VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FARMORUBICIN 50 mg jauhe injektioliuosta/liuosta varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg epirubisiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe injektioliuosta/liuosta varten, virtsarakkoon

Oranssinpunainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä, ei-pienisoluinen ja pienisoluinen keuhkosyöpä, paksusuolen syöpä, peräsuolen syöpä, munasarjasyöpä, pehmytkudossarkoomat, pään ja kaulan alueen syövät, mahasyöpä, haimasyöpä, non-Hodgkin-lymfooma, virtsarakon syöpä ja eturauhassyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Farmorubicin-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta solunsalpaajahoidosta, tai hoito on aloitettava yhteistyössä tällaisen lääkärin kanssa.

Laskimonsisäinen annostus

Farmorubicin-valmisteella ei ole vaikutusta suun kautta annettuna. Sitä ei saa antaa myöskään lihaksensisäisesti eikä intratekaalisesti. Lääke on suosituksen mukaan infusoitava mieluiten laskimokanyyliin, johon annetaan samanaikaisesti 9 mg/ml natriumkloridia tai 50 mg/ml glukoosia. Infuusion on kestettävä 3–20 minuuttia ekstravasaatioriskin minimoimiseksi ja suonen riittävän huuhtelun varmistamiseksi lääkkeen annon jälkeen. Ekstravasaatio voi aiheuttaa vaikean kudosvaurion, jopa kuolion.

Laskimonsisäisessä annostelussa kokonaisannoksen 900 mg/m^2 (kehon pinta-ala) saa ylittää vain suurta varovaisuutta noudattaen, koska sitä suuremmat annokset suurentavat kardiomyopatian riskiä huomattavasti.

Tavanomainen aloitusannostus

Tavanomainen aloitusannostus aikuisille on monoterapiassa 60–120 mg/m^2 Farmorubicin-valmistetta laskimoon. Kun epirubisiinihydrokloridia käytetään kainaloiden imusolmukepositiivisten rintasyöpäpotilaiden liitännäishoidossa, suositeltava aloitusannos on 100–120 mg/m^2. Hoitojakson kokonaisannos annetaan joko kerta-annoksena laskimoon tai jaettuna 2–3 perättäiselle päivälle 3–4 viikon välein. Farmorubicin-valmistetta voidaan antaa myös 15–25 mg/m^2 viikossa.

Jos epirubisiinihydrokloridia käytetään yhdessä muiden sellaisten solunsalpaajien kanssa, joilla voi olla samanlaisia toksisuuksia, hoitojakson suositusannosta on pienennettävä tarpeen mukaan. Annosta on pienennettävä myös silloin, jos luuytimen toiminta on heikentynyt.

Suuret aloitusannokset

Epirubisiinihydrokloridihoito voidaan aloittaa suurella annoksella rintasyövässä ja keuhkosyövässä. Monoterapiassa aikuisille suositeltu suuri aloitusannos (enintään 135 mg/m^2/hoitojakso) on annettava joko 1. päivänä tai jaettuna 1., 2. ja 3. päivänä 3–4 viikon välein.
Yhdistelmähoidossa suositeltu suuri aloitusannos (enintään 120 mg/m^2/hoitojakso) on annettava 1. päivänä 3–4 viikon välein.

Annosmuutokset

Heikentynyt munuaisten toiminta
Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ei voida antaa tarkkoja annossuosituksia, koska saatavilla olevat tiedot eivät ole riittäviä. Aloitusannoksen pienentämistä on kuitenkin harkittava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (plasman kreatiniini > 440 mikromol/l).

Heikentynyt maksan toiminta
Farmorubicin-annosta on pienennettävä seuraavasti:

	Suositusannos
Seerumin bilirubiini 20–50 mikromol/l tai ASAT 2–4 x normaali yläraja-arvo	50 % suositellusta aloitusannoksesta
Seerumin bilirubiini > 50 mikromol/l tai ASAT > 4 x normaali yläraja-arvo	25 % suositellusta aloitusannoksesta

Epirubisiinihydrokloridin käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu.

