

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epirubicin medac 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 2 mg epirubisiinihydrokloridia.

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

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

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, punainen liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epirubisiinia käytetään useiden eri neoplastisten tilojen hoitoon mukaan lukien seuraavat:

- rintasyöpä
- pitkälle edennyt munasarjasyöpä
- mahasyöpä
- pienisolainen keuhkasyöpä

Virtsarakkoon annosteltuna epirubisiinin on todettu olevan hyödyksi seuraavien sairauksien hoidossa:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kardiotoksisuuden välttämiseksi kumulatiivista annosta 900–1 000 mg/m² epirubisiinihydrokloridia ei tulisi ylittää (ks. kohta 4.4).

Tavanomainen annostus

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

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

Korkea annos

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

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

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

Rintasyöpä

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

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

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

Syöpäindikaatio	Epirubisiinihydrokloridiannos (mg/m ²) ^a	
	Monoterapia	Yhdistelmähoito
Pitkälle edennyt munasarjasyöpä	60–90	50–100
Mahasyöpä	60–90	50
Pienisoluinen keuhkosityöpä	120	120
Virtsarakkosityöpä	Virtsarakkoon annosteltuna 50 mg / 50 ml tai 80 mg / 50 ml (in situ -karsinooma) Profylaksi: 50 mg / 50 ml viikoittain 4 viikon ajan, sitten kuukausittain 11 kuukauden ajan	

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

Yhdistelmähoito

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Epirubisiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Annostus

Epirubisiini annetaan ainoastaan laskimoon tai virtsarakkoon.

Annostelu laskimoon

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

Intravesikaalinen annostelu

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

Pinnallisen virtsarakkosyövän hoitoon suositellaan seuraavaa hoitosuunnitelmaa alla annettua laimennustaulukkoa käyttäen:

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

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

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

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

Rakkoinstillaatioiden laimennustaulukko

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

Imetys (ks. kohta 4.6)

Laskimoon

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

- aikaisempi hoito epirubisiinin ja/tai muiden antrasykliinien ja antraseenidionien kumulatiivisilla maksimiannoksilla (ks. kohta 4.4)
- potilaat, joilla on akuutti systeeminen infektio
- epästabiili angina pectoris
- myokardiopatia
- akuutti tulehduksellinen sydänsairaus
- vaikea suun ja/tai maha-suolikanavan limakalvojen tulehdus

Virtsarakkoon

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

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

Vaikka hoito suurilla epirubisiinihydrokloridiannoksilla (esim. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ 3–4 viikon välein) aiheuttaa yleensä samanlaisia haittavaikutuksia kuin hoito normaaleilla annoksilla ($< 90 \text{ mg/m}^2$ 3–4 viikon välein), neutropenian ja stomatiitin/mukosiitin vaikeusaste saattaa olla pahempi. Hoito suurilla epirubisiinihydrokloridiannoksilla vaatii erityisen tarkkaa seurantaakin vakavan myelosuppression aiheuttamien kliinisten komplikaatioiden varalta.

Sydämen toiminta

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

Varhaiset (eli akuutit) vaikutukset

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

Myöhäiset (eli viivästyneet) vaikutukset

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

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

Sydämen toiminnan tarkkailu

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

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

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

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

Viimeksi mainittuihin liittyy iäkkäillä suurentunut riski.

Sydämen toimintaa on tarkkailtava erittäin huolellisesti potilailla, jotka saavat suuria kumulatiivisia annoksia, sekä potilailla, joilla on riskitekijöitä. Epirubisiiniin liittyvää kardiotoksisuutta voi kuitenkin esiintyä myös alhaisemmilla kumulatiivisilla annoksilla sydämen riskitekijöistä riippumatta. On todennäköistä, että epirubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on additiivista.

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

Kardiotoksisuus käytettäessä yhdessä trastutsumabin kanssa

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

Tällä hetkellä trastutsumabia ja antrasykliineitä, esimerkiksi epirubisiinia, ei pidä käyttää yhdessä paitsi hyvin valvotuissa olosuhteissa kliinisessä tutkimuksessa, jossa sydämen toimintaa seurataan. Potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on myös sydäntoksisuuden riski

trastutsumabihoidon aikana; tämä riski on kuitenkin pienempi kuin käytettäessä trastutsumabia ja antrasykliineitä samanaikaisesti.

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

Hematologinen toksisuus

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

Sekundaarinen leukemia

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksan toiminta

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

Munuaisten toiminta

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

Vaikutukset injektiokohtaan

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

Ekstravasaatio

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

Muut

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Immuunivastetta heikentävät vaikutukset /lisääntynyt alttius infektioille

Eläviä viruksia sisältävän rokotteen antamista potilaille, joilla on kemoterapialääkkeiden (mukaan lukien epirubisiinin) aiheuttamaa immunovajavuutta, on vältettävä, sillä se voi johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin infektioihin (ks. kohta 4.5). Tämä koskee myös 6 kuukauden ajanjaksoa kemoterapian lopettamisen jälkeen. Tapettuja tai heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita saa antaa epirubisiinia saaville potilaille. Hoitovaste näille rokotteille saattaa kuitenkin olla alentunut. Kontaktia poliorokotteen äskettäin saaneiden henkilöiden kanssa on vältettävä.

Lisääntymisjärjestelmä

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

Natrium

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

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

Lisävaroitukset ja muita antoreittejä koskevat varotoimet

Rakonsisäinen reitti

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

Jos potilaalla esiintyy virtsan takaisinvirtausta rakosta munuaisaltaaseen (vesikoureteraalista reflukia), munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Rokottamista elävillä rokotteilla tulee välttää epirubisiinia saavilla potilailla. Tämä koskee myös 6 kuukauden ajanjaksoa kemoterapian lopettamisen jälkeen. Inaktivoituja rokotteita voidaan käyttää mutta vaste tällaisiin rokotteisiin saattaa olla heikentynyt. Epirubisiinihoidon aikana potilaiden on myös vältettävä kontaktia poliorokotteen äskettäin saaneiden henkilöiden kanssa.

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

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

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

Verapamiili (rasemaatti) voi muuttaa epirubisiinin farmakokinetiikkaa. Deksverapamiili (R-enantiomeeri) voi mahdollisesti lisätä sen luuytimen toimintaa estäviä vaikutuksia.

