos epirubisiinihydrokloridin laskimoon annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen infuusio on lopetettava heti. Antrasykliinien ekstravasaation haittavaikutus voidaan estää tai sitä voidaan lieventää käyttämällä välittömästi tiettyä hoitoa, esim. deksratsoksaania (ks. ohjeet kyseisten valmisteiden käyttöohjeista). Potilaan kipua voidaan lievittää jäädyttämällä aluetta ja pitämällä sitä viileänä käyttämällä hyaluronihappoa ja DMSO:ta. Potilasta on seurattava tarkoin 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 satunnaisesti raportoitu tromboflebiittia ja tromboembolisia ilmiöitä, mukaan lukien keuhkoemboliaa (johtanut joissakin tapauksissa kuolemaan).

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

Immunosuppressiiviset vaikutukset / lisääntynyt infektioherkkyys. Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto potilaalle, jonka immuunipuolustus on heikentynyt kemoterapeuttisten aineiden (mukaan lukien epirubisiinihydrokloridin) annon vuoksi, saattaa aiheuttaa vakavan tai kuolemaan johtavan infektion (ks. kohta 4.5). Elävien rokotteiden antoa epirubisiinia 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. Perheelisäystä suunnittelevaa potilasta tulisi kehottaa hakeutumaan hoidon päätyttyä perinnöllisyysneuvontaan, silloin kun neuvonta on tarpeen ja sitä on saatavilla.

Muita antoreittejä koskevat lisävaroitukset ja varotoimet

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

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

Apuaineet, jotka lääkärin tulisi tietää:

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 käytetään pääasiassa yhdessä muiden sytotoksisten lääkkeiden kanssa. Potilaalla voi ilmetä additiivista toksisuutta, erityisesti luuytimeen/vereen ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia (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 saattavat vaikuttaa epirubisiinihydrokloridin metaboliaan, farmakokinetikkaan, hoitotehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinejä, mukaan lukien epirubisiinihydrokloridia, saa antaa yhdessä muiden kardiotoksisten lääkkeiden kanssa vain, jos potilaan sydämen toimintaa seurataan tarkoin. Kardiotoksisuuden riski voi olla suurentunut myös potilaalla, jolle aloitetaan antrasykliinihoito muiden kardiotoksisten lääkkeiden, erityisesti pitkän puoliintumisajan omaavien lääkeaineiden (kuten trastutsumabin), käytön lopettamisen jälkeen. Trastutsumabin puoliintumisaika on noin 28-38 päivää, ja trastutsumabi voi säilyä verenkierrossa 27 viikkoa. Siksi antrasykliinipohjaista hoitoa tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisesta. Jos antrasykliinejä kuitenkin käytetään tätä ennen, suositellaan sydämen toiminnan tiivistä seuranta.

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 sen anto tulisi keskeyttää epirubisiinihydrokloridihoidon ajaksi.

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

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

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

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

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

Samanaikainen α -2b-interferonin anto saattaa sekä lyhentää eliminaation terminaalista puoliintumisaikaa että pienentää epirubisiinihydrokloridin kokonaispuhdistumaa.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

(Ks. kohta 5.3)

Hedelmällisyys

Epirubisiinihydrokloridi voi aiheuttaa ihmisen siittiöissä kromosomivaurioita. Koska epirubisiinihydrokloridihoito saattaa aiheuttaa korjaantumaton hedelmättömyyttä, epirubisiinihydrokloridihoitoa saavan miehen on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä ja haettava tarpeen mukaan neuvontaa siemennesteen talteenotosta, jos tällaista neuvontaa on saatavilla.

Epirubisiinihydrokloridi saattaa aiheuttaa amenorreaa tai ennenaikaisen menopaussin premenopausaaliselle naiselle.

Raskaus

Eläinkokeiden tiedot viittaavat siihen, että epirubisiinihydrokloridin anto raskaana olevalle naiselle saattaa vaurioittaa sikiötä. Jos epirubisiinihydrokloridia käytetään raskausaikana tai jos potilas tulee tämän lääkkeen käytön aikana raskaaksi, potilaalle 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 rintaruokituille imeväiselle, imetys on lopetettava ennen tämän lääkkeen käyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hoidon vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole erityisiä haittavaikutuksia koskevia raportteja.

