

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epirubicin Ebewe 2 mg/ml süste-/infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 2 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
5 ml viaal sisaldab 10 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
25 ml viaal sisaldab 50 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
50 ml viaal sisaldab 100 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
100 ml viaal sisaldab 200 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *epirubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 ml infusiooni- ja süstelahuse kontsentraati sisaldab 3,54 mg naatriumi.
Üks viaal 5 ml lahusega sisaldab 17,7 mg naatriumi.
Üks viaal 25 ml lahusega sisaldab 88,5 mg naatriumi.
Üks viaal 50 ml lahusega sisaldab 177,0 mg naatriumi.
Üks viaal 100 ml lahusega sisaldab 354,1 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse kontsentraat.
Läbipaistev, punane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk, maovähk, munasarjavähk, kopsuvähk, mitte-Hodgkini lümfoomid.
Pindmine põievähk.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epirubitsiin on mõeldud ainult intravenoosseks või intravesikaalseks manustamiseks.
Epirubitsiini ohutust ja efektiivsust lastel ei ole tõestatud.

Intravenoosne manustamine

Soovitav on manustada epirubitsiini vabavoolulise intravenoosse soolalahuse infusioonina pärast seda, kui on veendunud, et nõel on korrektselt veenis. See meetod vähendab ekstravasatsiooni riski ja kindlustab veeni loputamise soolalahusega pärast ravimi manustamist. Epirubitsiini ekstravasatsioon veenist süstimise ajal võib põhjustada tõsiseid koekahjustusi, isegi nekroosi. Venooosne skleroos võib tekkida, kui süstitakse väikestes soontes või korduval süstimisel samasse veeni.

Tavaline annus

Monoteraapia korral on epirubitsiin soovitatav annus täiskasvanutele 60...90 mg/m² kehapiinna kohta. Epirubitsiin tuleb manustada intravenoosselt 3...5 minuti jooksul. Manustamist korratakse samas annuses 21-päevaste intervallidega, sõltuvalt patsiendi hematoloogilisest seisundist.

Suur annus

Kopsuvähi monoteraapia korral epirubitsiin suurte annustega peab kasutama järgmist raviskeemi:

Kopsuvähk

- väikerakuline kopsuvähk (eelnevalt ravimata): 1. päeval 120 mg/m², iga 3 nädala järel: mitteväikerakuline kopsuvähk (eelnevalt ravimata skvamoosne, suurerakuline kartsinoom ja adenokartsinoom): 1. päeval 135 mg/m² või 1., 2., 3. päeval 45 mg/m² iga 3 nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Varase, lümfisõlmedesse levinud rinnanäärmevähi adjuvantravis soovitatakse epirubitsiini intravenoosseid annuseid alates 100 mg/m² (üksikannusena 1. päeval) kuni 120 mg/m² (jagatuna kaheks annuseks 1. ja 8. päeval) iga 3...4 nädala järel, kombineerituna intravenoosse tsüklofosfamidi ja 5-fluorouratsiiliga ning suukaudse tamoksifeeniga.

Ravimit tuleb manustada intravenoosselt boolusena 3...5 minuti jooksul või infusioonina kestusega kuni 30 minutit.

Patsientidele, kelle luuüdi talitus on kahjustatud eelneva keemia- või kiiritusravi, vanuse või luuüdi kasvajaalase infiltratsiooni tõttu, soovitatakse väiksemaid annuseid (60...75 mg/m² tavalise või 105...120 mg/m² suureannuselise ravi korral). Ravitsükli koguanuse saab jagada 2...3 järjestikuse päeva vahel.

Epirubitsiini kasutamisel kombinatsioonis teiste kasvavastaste ravimitega tuleb annust vastavalt vähendada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Et epirubitsiin eritub peamiselt maksa-sapiteede kaudu, tuleb maksafunktsioonihäirega patsientidel annust , et vältida suurenenud üleüldist toksilisust. Mõõdukas maksakahjustus (bilirubiinisaldus 1,4...3 mg/100 ml) vajab annuse vähendamist 50 % võrra, samas kui tõsine maksakahjustus (bilirubiinisaldus > 3 mg /100 ml) nõuab 75 % annuse vähendamist.