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

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

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

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

Virtsahapon erittymistä viivästyttävät lääkevalmisteet (esim. sulfonamidit, tietyt diureetit) voivat lisätä hyperurikemiaa samanaikaisessa käytössä epirubisiinin kanssa.

Epirubisiini sitoutuu hepariiniin, mikä saattaa johtaa saostumiseen ja heikentää molempien lääkeaineiden tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja epirubisiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Kuten useimmilla syöpälääkevalmisteilla, epirubisiinilla on todettu olevan mutageenisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Tiedot eläinkokeista viittaavat siihen, että epirubisiini saattaa vaikuttaa haitallisesti sikiöön, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle.

Raskaus

Naisille on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvista vaaroista ja perinnöllisyysneuvontaa on harkittava, mikäli potilas tulee raskaaksi epirubisiinihoidon aikana. Syövän kemoterapiassa epirubisiinia ei tulisi käyttää raskaana oleville tai hedelmällisessä iässä oleville naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos siitä koituvat edut äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit sikiölle.

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

Imetys

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

Epirubicin medac on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Naisia on kehoitettava olemaan imettämättä vähintään 7 vuorokauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Epirubisiinin teratogeenisuudesta tai haitallisesta vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole varmaa näyttöä. Epirubisiini voi saada aikaan kromosomivaurioita ihmisen spermasoluissa.

Epirubisiinihoitoa saavia miespotilaita on kehoitettava kääntymään asiantuntijan puoleen sperman

säilömiseksi ennen hoitoa, sillä epirubisiinihoito saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä. Sekä epirubisiinihoitoa saaville miehille että naisille on kerrottava jälkeläisiin ja lisääntymiseen kohdistuvien haittavaikutusten vaarasta.

Epirubisiini voi aiheuttaa kuukautisten poisjäännin tai ennenaikaiset vaihdevuodet premenopausaalisilla naisilla.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että heidän on vältettävä raskaaksi tulemistä hoidon aikana ja että tehokasta ehkäisyä on käytettävä vähintään 7 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Epirubisiinihoitoa saaville miehille on kerrottava, että tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Epirubisiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole arvioitu systemaattisesti.

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

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

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

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio, sidekalvotulehdus	Bakteerin aiheuttama kystiitti ^s	Sepsis*, keuhkokuume*			Septinen sokki, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Akuutti lymfaattinen leukemia, akuutti myeloinen leukemia (ks. kohta 4.4)			
Veri ja imukudos	Myelosuppressio (leukopenia, granulositytopenia ja neutropenia, anemia ja kuumeinen neutropenia, trombositopenia)					

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio*, mukaan lukien ihottuma, kutina, kuume ja vilunväreet, virtsarakkoon annostusta seuraavat allergiset reaktiot, yliherkkyys		Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun menetys, nestehukka*		Hyperurikemia* (ks. kohta 4.4)		
Hermosto				Huimaus		Päänsärky
Silmät	Keratiitti					
Sydän		Kammiotakykardia, AV-blokki, haarakatos, bradykardia (ks. kohta 4.4), kongestiivinen sydänsairaus (CHF), (hengenahdistus; edeema, maksan suurentuminen, askites, keuhkoedema, pleuraalinen effuusio, lisälyönnit)		Kardiotoksisuus (esim. EKG-muutokset, rytmihäiriöt, kardiomyopatia)		
Verisuonisto	Kuumat aallot, flebiitti*	Verenvuoto*, punoitus*	Embolia, valtimoveritulppa*, tromboflebiitti*			Sokki*, fleboskleroosi, tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia*			Myelosuppression aiheuttama hypoksia

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Ruoansulatuselimestö	Mukosiitti, stomatiitti, oksentelu, ripuli, pahoinvointi, mikä voi johtaa ruokahalun menetykseen ja vatsakipuun	Ruokatorvitu lehdus, maha-suolikanavan kipu*, vatsakipu, maha-suolikanavan eroosio*, mahasuolikanavan verenvuoto*, maha-suolikanavan haavauma*, suun limakalvojen eroosi, suukipu, limakalvojen kirvely				Suuontelon värjäytyminen*
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia, ihon toksisuus	Ihottuma, kutina, kynsien hyperpigmentaatio*, ihosairaudet, ihon hyperpigmentaatio*, paikallinen kudoksen toksisuus	Urtikaria*, eryteema*			Valoherkkyys*
Munuaiset ja virtsatiet	Kromaturia* (virtsan punertava väri 1–2 päivän ajaksi hoidon jälkeen)	Dysuria [§] , hematuria [§] , pollakisuria [§]				
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea			Atsoospermia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus, kuume*	Vilunväreet*, infuusiokohdan punoitus	Astenia			Paikallinen kipu, laskimonviereinen injektio voi aiheuttaa pehmytkudosnekroosia
Tutkimukset	Transaminaasi arvojen muutokset	Oireeton vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen				

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Vammat ja myrkytykset	Kemiallista kystiittiä, johon voi liittyä verenvuoto, on havaittu virtsarakkoon annostelun jälkeen (ks. kohta 4.4)					Säteilylle altistuneen ihon yliherkkyys (myöhäisreaktio iholle aiheutuneen säteilyn seurauksena)

[§] Virtsarakkoon annon jälkeen

* Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Veri ja imukudos

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Mukosiitti voi esiintyä 5–10 päivää hoidon aloittamisesta ja tähän kuuluu normaalisti stomatiitti kivuliaiden eroosioiden kanssa, ulseraatio ja verenvuoto, pääasiassa kielen sivulla ja kielen alapuolisessa limakalvossa. Paikallista kipua ja kudoskuoliota (vahingossa laskimon viereen tapahtuneen injektion jälkeen) voi esiintyä.