Muut erityisryhmät
Aloitusannostuksen pienentämistä tai hoitovälin pidentämistä suositellaan, jos potilas on saanut aiemmin raskasta solunsalpaajahoitoa tai hänellä on neoplastinen infiltraatio luuytimessä (ks. myös kohta 4.4).
Iäkkäille potilaille on käytetty tavanomaisia aloitusannoksia ja hoito-ohjelmia.

Virtsarakonsisäinen annostus (pinnallinen virtsarakkosyöpä)

Potilaan on pidättäydyttävä nauttimasta nesteitä 12 tunnin ajan ennen lääkkeen antoa, jotta virtsa ei pääse laimentamaan lääkettä. Ennen antoa Farmorubicin-liuos on laimennettava 25–50 ml:lla 9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä. Epirubisiinihydrokloridiliuos annostellaan virtsarakkoon katetrin kautta ja sen annetaan vaikuttaa 1 tunnin ajan. Tänä aikana potilaan lantion asentoa on vaihdeltava niin, että liuos pääsee vaikuttamaan virtsarakon limakalvoon mahdollisimman laajalti. Kun instillaatio on päättynyt, potilasta on kehotettava virtsaamaan.

Kerta-annostus

Suositusannos on 80–100 mg heti virtsarakkokasvaimen resektion jälkeen.

4–8 viikon aloitushoito, jonka jälkeen anto kerran kuukaudessa

Suositusannostus on 50 mg (25–50 ml:ssa 9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä) kerran viikossa 8 viikon ajan niin, että anto aloitetaan 2–7 päivän kuluttua virtsarakkokasvaimen resektion jälkeen. Jos potilaalla ilmenee paikallista toksisuutta (kemiallinen kystiitti), annos on pienennettävä 30 mg:aan. Potilaalle voidaan antaa myös 50 mg kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen 50 mg kerran kuukaudessa 11 kuukauden ajan.

Potilaalle on kerrottava, että Farmorubicin saattaa värjätä virtsan punaiseksi annostelua seuraavien 1–2 päivän ajaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille antrasykliineille tai antrasykliinijohdoksille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys.

Laskimonsisäinen annostus
- pitkäkestoinen luuydinsuppressio
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- äskettäin sairastettu sydäninfarkti
- vaikeat rytmihäiriöt
- aiempi hoito epirubisiinihydrokloridilla ja/tai muilla antrasykliineillä tai antrasykliinijohdoksilla, kun kyseisen lääkeaineen kumulatiivinen enimmäisannos on saavutettu (ks. kohta 4.4)
- akuutit systeemiset infektiot
- epästabiili angina pectoris
- sydänlihassairaus.

Virtsarakonsisäinen annostus
- virtsatieinfektiot
- virtsarakon inflammatoriset tilat
- hematuria
- invasiiviset, virtsarakon läpäisevät tuumorit
- katetrointiongelmat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä
Farmorubicin-hoitoa saa antaa vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

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

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

Sydän
Sydäntoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmetä hoidon alussa (akuutti toksisuus) tai

myöhemmin (viivästynyt toksisuus).

Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat
Epirubisiinin akuutti sydäntoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiana ja/tai EKG-poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion ennenaikaista supistelua ja kammioperäistä takykardiaa, bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoi viivästyneen sydäntoksisuuden kehittymistä, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä eikä epirubisiinihoitoa yleensä tarvitse keskeyttää niiden vuoksi.

Viivästyneet sydäntapahtumat
Epirubisiinin viivästynyt sydäntoksisuus ilmenee yleensä vasta hoidon myöhäisvaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Tätä myöhäisempiäkin (useita kuukausia/vuosia hoidon päättymisestä) tapahtumia on ilmoitettu. Viivästynyt kardiomyopatia ilmenee vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina (esim. hengenahdistus, keuhkoedeema, säärten turvotus, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytmi). Antrasykliinihoidon aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto on henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, joka on antrasykliinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski suurenee voimakkaasti sen jälkeen, kun epirubisiinihydrokloridin kumulatiivinen kokonaisannos ylittää 900 mg/m^2. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jos tämä kumulatiivinen annostaso on ylitettävä (ks. kohta 5.1).