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka neerukahjustuse korral ei ole vaja annust vähendada, sest epirubitsiin eritub neerude kaudu piiratud. Patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on >5 mg/dl, võib siiski osutada vajalikuks annuse vähendamine.

Intravesikaalne manustamine

Epirubitsiini võib intravesikaalselt manustada pindmise kusepõievähi, *carcinoma in situ* raviks. Epirubitsiini ei tohi intravesikaalselt manustada invasiivsete tuumorite korral, mis on levinud läbi põie seina. Sellistel juhtudel on sobivam süsteemne või kirurgiline ravi (vt lõik 4.3). Epirubitsiini on kasutatud ka intravesikaalselt ennetava meetmena pindmise kasvaja korral pärast transuretraalset reseksiooni.

Kuigi kasutatud on mitmeid skeeme, võib järgnev juhised olla abiks: raviks instillatsioon üks kord nädalas lahusega 50 mg/50 ml (lahjendatuna füsioloogilise naatriumkloriidi lahusega või steriilse veega) 8 nädalat.

Lokaalse toksilisuse (keemiline tsüstiit) tekkimisel on soovitatav annust vähendada kuni 30 mg/50 ml.

Carcinoma in situ: sõltuvalt patsiendi taluvusest võib annust suurendada kuni 80 mg/50 ml.

Profülaktiliselt: üks kord nädalas annuses 50 mg/50 ml 4 korda, millele järgneb 11 instillatsiooni sama annusega kuuajaliste vahedega.

Lahus peab jääma põide vähemalt 1 tunniks. Et vältida ravimi liigset lahjenemist uriiniga, peab patsienti juhendama, et ta ei jooks mingeid jooke 12 tundi enne instillatsiooni. Instillatsiooni ajal peab patsienti aeg-ajalt pöörama ning samuti tuleb teda juhendada mitte urineerima instillatsiooni lõpus.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus epirubitsiini, teiste antratsükliinide või antratseendioonide või või lõigis 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes;
- imetamine.

Intravenoosne kasutamine:

- püsiv müelosupressioon;
- raske maksakahjustus;
- hiljutine müokardiinfarkt;
- rasked südame rütmihäired;
- eelnev ravi epirubitsiini ja/või teiste antratsükliinide või antratseendioonide maksimaalsetekumulatiivsete annustega (vt lõik 4.4);
- äge süsteemne infektsioon;
- ebastabiilne stenokardia.

Intravesikaalne kasutamine:

- kuseteede infektsioonid;
- kusepõiepõletik;
- hematuuria;
- invasiivsed tuumorid, mis on penetreerinud läbi kusepõie seina;
- kateteriseerimise probleemid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Epirubitsiini võib manustada ainult pädeva, kemoteraapias kogenud arsti järelevalve all. Enne ravi alustamist epirubitsiiniga peavad patsiendid olema taastunud eelnevast tsütotoksilisest ravist tingitud ägedast toksilisusest (nagu stomatiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja generaliseerunud infektsioonid).

Kuigi ravi suurte epirubitsiini annustega ($nt \geq 90 \text{ mg/m}^2$ iga 3...4 nädala tagant) põhjustab kõrvaltoimeid, mis on üldiselt sarnased tavaannuste ($< 90 \text{ mg/m}^2$ iga 3...4 nädala tagant) põhjustatud kõrvaltoimetega, võivad neutropeenia ja stomatiit/mukosiit raskeneda. Ravi suurte epirubitsiini annustega vajab erilist tähelepanu võimalike kliiniliste tüsistuste suhtes väljendunud müelosupressiooni tõttu.

Südamefunktsioon: kardiotoksilisus on antratsükliinravi risk, mis võib väljenduda varaste (st ägedate) või hiliste (st viivitusega) tüsistustena.

Varased (st ägedad) tüsistused

Varane epirubitsiini kardiotoksilisus hõlmab peamiselt siinustahhükardiat ja/või muutusi elektrokardiogrammil (EKG), näiteks mittespetsiifilised ST-T saki muutused. Teatatud on ka tahhüarütmiatest, sh enneaegsed ventrikulaarsed kokkutõmbed, ventrikulaarne tahhükardia ja bradükardia, samuti atrioventrikulaarne ja Hisi kimbu blokaad. Need toimed tavaliselt ei ennusta järgneva hilise kardiotoksilisuse teket, on harva kliiniliselt olulised ega ole tavaliselt epirubitsiinravi lõpetamise kaalumise põhjuseks.