Rakonsisäinen annostelu

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Epirubisiinin akuutti yliannostus aiheuttaa vakavan myelosuppression (10–14 päivän sisällä; pääasiallisesti leukopeniaa ja trombosytopeniaa) ruoansulatuselimistön toksisia vaikutuksia (pääasiallisesti mukosiittia) ja akuutteja sydänkomplikaatioita (24 tunnin sisällä). Latenttia sydämen vajaatoimintaa on havaittu antrasykliinien yhteydessä usean kuukauden tai vuoden jälkeen hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

Hoito

Mikäli myrkytysoireita ilmaantuu epirubisiinin anto on lopetettava välittömästi ja oireenmukainen hoito aloitettava. Sydänoireiden tapauksessa on konsultoitava kardiologia. Voimakkaan myelosuppression tapauksessa on harkittava puuttuvien veren komponenttien korvaamista ja potilaan siirtämistä steriliin huoneeseen. Epirubisiinia ei voi poistaa tehokkaasti dialyysin avulla *in vivo*. Erityistä vastalääkettä ei tunneta. Potilaita on seurattava huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Epirubisiini on sytotoksinen aktiivinen antibiootti ja kuuluu antrasykliiniryhmään.

Vaikutusmekanismi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Noin 9–10 prosenttia annoksesta erittyy virtsaan 48 tunnissa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Rotilla ja hiirillä tehty paikallista siedettävyyttä koskeva tutkimus osoitti, että epirubisiinin ekstrasvasaatio aiheuttaa kud oskuolion.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Lääkevalmisteiden fysikaalista yhteensopimattomuutta hepariinin kanssa on raportoitu.

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

6.3 Kestoaika

2,5 vuotta

Käytössä:

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevat ohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6

22880 Wedel
Saksa
Puh: +49 4103 8006-0
Faksi: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22818

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.06.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.01.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Epirubicin medac 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 2 mg epirubicinhydroklorid.

En 5 ml / 10 ml / 25 ml / 50 ml / 100 ml injektionsflaska innehåller 10 mg / 20 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg epirubicinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, röd lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epirubicin används för behandling av en rad neoplastiska sjukdomar inklusive:

- Bröstcancer
- Avancerad ovarialcancer
- Magsäckscancer
- Småcellig lungcancer

Vid administrering intravesikalt har epirubicin visat sig var fördelaktigt för behandling av:

- Papillärt övergångsepitelkarcinom i urinblåsan
- Cancer *in situ* i urinblåsan
- Intravesikal profylax för att förhindra recidiv av ytligt karcinom i urinblåsan efter transuretral resektion

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att undvika kardiotoxicitet ska en total kumulativ dos på 900–1 000 mg/m² epirubicinhydroklorid inte överskridas (se avsnitt 4.4).

Konventionell dos

När epirubicinhydroklorid används som monoterapi är rekommenderad dos till vuxna 60–90 mg/m² kroppsytta. Epirubicinhydroklorid ska injiceras intravenöst under 3–5 minuter. Dosen ska upprepas med 21 dagars intervall, beroende på patientens hematologiska status och benmärgsfunktion.

Om tecken på toxicitet, inklusive svår neutropeni/neutropen feber och trombocytopeni uppkommer (vilka kunde kvarstå ännu dag 21), kan det vara nödvändigt att modifiera dosen eller att skjuta upp efterföljande dos.

Hög dos

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 kan epirubicin ges som en intravenös bolusdos under 3–5 minuter eller som en infusion i upp till 30 minuter.

Bröstcancer

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

Lägre doser (60–75 mg/m² vid konventionell behandling och 105–120 mg/m² vid högdosbehandling) rekommenderas till patienter med nedsatt benmärgsfunktion till följd av tidigare kemoterapi eller strålbehandling, ålder eller neoplastisk benmärgsinfiltration. Den totala dosen per behandlingscykel kan delas upp och ges under 2–3 dagar i följd.

Följande doser av epirubicinhydroklorid används vanligtvis vid monoterapi och vid kombinationskemoterapi för behandling av andra tumörer enligt nedan:

Cancerindikation	Epirubicinhydrokloriddos (mg/m ²) ^a	
	Monoterapi	Kombinationsterapi
Avancerad ovarialcancer	60–90	50–100
Magsäckscancer	60–90	50
SCLC	120	120
Blåscancer	Intravesikal administrering av 50 mg/50 ml eller 80 mg/50 ml (cancer <i>in situ</i>) Profylax: 50 mg/50 ml per vecka under 4 veckor och därefter varje månad under 11 månader	

^a Doser ges i allmänhet dag 1 eller dag 1, 2 och 3 med 21 dagars intervall

Kombinationsterapi

Om epirubicinhydroklorid används i kombination med andra cytotoxiska läkemedel ska dosen reduceras i enlighet med detta. Vanliga doser visas i tabellen ovan.

Nedsatt leverfunktion

Epirubicin elimineras i huvudsak via levern och gallvägarna. Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras baserat på bilirubinkoncentrationen i serum enligt följande:

<u>Bilirubin i serum</u>	<u>ASAT</u>	<u>Dosreduktion</u>
1,4–3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4-faldigt över övre referensvärdet	75 %

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.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för epirubicin för barn har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Epirubicin är avsett för endast intravenös eller intravesikal användning.

Intravenös administrering

Epirubicin bör administreras via en slang som är kopplad till en fritt flödande intravenös infusion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) efter kontroll att kanylen är korrekt placerad i venen. Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasation (se avsnitt 4.4). Vid extravasation ska administreringen upphöra omedelbart.

Intravesikal administrering

Epirubicin kan administreras intravesikalt för behandling av yttlig blåscancer och cancer *in situ*. Det ska inte ges intravesikalt för behandling av invasiva tumörer som penetrerat blåsväggen. Systemisk behandling eller kirurgi är lämpligare i dessa situationer (se avsnitt 4.3). Epirubicin har med framgång även använts intravesikalt som profylax efter transuretral resektion av yttliga tumörer för att förebygga återfall.

För behandling av yttlig blåscancer rekommenderas följande regim, se spädningstabellen nedan:

Instillation av 50 mg/50 ml (spädd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller vatten för injektionsvätskor) 1 gång i veckan under 8 veckor.

Om lokal toxicitet uppkommer: Reduktion av dosen till 30 mg/50 ml rekommenderas.

Cancer *in situ*: Upp till 80 mg/50 ml (beroende på patientens individuella tolerans).

Vid profylax: Administrering av 50 mg/50 ml 1 gång i veckan under 4 veckor följt av instillationer med samma dos 1 gång i månaden under 11 månader.