Sydämen toiminta on tutkittava ennen epirubisiinihoidon aloittamista. Sydämen toimintaa on seurattava koko hoidon ajan, jotta voidaan minimoida vaikean sydämen toiminnan heikkenemisen riski. Riskiä voidaan pienentää seuraamalla säännöllisesti hoidon aikana vasemman kammion ejektiofraktiota ja lopettamalla epirubisiinihoito heti, jos merkkejä sydämen toiminnan heikkenemisestä ilmenee. Sydämen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktion) toistuvaan tutkimiseen sopiva kvantitatiivinen menetelmä on MUGA (multi-gated radionuclide angiography, sydämen pumppaustoiminnan gammakuvaus tasapainotekniikalla) tai kaikukardiografia (ultraäänikardiografia, UKG). Hoitoa aloitettaessa suositellaan sydämen toiminnan arviointia EKG:llä sekä joko MUGAlla tai UKG:llä, erityisesti silloin, jos potilaalla on suurentuneen sydäntoksisuuden riskitekijöitä. Vasemman kammion ejektiofraktio on määritettävä MUGAlla tai UKG:llä säännöllisesti erityisesti silloin, jos potilaan saama kumulatiivinen antrasykliiniannos on suuri. Arviointi on tehtävä aina samalla tutkimusmenetelmällä.

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

Sydäntoksisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai lepotilassa oleva sydän- ja verisuonisairaus, aikaisempi tai samanaikainen sädehoito välikarsinan/sydänpussin alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antrasykliinijohdoksilla sekä samanaikainen hoito muilla sydämen supistumiskykyä heikentävillä lääkkeillä tai sydäntoksisilla lääkeaineilla, kuten trastutsumabilla (ks. kohta 4.5). Riski on suurempi iäkkäillä potilailla.

Pelkkää trastutsumabia tai sen ja antrasykliinien (esim. epirubisiinin) yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoimintaa [NYHA-luokka II-IV], joka voi olla kohtalaista tai vaikeaa. Se on liitetty myös kuolemantapauksiin. Trastutsumabia ja antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) ei pidä käyttää samanaikaisena hoitona lukuun ottamatta hyvin kontrolloitua kliinistä koeasetelmaa, joka sisältää sydänseurannan. Myös aikaisemmin antrasykliinejä saaneilla potilailla on sydäntoksisuuden riski trastutsumabihoidon aikana, vaikka riski on pienempi kuin trastutsumabin ja antrasykliinien samanaikaisen käytön aikana.

Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika on noin 28–38 vuorokautta ja lääkeainetta voi olla

verenkierrossa jopa 27 viikkoa hoidon lopettamisesta. Niillä potilailla, jotka saavat antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) lopetettuaan trastutsumabin käytön, voi olla lisääntynyt sydäntoksisuuden riski. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

Jos epirubisiinihoitoa seuraavan trastutsumabihoidon aikana kehittyy oireista sydämen vajaatoimintaa, se on hoidettava tavanomaisella lääkityksellä.

Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tarkoin, jos potilaan saama kumulatiivinen annos on suuri tai hänellä on riskitekijöitä. Epirubisiinin aiheuttamaa sydäntoksisuutta voi kuitenkin ilmetä jo pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Epirubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antrasykliinijohdosten aiheuttama toksisuus on todennäköisesti additiivista.

Veri
Muiden solunsalpaajien tavoin epirubisiini voi aiheuttaa luuydinsuppressiota. Ennen jokaista epirubisiinihoitojaksoa ja sen aikana on määritettävä verenkuva, mukaan lukien leukosyyttien erittelylaskenta. Epirubisiinin hematologinen toksisuus ilmenee pääasiassa annoksesta riippuvaisena, korjaantuvana leukopeniana ja/tai granulosytopeniana (neutropenia); ne ovat epirubisiinin yleisimmät annosta rajoittavat akuutit toksisuudet. Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vaikea-asteisempia suuriannoksisessa hoidossa: solumäärät ovat useimmissa tapauksissa pienimmillään lääkkeen antoa seuraavien 10. ja 14. päivän välillä. Leukosyytti- ja neutrofiilimäärien pieneneminen on kuitenkin yleensä ohimenevää, ja arvot normalisoituvat useimmiten 21 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Myös trombosytopeniaa ja anemiaa voi ilmetä. Vaikean luuydinsuppression kliinisiä seurauksia ovat kuume, infektio, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudosten hypoksia ja kuolema.