Hilised (st viivitusega) tüsistused

Hiline kardiotoksilisus tekib tavaliselt epirubitsiinravi hilisemas järgus või 2...3 kuud pärast ravi lõppu, kuid on teatatud ka veel hiljem (mitu kuud kuni aastat pärast ravi lõppu) tekkinud juhtudest. Hiline kardiomiopaatia väljendub vasaku vatsakese väiksema väljutusfraktsioonina (LVEF) ja/või südame paispuudulikkuse (SP) nähtude ja sümptomitena, nagu düspnoe, kopsuturse, sõltuv turse, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguuria, astsiit, pleura efusioon ja galopeeriv südamerütm. Eluohtlik südame paispuudulikkus on kõige raskem antratsükliinidest tingitud kardiomiopaatia vorm ja on ravimi kumulatiivset annust piirav toksilisuse väljendus.

Südame paispuudulikkuse tekkerisk suureneb kiiresti, kui suurendatakse epirubitsiini totaalset kumulatiivset annust, mis ületab 900 mg/m²; seda kumulatiivset annust tohib ületada ainult äärmiselt ettevaatlikult (vt lõik 5.1).

Südamefunktsiooni tuleb hinnata enne, kui patsiendid alustavad ravi epirubitsiiniga, ja seda peab ravi ajal jälgima, et vähendada raske südamepuudulikkuse tekkeriski. Riski võib vähendada regulaarse LVEF-i jälgimisega ravikuuri ajal kohese epirubitsiinravi katkestamisega, kui tekivad esimesed funktsioonihäire nähud. Asjakohased kvantitatiivsed meetodid korduvaks südamefunktsiooni (LVEF hindamine) hindamiseks hõlmavad mitmevärvalist radionukleiidangiograafiat (MUGA) või ehokardiograafiat (ECHO). Algtaseme kardiaalne hindamine EKG ja MUGA skaneerimise või ECHO-ga on soovitatav eriti patsientide puhul, kellel on kardiotoksilisust suurendavad riskitegurid. Korduvalt tuleb MUGA või ECHO teha LVEF-i hindamiseks, kui kasutatakse suuri kumulatiivseid antratsükliini annuseid. Hindamiseks kasutatav tehnika peab olema kogu jälgimisperioodil samasugune.

Arvestades kardiomiopaatia riski, tohib epirubitsiini kumulatiivset annust 900 mg/m² ületada ainult äärmiselt ettevaatlikult.

Südamepoolse toksilisuse riskitegurid hõlmavad aktiivset või varjatud kardiovaskulaarset haigust, eelnevat või samaaegset radioteraapiat mediastiinumi/perikardi piirkonnas, eelnevat ravi teiste antratsükliinide või antratsenedioonidega, samaaegset nende ravimite kasutamist, mis on võimelised maha suruma südame kontraktiilust, või kardiotoksiliste ravimite (nt trastuzumab) kasutamist (vt lõik 4.5), risk on suurem eakatel.

Südamepuudulikkust (New York Heart Associationi ehk NYHA klassid II...IV) on täheldatud patsientidel, kes saavad ainult trastuzumabi või kombinatsioonis antratsükliinidega, nagu epirubitsiin. Südamepuudulikkus võib olla mõõdukas kuni raske ja seda on seostatud ka surmaga. Trastuzumabi ja antratsükliine, nagu epirubitsiin, ei tohi koos kasutada, v.a hästi kontrollitud kliinilistes uuringutes koos südame jälgimisega. Patsientidel, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on trastuzumabi manustamisel samuti suurem kardiotoksilisuse risk, kuigi risk on väiksem kui trastuzumabi ja antratsükliinide kooskasutamisel (vt lõik 4.5)

Kui kasutatakse antratsükliini (nagu epirubitsiin), tuleb patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgida.

Kui ravi ajal trastuzumabiga pärast epirubitsiinravi tekib sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida standardsete, selleks ettenähtud ravimitega.