Spädningstabell för instillationslösningar i urinblåsan

Epirubicinhydrokloriddos som behövs	Volymen av epirubicinhydrokloridinjektionsvätska med styrkan 2 mg/ml	Volymen av spädningsvätska för injektionsvätska eller av 0,9 % steril koksaltlösning	Total volym för instillation 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 hållas kvar i urinblåsan i 1–2 timmar. För att undvika icke-önskvärd spädning med urin bör patienten instrueras att inte inta någon vätska under 12 timmar före instillation. Under instillationen bör patienten vändas emellanåt och instrueras att tömma urinblåsan då instillationstiden är slut.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra antracykliner eller antracendioner.

Amning (se avsnitt 4.6).

Intravenös användning

- ihållande myelosuppression
- allvarligt nedsatt leverfunktion
- allvarlig hjärtmuskelinsufficiens
- färsk hjärtinfarkt
- svåra arytmier

- tidigare behandlingar med maximala kumulativa doser av epirubicin och/eller andra antracykliner eller antracendioner (se avsnitt 4.4)
- akuta systemiska infektioner
- instabil angina pectoris
- kardiomyopati
- akuta inflammatoriska hjärtsjukdomar
- allvarlig inflammation i slemhinnorna i munnen och/eller mag-tarmkanalen

Intravesikal användning

- urinvägsinfektioner
- invasiva tumörer som penetrerar blåsväggen
- katetriseringsproblem
- inflammation i urinblåsan
- hematuri
- sammandragen urinblåsa
- stor residualurinvolym

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Epirubicin ska administreras endast under överinseende av behörig läkare med erfarenhet av användning av cytotoxiska läkemedel.

Patienterna ska ha återhämtat sig från akut toxicitet (såsom stomatit, mukosit, neutropeni, trombocytopeni och generaliserade infektioner) efter tidigare cytotoxisk behandling innan behandling med epirubicin påbörjas.

Trots att behandling med höga doser av epirubicinhydroklorid (t.ex. ≥ 90 mg/m² var 3:e till 4:e vecka) orsakar biverkningar som i allmänhet liknar dem som ses vid standarddoser (< 90 mg/m² var 3:e till 4:e vecka), kan svårighetsgraderna av neutropeni och stomatit/mukosit vara förhöjda. Behandling med höga doser av epirubicinhydroklorid kräver särskild vaksamhet vad gäller eventuella kliniska komplikationer på grund av grav myelosuppression.

Hjärtfunktion

Kardiotoxicitet är en risk som förenas med antracyklinbehandling och som kan manifesteras genom tidiga (d.v.s. akuta) eller sena (d.v.s. fördröjda) händelser.

Tidiga (d.v.s. akuta) händelser

Tidig kardiotoxicitet av epirubicin består i huvudsak av sinustakykardi och/eller avvikande elektrokardiogram (EKG), såsom icke-specifika ST-T-förändringar. Takyarytmier, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner, ventrikulär takykardi och bradykardi samt atrioventrikulärt block och grenblock har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte senare utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, är sällan av klinisk betydelse och är vanligtvis övergående och reversibla och ingen orsak att avbryta behandlingen med epirubicin.

Sena (d.v.s. fördröjda) händelser

Fördröjd kardiotoxicitet utvecklas vanligtvis sent under behandlingen med epirubicin eller inom 2 till 3 månader efter avslutad behandling, men senare händelser (flera månader eller år efter avslutad behandling) har också rapporterats. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänster kammars ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) och/eller som tecken eller symtom på kongestiv hjärtsvikt, såsom dyspné, lungödem, ödem i lågt belägna kroppsdelar, hjärtförstoring och leverförstoring, oliguri, ascites, pleuravätskeutgjutning och galopptrytm. Livshotande kongestiv hjärtsvikt är den allvarligaste formen av antracyklininducerad kardiomyopati och utgör den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet. Risken för kongestiv hjärtsvikt ökar snabbt med kumulativa totaldoser av epirubicinhydroklorid som överstiger 900 mg/m²; denna kumulativa dos får överskridas endast med särskild försiktighet (se avsnitt 5.1).

Övervakning av hjärtfunktionen

Hjärtfunktionen måste bedömas innan patienten får behandling med epirubicin och kontrolleras under hela behandlingen för att minska risken för kraftigt nedsatt hjärtfunktion.

Risken kan reduceras genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att omedelbart avbryta behandlingen med epirubicin vid första tecken på nedsatt hjärtfunktion. Bland de lämpliga kvantitativa metoderna för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (utvärdering av LVEF) finns MUGA (multi-gated radionuclide angiography) eller ekokardiografi. En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen MUGA eller ekokardiografi rekommenderas före behandlingen (vid baslinjen), särskilt för patienter som har ökad risk för hjärttoxicitet. Upprepade MUGA- eller ekokardiografiundersökningar ska utföras för att fastställa LVEF, särskilt vid högre kumulativa antracyklindoser. Den teknik som används för bedömning ska vara densamma under hela uppföljningen.

Med tanke på risken för kardiomyopati får en kumulativ dos på 900 mg/m² epirubicinhydroklorid överskridas endast med särskild försiktighet.

Kardiomyopati inducerad av antracykliner förknippas med bestående reduktion av QRS-vågen, förlängning av det systoliska intervallet (PEP) utöver normalvärdet och minskad ejektionsfraktion (LVEF). EKG-förändringar kan vara ett tecken på antracyklininducerad kardiomyopati, men EKG är inte en sensitiv eller specifik metod för uppföljning av antracyklinrelaterad kardiotoxicitet.

Risikfaktorerna för kardiotoxicitet inkluderar aktiv eller latent kardiovaskulär sjukdom, tidigare eller samtidig strålbehandling mot mediastinum / det perikardiella området, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracendioner, samtidig användning av andra läkemedel som hämmar hjärtkontraktiliteten eller kardiotoxiska läkemedel (t.ex. trastuzumab) (se avsnitt 4.5). Risken ökar hos äldre.

Övervakningen av hjärtfunktionen måste vara mycket strikt hos patienter som får höga kumulativa doser och hos dem som har riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av epirubicin kan emellertid uppkomma vid lägre kumulativa doser oavsett om kardiella riskfaktorer föreligger eller inte. Toxiciteten för epirubicin och andra antracykliner eller antracendioner torde vara additiv.