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

Maha-suolikanava
Epirubisiini aiheuttaa oksentelua. Lääkkeen annon jälkeen ilmenee yleensä pian limakalvotulehdus/suutulehdus, joka voi vaikea-asteisena edetä parissa päivässä limakalvojen haavaumiksi. Tämä haittavaikutus häviää useimmilta potilailta kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

Maksa
Epirubisiini metaboloituu pääasiassa maksassa. Seerumin kokonaisbilirubiini- ja ASAT-arvot on määritettävä ennen epirubisiinihoidon aloittamista ja sen aikana. Jos bilirubiini- tai ASAT-arvo on suurentunut, epirubisiinin puhdistuma voi pienentyä ja kokonaistoksisuus lisääntyä. Tällaisten potilaiden annoksen pienentämistä suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Epirubisiinia ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaiset
Seerumin kreatiniiniarvo on määritettävä sekä ennen hoitoa että sen aikana. Annostusta on muutettava, jos seerumin kreatiniiniarvo on > 440 mikromol/l (ks. kohta 4.2).

Infuusiokohta
Lääkkeen infusointi pieneen suoneen tai toistuvasti samaan suoneen voi aiheuttaa laskimoskleroosia.

Flebiitin/tromboflebiitin riski infuusiokohdassa voidaan minimoida noudattamalla lääkkeen antoa koskevia suosituksia (ks. kohta 4.2).

Ekstravasaatio
Epirubisiinin joutuminen suonen ulkopuolelle laskimoinfuusion aikana voi aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudosvaurioita (vesikkelimuodostusta, vaikeaa selluliittia) ja kuolion. Jos epirubisiinin laskimonsisäisen annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen anto on lopetettava heti. Antrasykliinien ekstravasaatiosta aiheutuvia haittavaikutuksia voidaan estää tai vähentää välittömästi annettavalla spesifisellä hoidolla, esim. deksratsoksaanilla (ks. tarkemmat tiedot kyseisestä valmisteyhteenvedosta). Kipua voidaan lievittää jäähdyttämällä kyseistä ihoaluetta, käyttämällä hyauluronihappoa tai dimetyylisulfoksidia (DMSO). Potilasta on tarkkailtava huolellisesti infuusion jälkeen, sillä kuolio voi kehittyä vasta viikkojen kuluttua annostelusta. Jos epirubisiinia joutuu suonen ulkopuolelle, ekstravasaatioalue on ehkä poistettava pikaisesti. Kirurgia on konsultoitava heti mahdollisen toimenpiteen tarpeesta.

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

Tuumorilyysioireyhtymä
Epirubisiini voi aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaamaan neoplastisten solujen nopeaan hajoamiseen liittyy voimakas uriinikatabolia (tuumorilyysioireyhtymä). Potilaalta on aloitushoidon jälkeen määritettävä veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniiniarvot. Tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita voidaan minimoida nestehoidolla, virtsan alkalinisaatiolla ja hyperurikemian estämiseksi annettavalla allopurinolilla.

Immunosuppressanttivaikutukset/lisääntynyt infektioherkkyys
Eläviä tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapia-aineiden, mukaan lukien epirubisiinin, käytön myötä, voi aiheuttaa vakavia tai jopa kuolemaan johtavia infektioita (ks. kohta 4.5). Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista on vältettävä, jos potilas saa epirubisiinihoitoa. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste voi olla heikentynyt.

Lisääntymisjärjestelmä
Epirubisiini voi olla genotoksinen. Epirubisiinihoitoa saavien miesten ja naisten on huolehdittava asianmukaisesta ehkäisystä. Jos potilas haluaa hankkia lapsia hoidon lopettamisen jälkeen, häntä on neuvottava hankkimaan geneettistä neuvontaa, jos sellaista on saatavilla.