Südamefunktsiooni jälgimine peab olema eriti range patsientidel, kes saavad suuri kumulatiivseid annuseid, ja nendel, kellel esinevad riskitegurid. Kuid epirubitsiini kardiotoksilisus võib tekkida ka väiksemate kumulatiivsete annustega, hoolimata sellest, kas südamepoolsed riskitegurid on olemas.

On võimalik, et epirubitsiini ja teiste antratsükliinide või antratsenedioonide toksilisus on aditiivne.

Hematoloogiline toksilisus

Nagu teiste tsütotoksiliste ravimite puhul, võib ka epirubitsiin põhjustada müelosupressiooni. Hematoloogilist profiili tuleb hinnata enne iga epirubitsiinravi tsükli ja nende ajal, sh valgete vereliblede arv (WBC). Annusest sõltuv pöörduv leukopeenia ja/või granulotsütopeenia (neutropeenia) on peamised epirubitsiini hematoloogilise toksilisuse väljendused ja levinuimad ravimi annust piiravad ägeda toksilisuse väljendused. Leukopeenia ja neutropeenia on üldiselt kõige raskemad suurte annustega raviskeemi korral, saavutades madalseisu enamikul juhtudel 10...14 päeval pärast ravimi manustamist, tavaliselt on see siiski mööduv ja valgete vereliblede / neutrofiilide arv taastub enamikul juhtudel 21. päevaks.

Tekkida võivad ka trombotsütopeenia ja aneemia. Raske müelosupressiooni kliinilised tagajärjed on palavik, infektsioon, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooks, kudede hüpoksia või surm.

Sekundaarne leukeemia

Antratsükliinidega, sh epirubitsiiniga ravitud patsientidel on teatatud sekundaarsest leukeemiast koos preleukeemilise faasiga või ilma. Sekundaarne leukeemia on levinum, kui selliseid ravimeid

manustatakse koos DNA-d kahjustavate antineoplastiliste ravimitega, kombinatsioonis radiatsiooniteraapiaga, kui patsiente on eelnevalt ravitud tugevate tsütotoksiliste ravimitega või kui antratsükliinide annuseid on järk-järgult suurendatud. Nendel leukeemialiikidel võib olla 1...3-aastane peiteperiood (vt lõik 5.1).

Seedetrakt

Epirubitsiin on emetogeenne. Mukosiit/stomatiit tekib tavaliselt varsti pärast ravimi manustamist ja raskel juhul võib mõne päevaga areneda limaskesta haavandumiseni. Enamik patsiente taastub sellest kõrvaltoimest ravi kolmandaks nädalaks.

Maksafunktsioon

Epirubitsiin eritub peamiselt maksa-sapiteede kaudu. Enne ravi ja ravi ajal epirubitsiiniga tuleb kontrollida seerumi totaalset bilirubiinisaldust ja ASAT-d. Suurenenud bilirubiini- või ASAT sisaldusega patsientidel võib esineda aeglasem ravimi kliirens ja tugevam üldine toksilisus. Nendel patsientidel on soovitatav kasutada väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidele ei tohi epirubitsiini manustada (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon

Enne ravi ja ravi ajal tuleb hinnata seerumi kreatiniinisaldust. Annust tuleb kohandada, kui patsiendi seerumi kreatiniinisaldus on > 5 mg/dl (vt lõik 4.2).

Toimed süstekohal

Korduv manustamine väikesesse veeni või samasse veeni võib tekitada veeniskleroosi. Soovitatud manustamisprotseduuride järgimine võib vähendada flebiidi/tromboflebiidi riski süstekohal (vt lõik 4.2).

Ekstrasvasatsioon

Epirubitsiini ekstrasvasatsioon intravenoosel manustamisel võib põhjustada lokaalset valu, tõsiseid koekahjustusi (vesikatsioon, tõsine tselluliit) ja nekroosi. Kui epirubitsiini intravenoosse manustamise ajal peaksid tekkima ekstrasvasatsiooni nähud ja sümptomid, tuleb ravimi infusioon kohe lõpetada. Antratsükliinide ekstrasvasatsiooni kõrvaltoimeid saab ennetada või vähendada kohese spetsiifilise ravi (nt deksrasoksaani) kasutamisega. Patsiendi valu saab leevendada piirkonna jahutamise ja jahedana hoidmisega, kasutades hüaluroonhapet ja DMSO-d. Järgneva aja jooksul peab patsienti hoolikalt jälgima, sest nekroos võib tekkida mitu nädalat pärast ekstrasvasatsiooni, Võimaliku eemaldamise oss tuleb konsulteerida ka plastilise kirurgiga.