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

Kardiotoxicitet i kombination med trastuzumab

Hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II-IV) har observerats hos patienter som fått behandling med trastuzumab ensamt eller i kombination med antracykliner, såsom epirubicin.

Hjärtsvikten kan vara måttlig eller svår och har associerats med dödsfall.

Trastuzumab och antracykliner, såsom epirubicin, bör för närvarande inte användas i kombination, förutom inom ramen för välkontrollerade kliniska prövningar med hjärtkontroll. Patienter som tidigare fått antracykliner löper också risk för kardiotoxicitet då de behandlas med trastuzumab, även om risken är lägre än vid samtidig användning av trastuzumab och antracykliner.

Den rapporterade halveringstiden för trastuzumab varierar. Substansen kan kvarstå i cirkulationen i upp till 7 månader efter administration. Läkare ska, om möjligt, därför undvika antracyklinbaserad behandling i upp till 7 månader efter utsättning av trastuzumab. Om antracykliner används före denna tidpunkt rekommenderas noggrann kontroll av hjärtfunktionen.

Om symptomgivande hjärtsvikt utvecklas under behandling med trastuzumab efter behandling med epirubicin, bör hjärtsvikten behandlas med vanliga läkemedel för detta ändamål.

Hematologisk toxicitet

Liksom andra cytotoxiska preparat kan epirubicin orsaka myelosuppression. Patientens hematologiska profiler ska bedömas före och under varje epirubicinbehandlingscykel, detta ska inkludera differentialräkning av vita blodkroppar. Den hematologiska toxiciteten av epirubicin manifesterar sig i huvudsak som en dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni) och är den vanligaste akuta dosbegränsande toxiciteten. Leukopeni och neutropeni är mest uttalade vid högdosbehandling, och når i de flesta fallen nadirvärdet 10 till 14 dagar efter administrering av läkemedlet. Detta är vanligtvis övergående och leukocyttallet/neutrofilalet återgår oftast till det normala senast dag 21. Trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Kliniska konsekvenser av svår myelosuppression inkluderar feber, infektioner, sepsis/septikemi, septisk chock, blödning, vävnadshypoxi eller dödsfall.

Sekundär leukemi

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

Gastrointestinala

Epirubicin framkallar kräkningar. Mukosit/stomatit uppkommer vanligtvis tidigt efter administrering av läkemedlet och kan, om mukositen/stomatiten är svår, utvecklas på några dagar till slemhinnesårnader. De flesta patienter återhämtar sig från denna biverkning senast under den tredje behandlingsveckan.

Leverfunktion

Epirubicin elimineras i huvudsak via levern och gallvägarna. Nivåerna av totalt bilirubin i serum och ASAT ska utvärderas före och under behandlingen med epirubicin. Patienter med förhöjda värden för bilirubin eller ASAT kan uppleva långsammare clearance av läkemedlet med en ökning av den totala toxiciteten som följd. Lägre doser rekommenderas till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska inte ges epirubicin (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion

Serumkreatinin ska bedömas före och under behandling. Dosjustering krävs hos patienter med serumkreatinin > 5 mg/dl (se avsnitt 4.2).

Effekter vid injektionsstället

Förtjockning av blodkärlsväggen (fleboskleros) kan uppkomma av en injektion i ett litet kärl eller av upprepade injektioner i samma ven. Risken för flebit/tromboflebit vid injektionsstället minskar om de rekommenderade administreringsanvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

Extravasation

Extravasation av epirubicin under intravenös injektion kan ge lokal smärta, svåra vävnadslesioner (blåsor, svår cellulit) och nekros. Om tecken eller symtom på extravasation uppkommer under intravenös administrering av epirubicin, ska läkemedelsinfusionen omedelbart avbrytas. Extravasation av antracykliner kan förhindras eller minskas genom att genast använda en specifik behandling, t.ex. dexrazoxan (se vederbörande produktinformation). Patientens smärta kan mildras genom att kyla ner området och hålla det nerkylt och genom användning av hyaluronsyra och DMSO. Patienten bör kontrolleras noga under den efterföljande perioden, eftersom nekros kan uppkomma flera veckor senare. Om extravasation uppkommer, bör plastikkirurg konsulteras med tanke på eventuell excision.

Övrigt

Liksom med andra cytotoxiska preparat har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska händelser, inklusive lungemboli (i några fall med dödlig utgång), rapporterats i samband med användning av epirubicin.

Tumörlyssyndrom

Epirubicin kan ge upphov till läkemedelsinducerad hyperurikemi som en följd av den omfattande purinkatabolismen som åtföljer snabb lys av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom). Koncentrationerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet bör utvärderas efter initial behandling. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minska de eventuella komplikationerna av tumörlyssyndrom.

Immunsuppressiva effekter/ökad känslighet för infektioner

Vaccination med levande vaccin av patienter som är immunsupprimerade av kemoterapeutiska preparat inklusive epirubicin ska undvikas, eftersom det kan resultera i dödliga infektioner (se avsnitt 4.5). Detta gäller även i 6 månader efter det att kemoterapin har avslutats. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan administreras till patienter som får epirubicin, men svaret på sådana vacciner kan vara försvagat. Kontakt med personer som nyligen vaccinerats mot polio bör undvikas.

Reproduktionssystem

Epirubicin kan orsaka genotoxicitet. Män och kvinnor som behandlas med epirubicin bör använda effektiva preventivmedel. Patienter som önskar få barn efter avslutad behandling bör rådask att söka genetisk rådgivning om detta är lämpligt och om rådgivning är tillgänglig (se avsnitt 4.6).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 0,154 mmol (eller 3,54 mg) natrium per ml injektionsvätska, lösning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost. De olika förpackningsstorlekarna av Epirubicin medac innehåller följande mängder natrium:

- 5 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- 10 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 35,42 mg natrium, motsvarande 1,77 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 25 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 88,55 mg natrium, motsvarande 4,43 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 50 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 177,1 mg natrium, motsvarande 8,86 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).
- 100 ml injektionsflaska: Denna förpackningsstorlek innehåller 354,21 mg natrium, motsvarande 17,71 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Ytterligare varningar och försiktighet för andra administreringsvägar

Intravesikal administrering

Administrering av epirubicin kan framkalla symtom på kemisk cystit (såsom dysuri, polyuri, nykturi, stranguri, hematuri, obehag från blåsan, nekros av blåsväggen) och sammandragning av urinblåsan. Speciell uppmärksamhet krävs vid katetriseringsproblem (t.ex. vid uretraobstruktion på grund av massiva intravesikala tumörer).