Lisävaroitukset ja varotoimet koskien muita antoreittejä

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

Farmorubicin jauhe injektioliuosta/liuosta varten sisältää parahydroksibentsoaattia. Se voi aiheuttaa allergisia reaktioita (jotka saattavat ilmetä vasta hoidon jälkeen) ja harvinaisissa tapauksissa hengitysvaikeuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epirubisiinia käytetään pääasiassa yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Kun epirubisiinia käytetään osana yhdistelmäkemoterapiaa, additiivista toksisuutta voi ilmetä erityisesti

luuytimeen/vereen ja maha-suolikanavaan kohdistuvien vaikutusten suhteen (ks. kohta 4.4). Epirubisiinin samanaikainen käyttö sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat sydäntoksisia (esim. 5-fluorourasiili ja/tai syklofosfamidi) tai vaikuttavat sydämen toimintaan (esim. kalsiuminestäjät), edellyttää sydämen toiminnan tarkkaa seurantaa koko hoidon ajan.

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

Antrasykliinejä, mukaan lukien epirubisiinia, ei saa antaa yhdessä muiden sydäntoksisten lääkkeiden kanssa, ellei potilaan sydämen toimintaa seurata tarkoin (ks. kohta 4.4). Niillä potilailla, jotka saavat antrasykliinejä lopetettuaan muiden sydäntoksisten lääkkeiden (erityisesti pitkän puoliintumisajan omaavien lääkkeiden, kuten trastutsumabin) käytön, voi olla lisääntynyt sydäntoksisuuden riski. Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika on noin 28–38 vuorokautta ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikkoa hoidon lopettamisesta. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

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

Simetidiini suurentaa epirubisiinin AUC-arvoa 50 %. Simetidiinin anto on lopetettava epirubisiinihoidon ajaksi.

Ennen epirubisiinia annettu paklitakseli voi suurentaa muuttumattoman epirubisiinin ja sen metaboliittien pitoisuuksia plasmassa. Epirubisiinin metaboliitit eivät kuitenkaan ole toksisia eivätkä aktiivisia. Paklitakselin tai dosetakselin samanaikainen anto ei vaikuttanut epirubisiinin farmakokinetiikkaan silloin, kun epirubisiini annettiin ennen niitä.
Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, jos näitä kahta lääkeainetta annostellaan portaittain. Epirubisiini- ja paklitakseli-infuusioiden välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin väli.

Deksverapamiili voi muuttaa epirubisiinin farmakokinetiikkaa ja mahdollisesti lisätä sen luuydintä lamaavaa vaikutusta.

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

Kiniini voi aluksi nopeuttaa epirubisiinin jakautumista verestä kudoksiin ja se voi vaikuttaa epirubisiinin aiheuttamaan punasolujen hajoamiseen.

Samanaikainen interferoni-α2b:n anto voi pienentää sekä epirubisiinin terminaalista eliminaation puoliintumisaikaa että kokonaispuhdistumaa.

Merkittävän verenmuodostushäiriön mahdollisuus on otettava huomioon käytettäessä lääkkeitä (tai jos on aiemmin käytetty lääkkeitä), jotka vaikuttavat luuytimeen (esim. sytostaatit, sulfonamidit, kloramfenikoli, difenyylihydantoiini, amidopyridiinijohdokset, antiretroviraaliset lääkkeet).

Antrasykliinin ja deksratsoksaanin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla luuydinsuppressio voi lisääntyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyyden heikkeneminen
Epirubisiini voi vaurioittaa kromosomeja ihmisen siittiömuodostuksessa. Epirubisiinihoitoa saavien miesten on käytettävä luotettavia ehkäisymenetelmiä ja jos mahdollista, harkittava sperman

talteenottoa siltä varalta, että hoito aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

Epirubisiinihoitoa saavia potilaita on sukupuolesta riippumatta varoitettava mahdollisista hedelmällisyyteen kohdistuvista haitallisista vaikutuksista.

Epirubisiini voi aiheuttaa amenorreaa tai ennenaikaisen menopaussin premenopausaalisille naisille.

Raskaus
Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemista hoidon aikana ja käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää.

Eläintutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että epirubisiini voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Jos epirubisiinia käytetään raskaana olevalle naiselle tai potilas tulee raskaaksi epirubisiinihoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista vaaroista.

Valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Epirubisiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituvat haitat.