4.8 Haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1,000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10,000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio, konjunktiviitti		Sepsis*, keuhkokuume*			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Akuutti myeloinen leukemia, Akuutti lymfaattinen leukemia			
Veri ja imukudos	Anemia, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, kuumeinen					

	neutropenia					
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitus		Ruokahaluttomuus, nestehukka*		Hyperurikemia*		
Silmät	Keratiitti					
Sydän		Kammiotakykardia, AV-katkos, haarakatkos Bradykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta				
Verisuonisto	Kuumat aallot, flebiitti*	Verenvuoto*, punastuminen*	Embolia, valtimoembolia*, tromboembolia*			Sokki*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia*			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti, limakalvotulehdus, ripuli	Mahalaukun kipu*, Mahalaukun eroosio*, Mahalaukun haavaumat*	Maha-suolikanavan verenvuoto*			Vatsakipu, suun limakalvojen hyperpigmentaatio*
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia, paikallinen toksisuus	Ihottuma/kutina, kynsien pigmentaatio*, ihon muutokset, ihon hyperpigmentaatio*	Urtikaria*, eryteema*			Valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Kromaturia*†					
Sukupuolielimet ja rinnat	Amennorea					

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	Limakalvotul ehdus, huonovointisuus, kuume*	Vilunväreet*	Voimattomuus			
Tutkimukset	Epänormaalit transaminaasi arvot	Ejektiofraktion pieneneminen				
Vammat ja myrkytykset	Kemiallinen kystiitti*§					Recall-ilmio*Δ

* 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)

Anto virtsarakkoon:

Vain pieni määrä vaikuttavasta aineesta imeytyy uudelleen virtsarakkoon annon jälkeen, lääkkeeseen liittyvät vaikeat systeemiset haittavaikutukset sekä allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Yleisesti raportoituja ovat paikallisreaktiot, kuten poltteluntunne ja virtsaamisen tihentyminen (pollakisuria). Satunnaista bakteerilaista tai kemiallista kystiittiä on raportoitu (ks. kohta 4.4). Nämä haittavaikutukset ovat useimmiten korjaantuvia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www- sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Hoito

Oireenmukainen: Epirubisiinia ei voida poistaa dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antrasykliinit ja niihin liittyvät aineet
ATC-koodi: L01D B03

Epirubisiinihydrokloridin toimintamekanismi liittyy sen kykyyn sitoutua DNA:han. Soluviljelytutkimukset ovat osoittaneet nopeaa solupenetraatiota, sijaintia tumassa sekä nukleiinihapposynteesin ja mittoosin inhibitiota. Epirubisiinihydrokloridin on todettu olevan aktiivinen monissa eri kokeellisissa kasvainmalleissa, mukaan lukien L1210 ja P388 leukemiat, sarkoomat SA180 (kiinteät ja askitesmuodot), B16 melanooma, maitorauhaskarsinooma, Lewis-keuhkokarsinooma ja koolonkarsinooma 38. Sen on todettu myös osoittavan aktiviteettia ihmisen kasvaimia vastaan, jotka on transplantoitu immuunikatohiiriin (melanooma, maitorauhas-, eturauhas- ja munasarjakarsinomat).

5.2 Farmakokineetiikka

Potilailla, joiden munuais- ja maksatoiminta on normaali, plasmatasot noudattavat lääkkeen 60-150 mg/m² suuruisen annoksen laskimoon injisoinnin jälkeen kolmoiseksponentiaalisesti laskevaa kaavaa, jossa ensimmäinen vaihe on erittäin nopea ja viimeinen vaihe hidas, ja keskimääräinen puoliintumisaika noin 40 tuntia. Nämä annokset ovat farmakokineettisen lineaarisuuden rajojen sisällä sekä plasman poistumisarvojen että metabolisen poistumisreitien osalta. Pääasialliset tunnistetut metaboliitit ovat epirubisinoli (13-OH epirubisiini) ja epirubisiinihydrokloridin ja epirubisinolin glukuronidit.

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

Epirubisiinihydrokloridi poistuu pääasiassa maksan kautta. Korkea plasmapuhdistuman arvo (0,9 l/m) osoittaa, että tämä 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 siedettävyystutkimus osoitti, että epirubisiinihydrokloridin ekstravasaatio aiheuttaa kudoksen nekroosia.

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 Kestoaika

Myyntipakkauksessa olevan valmisteiden kestoajat:

2 vuotta.

Kestoaika 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, kestoajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kestoaika injektionesteen laimentamisen jälkeen:

Epirubisiinihydrokloridi 2 mg/ml -injektioneste voidaan laimentaa aseptisissä olosuhteissa 5-prosenttisellä glukosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridilla ja annostella laskimoinfuusiona. Mikrobiologisesti 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 jäätä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

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

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

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Injektio- tai infuusioneste luosta 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. Riittävää huolellisuutta ja varotoimia on noudatettava sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamiseen ja/tai laimentamiseen käytettyjen tarvikkeiden (ruiskut, neulat jne.) hävittämisessä. Kaikki käyttämätön tuote ja jättemateriaali on hävitettävä paikallisten säädösten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 23539

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.08.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.01.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.05.2019