Vid urinreflux från blåsan in i njurbäckenet (vesikoureteral reflux) måste njurfunktionen kontrolleras regelbundet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Epirubicin används huvudsakligen i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. Additiv toxicitet kan uppkomma, som särskilt riktar sig mot benmärgseffekter/hematologiska effekter samt gastrointestinala effekter (se avsnitt 4.4).

Den potentiella risken för kardiotoxicitet kan öka hos patienter som samtidigt fått kardiotoxiska preparat (t.ex. 5-fluorouracil, cyklofosfamid, cisplatin, taxaner) eller samtidig (eller tidigare) strålbehandling mot det mediastinala området. Användning av epirubicin i kombinationskemoterapi med andra potentiellt kardiotoxiska läkemedel och samtidig användning av andra kardioaktiva föreningar (t.ex. kalciumkanalblockerare) förutsätter kontroll av hjärtfunktionen under hela behandlingen.

Epirubicin metaboliseras i hög grad via levern. Förändringar av leverfunktionen inducerade av samtidiga behandlingar kan påverka metabolism, farmakokinetik, terapeutisk effekt och/eller toxicitet hos epirubicin (se avsnitt 4.4).

Antracykliner, inklusive epirubicin, bör inte administreras i kombination med andra kardiotoxiska preparat, såvida inte patientens hjärtfunktion kontrolleras noga. Patienter som får antracykliner efter avslutad behandling med andra kardiotoxiska preparat, särskilt sådana som har lång halveringstid såsom trastuzumab, kan också ha en ökad risk för kardiotoxicitet. Den rapporterade halveringstiden för trastuzumab varierar. Substansen kan kvarstå i cirkulationen i upp till 7 månader. Läkare ska, om möjligt, undvika antracyklinbaserad behandling i upp till 7 månader efter utsättning av trastuzumab. Om antracykliner används före denna tidpunkt rekommenderas noggrann kontroll av hjärtfunktionen.

Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får epirubicin. Detta gäller även i 6 månader efter det att kemoterapin har avslutats. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan administreras, men svaret på sådana vacciner kan vara försvagat. Under behandling med epirubicin bör patienter även undvika kontakt med personer som nyligen vaccinerats mot polio.

Cimetidin ökade AUC för epirubicin med 50 % och ska avslutas under behandling med epirubicin.

Om paklitaxel administreras före epirubicin, kan läkemedelskoncentrationen i plasmat av oförändrat epirubicin och dess metaboliter öka, de senare är dock varken toxiska eller aktiva. Samtidig administrering av paklitaxel eller docetaxel påverkade inte farmakokinetiken för epirubicin när epirubicin administrerades före taxanen. Kombinationen kan användas om man gör en förskjuten administrering mellan de två preparaten. Infusion av epirubicin och paklitaxel bör ske med minst 24 timmars intervall mellan de 2 preparaten.

En studie har visat att docetaxel kan öka koncentrationen i plasmat av epirubicinmetaboliter när docetaxel administrerats omedelbart efter epirubicin.

Verapamil (racemat) kan förändra farmakokinetiken för epirubicin. Dexverapamil (R-enantiomer) kan eventuellt öka dess benmärgshämmande effekter.

Kinin kan öka den initiala distributionen av epirubicin från blodet till vävnaderna och påverka de röda blodkropparnas fördelning av epirubicin.

Samtidig behandling med interferon α_{2b} kan leda till reduktion av såväl halveringstid som den totala clearance för epirubicin.

Risken för en tydlig störning av hematopoesen måste beaktas hos patienter som tidigare behandlats med läkemedel som påverkar benmärgen (t.ex. cytostatika, sulfonamid, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrinderivat, antiretrovirala läkemedel).

Ökad myelosuppression kan uppkomma hos patienter som får kombinationsbehandling med antracyklin och dexrazoxan.

Läkemedel som fördröjer utsöndring av urinsyra (t.ex. sulfonamider, vissa diuretika) kan leda till ökad hyperurikemi när epirubicin används samtidigt.

Epirubicin binds till heparin; utfällning och effektförlust för båda dessa substanser kan förekomma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av epirubicin av gravida kvinnor. Liksom de flesta andra cancermediciner har epirubicin uppvisat mutagena och karcinogena egenskaper hos djur (se avsnitt 5.3). Experimentella data från djurstudier tyder på att epirubicin kan orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor.

Graviditet

Användning av epirubicin ska undvikas under den 1:a trimestern. Tillgängliga humana data varken visar eller utesluter allvarliga medfödda missbildningar eller spontana aborter associerade med användning epirubicin under den 2:a och 3:e trimestern.

Kvinnor bör få fullständig information om den potentiella risken för fostret, och möjligheten till genetisk rådgivning ska övervägas om de blir gravida under behandling med epirubicin. Vid cancerkemoterapi ska epirubicin inte användas av gravida eller fertila kvinnor som kan bli gravida, om inte de eventuella fördelarna för modern överväger de eventuella riskerna för fostret. Det har kommit sporadiska rapporter om övergående ventrikulär hypokinesi hos fostret och/eller det nyfödda barnet, övergående förhöjning av hjärtenzymer och fosterdöd på grund av misstänkt antracyclininducerad kardiotoxicitet efter exponering för epirubicin *in utero* under den 2:a och/eller 3:e trimestern (se avsnitt 4.4). Fostret och/eller det nyfödda barnet måste övervakas för kardiotoxicitet och tester måste utföras i enlighet med gängse riktlinjer.