Imetys
Epirubisiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska monet lääkkeet (myös muut antrasykliinit) erittyvät äidinmaitoon ja koska epirubisiini voi aiheuttaa imetettävälle lapselle vakavia haittavaikutuksia, imetys on lopetettava ennen kuin tämän lääkevalmisteen käyttö aloitetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia epirubisiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Epirubisiinilla on tehty paljon kliinisiä tutkimuksia sekä tavanomaisilla että suurilla annoksilla ja eri indikaatioille. Kliinisissä tutkimuksissa todettuja vakavia lääkkeeseen liittyviä haittatapahtumia on lueteltu alla. Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on myös sisällytetty taulukkoon.

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleinen ≥1/10**	**Yleinen ≥1/100, <1/10**	**Melko harvinainen ≥1/1000, <1/100**	**Harvinainen ≥1/10000, <1/1000**	**Hyvin harvinainen <1/10000**	**Tuntematon**
Infektiot	Infektio, konjunktiviitti		Septinen sokki, sepsis, keuhkokuume			Selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Akuutti myelooinen leukemia, akuutti lymfaattinen leukemia			
Veri ja imukudos	Anemia, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, granulosytopenia, kuumeinen neutropenia					Hypoksia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio*		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu, kuivuminen		Hyperurikemia		
Silmät	Keratiitti					
Sydän		Ventrikulaarinen takykardia, eteis-kammiokatkos, haarakatkos, bradykardia, Sydäntoksisuus**, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta α				
Verisuonisto	Kuumat aallot, flebiitti	Verenvuoto, punoitus	Tromboflebiitti, embolia, valtimoembolia			Sokki, flebosklerooosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoembolia			
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti, oksentelu, limakalvojen tulehdus, ripuli, pahoinvointi	Ruokatorvitulehdus, ruoansulatuskanavan kipu, vatsakipu, ruoansulatuskanavan pinnallinen haavauma, ruoansulatuskanavan haava	Ruoansulatuskanavan verenvuoto			Suun limakalvojen pinnallinen haavauma, suun haavaumat, poltteleva tunne suun limakalvoissa, suun verenvuoto, bukkaalinen pigmentaatio, vatsavaivat
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, paikallinen toksisuus	Kutiava ihottuma, ihottuma, kutina, kynsien värimuutos, ihosairaus, ihon hyperpigmentaatio	Nokkosihottuma, eryteema			Valoyliherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Kromaturia***,	Dysuria	Hematuria			Pollakiuria§
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea		Azoospermia			Ennenaikaiset vaihdevuodet premenopausaalisilla naisilla
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Sairaudentunne, kuume	Infuusiopaikan eryteema, kipu, vilunväristykset	Astenia, pehmytkudoskuolio			
Hermosto		Heitehuimaus, päänsärky				Polttava tunne §
Psyykkiset häiriöt		Masennus	Sekavuustila			
Tutkimukset	Transaminaasien poikkeama	Pienentynyt ejektiofraktio				
Vammat ja myrkytykset	Kemiallinen kystiitti §					Sädehoitoihottuma Δ

Luuydinsuppressiosta johtuva

* Mukaan lukien ihottuma, kutina, kuume, vilunväreet

** Esim. EKG-poikkeavuudet, rytmihäiriöt, kardiomyopatia

*** Virtsan värjäytyminen punaiseksi annostelua seuraavien 1–2 päivän ajaksi

Vahingossa tapahtuneen laskimonviereisen injektion jälkeen

§ Intravesikaalisen annon jälkeen

Δ Sädehoidetun ihon yliherkkyys (radiation-recall)

α Hengenahdistus, edeema, hepatomegalia, askites, keuhkoedeema, pleuraeffuusio, galoppirytmi on mainittu tämän haittavaikutuksen yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

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

Hoito: Oireenmukainen. Epirubisiinia ei voida poistaa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytotoksiset antibiootit ja vastaavat aineet, ATC-koodi: L01DB03

Vaikka antrasykliinien tiedetään mahdollisesti vaikuttavan moniin eukaryoottisolujen biokemiallisiin ja biologisiin toimintoihin, epirubisiinin sytotoksisten ja/tai antiproliferatiivisten ominaisuuksien tarkkaa mekanismia ei ole täysin selvitetty. Soluviljelytutkimukset ovat osoittaneet, että epirubisiini penetroituu soluun nopeasti ja kulkeutuu pääasiassa tumaan. Epirubisiini saattaa muodostaa molekyylitasolla kompleksin DNA:n kanssa sitoutumalla DNA-kaksoiskierteen emäsparien väliin, jolloin nukleiinihappojen (DNA:n ja RNA:n) ja proteiinin synteesi estyy. Tällaisen kompleksin muodostuminen voi laukaista myös topoisomeraasi II:n katalysoiman DNA:n hajoamisen, mikä johtaa vakavaan DNA:n tertiäärirakenteen häiriöön. Epirubisiini voi doksorubisiinin tavoin osallistua hapetus-pelkistysreaktioihin, joissa muodostuu erittäin reaktiivisia ja toksisia vapaita radikaaleja. Epirubisiinin antiproliferatiivinen ja sytotoksinen vaikutus saattaa perustua osittain edellä mainittuihin mekanismeihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Epirubisiini ei imeydy maha-suolikanavasta. Koska se ärsyttää kudoksia voimakkaasti, se on annettava laskimonsisäisesti. Myös virtsarakonsisäinen antotapa on todettu käyttökelpoiseksi pinnallisessa virtsarakkosyövässä, koska epirubisiini imeytyy ja kulkeutuu virtsarakosta systeemiseen verenkiertoon erittäin vähäisessä määrin.

Jakautuminen
Laskimonsisäisesti annettu epirubisiini jakautuu nopeasti ja laajalti kudoksiin, kuten erittäin lyhyt jakautumisen puoliintumisaika ja vakaan tilan jakautumistilavuus (> 40 l/kg) osoittavat. Vaikka epirubisiinin jakautumistilavuus on suuri, se ei kuitenkaan läpäise veri-aivoestettä havaittavissa määrin. Epirubisiini sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, noin 77-prosenttisesti lääkepitoisuudesta riippumatta. Epirubisiini näyttäisi konsentroituvan punasoluihin; pitoisuudet kokoveressä ovat noin kaksinkertaiset verrattuna pitoisuuksiin plasmassa.

Biotransformaatio
Epirubisiini metaboloituu pääosin maksassa. Sen päämetaboliitit ovat epirubisinoli (13-hydroksi-epirubisiini), jolla on vähäinen antituumorivaikutus, ja epirubisiinin ja epirubisinolin glukuronidit. Epirubisinolin pitoisuus plasmassa on pienempi kuin metaboloitumattoman epirubisiinin. Epirubisiinin ja doksorubisiinin metabolia eroaa 4´-O-glukuronisaation osalta, mikä voi selittää epirubisiinin vähäisemmän toksisuuden.

Eliminaatio
Kun maksa ja munuaiset toimivat normaalisti, epirubisiinihydrokloridin pitoisuus plasmassa laskee eksponentiaalisesti laskimonsisäisen annostelun (60–150 mg/m^2) jälkeen. Terminaalivaihe on hidas, $T_{½\gamma}$ 30–40 tuntia. Annokset ovat lineaarisen farmakokinetiikan rajoissa. Epirubisinolin terminaalinen puoliintumisaika on sama kuin epirubisiinilla. Plasmapuhdistuma on 0,9–1,4 l/min. Epirubisiini eliminoituu pääosin maksan kautta: noin 38 % annoksesta kulkeutuu sappeen 24 tunnissa joko epirubisiinina (noin 19 %), epirubisinolina tai jonakin muuna metaboliittina. Samassa ajassa vain 9–12 % annoksesta erittyy virtsaan, myös epirubisiinina ja metaboliitteina. Kun annostelusta on kulunut 72 tuntia, luvut ovat noin 43 % sapessa ja 16 % virtsassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epirubisiinihydrokloridin LD_{50} on hiirillä 29,3 mg/kg, rotilla 14,2 mg/kg ja koirilla noin 2,0 mg/kg. Kerta-annoksen vaikutus kohdistuu pääasiassa hematopoieettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään ja etenkin koirilla maha-suolikanavaan. Toistuvan epirubisiiniannostelun aiheuttamia toksisia vaikutuksia on tutkittu rotilla, kaneilla ja koirilla, joilla toksisuus kohdistui pääasiassa hematopoieettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään, maha-suolikanavaan, munuaisiin, maksaan ja sukupuolielimiin.