Amning

Epirubicin utsöndras i mjölken hos råttor. Det är okänt om epirubicin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel, inklusive andra antracykliner, utsöndras i bröstmjolk och på grund av risken för eventuella allvarliga biverkningar av epirubicin hos spädbarn som ammas, bör kvinnor sluta amma innan de tar detta läkemedel. Epirubicin medac är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Kvinnor ska rådas att inte amma under minst 7 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns ingen slutgiltig information om huruvida epirubicin har en negativ påverkan på human fertilitet eller om det har teratogena effekter. Epirubicin kan inducera kromosomskada i humana spermier. Manliga patienter som behandlas med epirubicin ska söka råda om konservering av spermier före behandling, då det finns en risk för infertilitet på grund av behandling med epirubicin. Både män och kvinnor som får epirubicin ska informeras om den eventuella risken för en biverkning hos barnet och effekter på reproduktion. Epirubicin kan orsaka amenorré eller menopaus i förtid hos premenopausala kvinnor.

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att graviditet måste undvikas under behandling och att effektiva preventivmedel måste användas under minst 7 månader efter den sista dosen. Män som behandlas med epirubicin ska informeras om att effektiva preventivmedel måste användas under behandling och under minst 4 månader efter den sista dosen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av epirubicin på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte utvärderats systematiskt.

Epirubicin kan leda till episoder av illamående och kräkningar, vilka tillfälligt kan leda till en nedsättning av förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar i tabellform

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

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

Organsystem klass	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)
Infektioner och infestationer	Infektion, konjunktivit	Bakteriell cystit ^s	Sepsis*, pneumoni*			Septisk chock, cellulit
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper)			Akut lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi (se avsnitt 4.4)			
Blodet och lymfsystemet	Myelo-suppression (leukopeni, granulocytopeni och neutropeni, anemi och febril neutropeni, trombocytopeni)					
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion* inklusive hudutslag, hudklåda, feber och frossa, allergiska reaktioner efter intravesikal administrering, överkänslighet		Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition		Nedsatt aptit, uttorkning*		Hyperurikemi* (se avsnitt 4.4)		
Centrala och perifera nervsystemet				Yrsel		Huvudvärk
Ögon	Keratit					
Hjärtat		Ventrikulär takykardi, AV-block, grenblock, bradykardi (se avsnitt 4.4), kongestiv hjärtsvikt		Kardio-toxicitet (t.ex. EKG-avvikelser, arytmier, kardio-myopati)		

		(dyspné, ödem, leverförstoring, ascites, lungödem, pleuravätskeutgjutningar, extrasystolier)				
Blodkärl	Blodvällningar, flebit*	Blödning*, rodnad*	Emboli, arteriell emboli*, tromboflebit*			Chock*, fleboskleros, tromboemboli
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinium			Lungemboli*			Hypoxi som en följd av myelosuppression
Magtarmkanalen	Mukosit, stomatit, kräkningar, diarré, illamående, som kan leda till nedsatt aptit och buksmärta	Esofagit, Gastrointestinal smärta*, buksmärta, gastrointestinal erosion*, Gastrointestinal blödning*, gastrointestinal sårnad*, erosion av munslemhinnan, smärta i munnen, brännande känsla i munslemhinnan				Buckal pigmentering*
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, hudtoxicitet	Hudutslag, hudklåda, nagelpigmentering*, hudsjukdomar, hudpigmentering*, lokal vävnadstoxicitet	Urtikaria*, Erytem*			Fotosensitivitet*
Njurar och urinvägar	Kromaturi* (röd missfärgning av urinen under 1 till 2 dagar efter administrering)	Dysuri [§] , hematuri [§] , pollakisuri [§]				
Reproduktionsorgan och	Amenorré			Azoospermi		

bröstkörtel						
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sjukdomskänsla, feber*	Frossa*, erytem vid infusionsstället	Asteni			Lokal smärta, paravenös injektion kan orsaka mjukvävnadsnekros
Undersökning	Förändringar av transaminasnivåer	Asymtomatiska minskningar av vänster kammaresejektionsfraktion (LVEF)				
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kemisk cystit, ibland blödande, har observerats efter intravesikal administrering (se avsnitt 4.4)					Överkänslighet i bestrålad hud (stråldermatit)

§Efter intravesikal administrering

*Biverkning identifierad efter godkännandet för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper):

Sekundär akut myeloisk leukemi med eller utan preleukemisk fas hos patienter behandlade med epirubicin i kombination med antineoplastiska preparat som skadar DNA.

Dessa leukemier har en kortvarig latens (1–3 år).

Blodet och lymfsystemet

Höga doser av epirubicin har administrerats på ett säkert sätt till ett stort antal obehandlade patienter med olika solida tumörer och har orsakat biverkningar som inte skiljer sig från dem som ses vid konventionella doser, med undantag för reversibel svår neutropeni (< 500 neutrofiler/mm³ under < 7 dagar) som förekom hos majoriteten av patienterna. Endast ett fåtal patienter krävde sjukhusinläggning och stödbehandling för svåra infektionskomplikationer vid höga doser.

Hud och subkutan vävnad

Alopeci, vanligtvis reversibel, uppkommer hos 60–90 % av de behandlade patienterna. Det åtföljs av avsaknad av skäggväxt hos män.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mukosit kan uppkomma 5-10 dagar efter påbörjad behandling och omfattar vanligtvis stomatit med områden med smärtsamma erosioner, ulceration och blödning, i huvudsak längs tungans sida och den sublinguala slemhinnan.

Lokal smärta och vävnadsnekros (efter oavsiktlig paravenös injektion) kan uppkomma.

Intravesikal administrering

Eftersom endast en liten mängd av den aktiva substansen reabsorberas efter intravesikal instillation är svåra systemiska biverkningar samt allergiska reaktioner sällsynta. Brännande känsla och frekvent urinering (pollakisuri) är lokala reaktioner som har rapporterats som vanliga. Enstaka fall av bakteriell eller kemisk cystit har rapporterats (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar är i de flesta fall 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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Akut överdosering med epirubicin resulterar i svår myelosuppression (inom 10-14 dagar, i huvudsak leukopeni, och trombocytopeni), gastrointestinala toxiska effekter (i huvudsak mukositis) och akuta hjärtkomplikationer (inom 24 timmar). Latent hjärtsvikt har observerats vid behandling med antracykliner mellan flera månader och upp till år efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Behandling

Om förgiftningssymtom uppkommer ska administreringen av epirubicin stoppas omedelbart och symtomatisk behandling sättas in. En kardiolog bör konsulteras om hjärtat är involverat. I fall av uttalad myelosuppression bör det övervägas att ersätta de saknade blodkomponenterna och överföra patienten till ett sterilt rum. Epirubicin kan inte dialyseras effektivt *in vivo*. Någon specifik antidot är inte känd. Patienter måste övervakas noga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Epirubicin är ett cytotoxiskt aktivt antibiotikum i gruppen antracykliner.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för epirubicin är relaterad till dess förmåga att binda till DNA. Cellodlingsstudier har visat snabb cellpenetrering, lokalisering i kärnan och hämning av nukleinsyrasyntes och mitos. Epirubicin har visat sig vara aktivt mot ett brett spektrum av experimentella tumörer, inklusive L1210- och P388-leukemier, sarkom SA 180 (solida och ascitiska former), B16-melanom, bröstcancer, Lewis lungkarcinom och colonkarcinom 38. Det har också visat sig vara aktivt mot humana tumörer transplanterade till atymiska nakna möss (melanom, bröst-, lung-, prostata- och äggstockscancer).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid farmakokinetiska studier på patienter med cancer *in situ* i urinblåsan är plasmanivån av epirubicin efter intravesikal instillation vanligtvis låg (< 10 ng/ml). Någon signifikant systemisk resorption kan därför inte antas. Hos patienter med lesioner i urinblåsans slemhinna (t.ex. tumör, cystit, operationer) kan en högre resorptionsfrekvens förväntas.

Distribution

Hos patienter med normal lever- och njurfunktion föreligger efter intravenös tillförsel av 60-150 mg/m² läkemedel ett triexponentiellt minskningsmönster med en mycket snabb första fas och en långsam terminal fas med en genomsnittlig halveringstid på cirka 40 timmar. Dessa doser är inom gränserna för farmakokinetisk linjäritet både när det gäller plasmaclearancevärden och metabolism. Epirubicin elimineras i huvudsak via levern. Höga plasmaclearancevärden (0,9 l/min) indikerar att den långsamma elimineringen beror på omfattande vävnadsdistribution.

Metabolism

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

4'-O-glukuroniseringen skiljer epirubicin från doxorubicin och kan vara orsak till den snabbare elimineringen av epirubicin och dess reducerade toxicitet. Plasmanivåerna av huvudmetaboliten, 13-OH-derivat (epirubicinol) är konstant lägre och är praktiskt taget parallella med den oförändrade aktiva substansen.

Eliminering

Utsöndring via gallan utgör den huvudsakligen elimineringsvägen, cirka 40 % av den administrerade dosen återfinns i gallan inom 72 timmar. Den aktiva substansen passerar inte blod-hjärnbarriären. Urinutsöndring står för cirka 9–10 % av den administrerade dosen inom 48 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Mellan 60 och 120 mg/m² finns en omfattande linjär farmakokinetik, 150 mg/m² är i marginalen för doslinjäriteten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter upprepade dosering av epirubicin var de huvudsakliga målorganen hos råtta, kanin och hund det hemolymfopoetiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen. Epirubicin var dessutom kardiotoxiskt hos råtta, kanin och hund.

Epirubicin, liksom andra antracykliner, var mutagent, genotoxiskt, embryotoxiskt och karcinogent hos råtta. Embryotoxicitet sågs hos råtta vid kliniskt relevanta doser.

Inga missbildningar sågs hos råtta och kanin, men, liksom andra antracykliner och cytotoxiskt aktiva substanser, måste epirubicin betraktas som potentiellt teratogent.

En lokal toleransstudie på råtta och mus visade att extravasation av epirubicin orsakade vävnadsnekros.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justerings)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Långvarig kontakt mellan läkemedlet och lösning med alkaliskt pH-värde (inklusive natriumbikarbonatlösningar) ska undvikas, då detta leder till hydrolys (nedbrytning) av den aktiva substansen. Endast de spädningsmedel som anges i avsnitt 6.3 ska användas.

Fysisk inkompatibilitet för läkemedlet med heparin har rapporterats.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2,5 år

Vid användning

Epirubicin medac kan spädas ytterligare, under aseptiska förhållanden, i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning och administreras som intravenös infusion. Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats i 48 timmar vid 25 °C i mörker. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten emellertid användas omedelbart. Om medlet inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstider och -förhållanden före användning. Dessa bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med fluoropolymerbelagda klorobutylgrummiproppar innehållande 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml eller 100 ml lösning av epirubicinhydroklorid 2 mg/ml.
Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Epirubicin medac kan spädas ytterligare i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning och administreras som intravenös infusion. Information om stabilitet för infusionslösningar finns i avsnitt 6.3.

Injektionsvätskan, lösning innehåller inga konserveringsmedel och ej använd del av injektionsflaskan ska kasseras omedelbart i enlighet med lokala krav.

Riktlinjer för säker hantering och kassering av antineoplastiska medel

1. Om en infusionslösning ska beredas ska detta göras av utbildad personal under aseptiska förhållanden.
2. Beredning av en infusionslösning ska utföras i ett därför särskilt avsett aseptiskt område.
3. Adekvat skyddsklädsel, engångshandskar, skyddsglasögon, rock och munskydd ska användas.
4. Försiktighet måste iaktas för att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Vid ögonkontakt ska man spola med stora mängder vatten och/eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning och kontakta läkare.
5. Vid hudkontakt ska det berörda området noggrant tvättas med tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Skada dock inte huden genom att använda skrubborste. Tvätta alltid händerna när handskarna har tagits av.
6. Spill och läckage ska behandlas med utspädd natriumhypokloritlösning (1 % tillgängligt klor), helst genom blötläggning, och därefter vatten. Allt rengöringsmaterial ska kasseras enligt nedanstående anvisningar.
7. Gravid personal får inte hantera den cytotoxiska beredningen.
8. Adekvat försiktighet och noggrannhet ska iaktas vid kassering av föremål (sprutor, nålar mm) som använts för att bereda och/eller späda cytotoxiska läkemedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras i enlighet med gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22818

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNAND

Datum för det första godkännandet: 10.06.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 19.01.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.06.2023