Subakuuttia toksisuutta ja sydäntoksisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet epirubisiinin sydäntoksiseksi kaikilla tutkituilla eläinlajeilla.

Muiden antrasykliinien ja sytotoksisten lääkeaineiden tavoin myös epirubisiini on todettu karsinogeeniseksi rotilla. Epirubisiini on osoittautunut useimmissa *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä genotoksiseksi, toksiseksi sukupuolielimille ja alkiotoksiseksi rotilla. Rotilla ja kaneilla ei ole todettu epämuodostumia.

Epirubisiinia on muiden antrasykliinien ja sytotoksisten aineiden tavoin pidettävä mahdollisesti teratogeenisena. Rotilla ei havaittu mitään huomattavia vaikutuksia, kun epirubisiinihydrokloridia annettiin emoille 0,15 mg/kg/vrk ja niiden poikasille 0,50 mg/kg/vrk peri- ja postnataalivaiheessa. Epirubisiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

Hiiri- ja rottatutkimukset ovat osoittaneet, että epirubisiinin ekstravasaatio aiheuttaa kudoskuolion.

Eläinkokeiden mukaan epirubisiinilla on parempi terapeuttinen indeksi ja vähäisempi sydäntoksisuus ja systeeminen toksisuus kuin doksorubisiinilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Metyyliparahydroksibentsoaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Farmorubicin-valmistetta voidaan käyttää yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, mutta sen sekoittamista niiden kanssa samaan ruiskuun ei suositella. Epirubisiini ei saa olla pitkään kosketuksissa emäksisten liuosten kanssa, koska ne voivat aiheuttaa sen hydrolyysin. Farmorubicin-valmistetta ei saa sekoittaa hepariinin kanssa, koska se voi sakkautua tietyillä lääkeainepitoisuuksilla.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Valmis liuos säilyy 12 tuntia alle 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 x 50 mg.
Kirkas lasinen injektiopullo, jossa on kumikorkki ja repäisysuojus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laskimoon infusoitavan injektioliuoksen käyttöönvalmistus
Liuota Farmorubicin-jauhe injektionesteisiin käytettävään veteen tai natriumkloridi 9 mg/ml -injektionesteeseen. Huomaa, että injektiopullossa on alipaine. Voit minimoida käyttöönvalmistuksen aikana syntyvän kuplamuodostuksen työntämällä injektioneulan injektiopulloon varovasti. Ravista injektiopulloa nesteenlisäyksen jälkeen, kunnes jauhe on liuennut kokonaan.
Käytä epirubisiinihydrokloridiliuos 24 tunnin kuluessa injektiopullon kumisulkimen läpäisemisestä (ks. kohta 4.2).

Varotoimet
Seuraavia varotoimenpiteitä on noudatettava lääkkeen toksisuuden vuoksi:

- Henkilökunnan on saatava koulutusta lääkkeen oikeasta käsittelystä.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä Farmorubicin-valmistetta.
- Farmorubicin-valmistetta käsittelevän henkilön on käytettävä suojavaatetusta, kuten suojalaseja, -takkia ja -käsineitä sekä hengityssuojainta.
- Lääkkeen käsittelyyn on varattava erillinen työskentelytila (luokan II suojakaappi). Pöytätasot on suojattava kertakäyttöisellä, muovitetulla imukykyisellä paperilla.
- Kaikki työvälineet, jotka ovat olleet kosketuksissa Farmorubicin-valmisteen kanssa (myös suojakäsineet) on pantava erilliseen, riskijätteille tarkoitettuun roska-astiaan ja hävitettävä asianmukaisesti.
- Kädet on pestävä aina suojakäsineiden poistamisen jälkeen.

Roiskeet ja vuodot

- Roiskeet ja vuodot on huuhdeltava laimealla natriumhypokloriittiliuoksella ja sen jälkeen vedellä.
- Kaikki siivousvälineet on hävitettävä edellä selostetulla tavalla.
- Jos injektioliuosta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, saastunut alue on huuhdeltava heti perusteellisesti runsaalla vedellä, vedellä ja saippualla tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Ihon rikki hankautumista on varottava. Silmiä on huuhdeltava vähintään 15 minuuttia. Tämän jälkeen on hakeuduttava lääkäriin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9318

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.7.1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.12.2017