Muud

Nagu teiste tsütotoksiliste ravimite puhul, on ka epirubitsiini kasutamisel juhuslikult teatatud tromboflebiidist ja trombemboolilisest fenomenist, sh kopsuturse (mõnel juhul surmaga lõppev).

Tuumori lüüsi sündroom

Epirubitsiin võib indutseerida hüperurikeemia teket, mille põhjuseks on ulatuslik puriinide katabolism, millega kaasneb ravimist tingitud vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom). Pärast esimest annust tuleb kontrollida kusihappe-, kaaliumi-, kaltsiumfosfaadi- ja kreatiniinisaldust vereseerumis. Hüdratsioon, uriini leelistamine ja profülaktika allopurinooliga hüperurikeemia vältimiseks võib vähendada potentsiaalseid tuumori lüüsiiga seotud komplikatsioone.

Immuunsupressiivsed toimed / suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele

Kemoterapeutikumide, sh epirubitsiiniga immuunkompromiteeritud patsientidele elus- või nõrgestatud vaktsiinide manustamine võib põhjustada raskeid või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.5). Epirubitsiini saavatel patsientidel tuleb vältida vaktsineerimist elusvaktsiinidega. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus vaktsineerimisele võib olla nõrgenenud.

Reproduktiivsüsteem

Epirubitsiin võib avaldada genotoksilist toimet. Epirubitsiiniga ravitavad mehed ja naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Patsientidele, kes soovivad pärast ravi lõppu lapsi, tuleb soovitada geneetilist nõustamist, kui see on asjakohane ja kättesaadav.

Lisahoiatused ja ettevaatusabinõud teiste manustamisviiside kohta

Intravesikaalne manustamine

Epirubitsiini manustamine võib põhjustada keemilise tsüstiidi sümptomeid (nagu düsuuria, poliüuuria, noktuuria, stranguuria, hematuuria, ebamugavustunne põies, põieseina nekroos) ja põie kontraktsiooni. Erilist tähelepanu vajavad kateteriseerimisprobleemid (nt kusiti obstruktsioon massiivse intravesikaalse kasvaja tõttu).

Intraarteriaalne manustamine

Epirubitsiini intraarteriaalne manustamine (transkateetiline arteriaalne embolisatsioon hepatotsellulaarse kartsinoomi või maksa metastaaside lokaliseeritud või regionaalseks raviks) võib põhjustada (lisaks süsteemsele toksilisusele, mis on kvalitatiivselt sarnane epirubitsiini intravenoosse manustamise järgse toksilisusega) lokaalseid või regionaalseid tüsistusi, mis hõlmavad mao ja kaksteistsõrmiksoole haavandeid (tõenäoliselt ravimi refluksi tõttu kõhu arterisse) ning sapiteede ahenemist ravimist tingitud skleroseeriva kolangiidi tõttu. See manustamisviis võib põhjustada laiaulatuslikku perfuseeritud koe nekroosi.

Epirubicin Ebewe sisaldab naatriumi

5 ml viaal

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml lahuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

25 ml viaal

Ravim sisaldab 88,5 mg (3,9 mmol) naatriumi 25 ml lahuses, mis on võrdne 4,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

50 ml viaal

Ravim sisaldab 177 mg (7,7 mmol) naatriumi 50 ml lahuses, mis on võrdne 8,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

100 ml viaal

Ravim sisaldab 354,1 mg (15,4 mmol) naatriumi 100 ml lahuses, mis on võrdne 17,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Epirubitsiini kasutatakse kombinatsioonis teiste kasvajakasvatuste ravimitega. Aditiivne toksilisus võib tekkida, arvestades eriti luuüdi/hematoloogilist toksilisust ja seedetrakti poolseid toimeid (vt lõik 4.4). Epirubitsiini kasutamine kombinatsioonkemoterapias koos teiste kardiotoksiliste ravimite ning kardioaktiivsete ühenditega (nt kaltsiumikanali blokaatorid) vajab eriti hoolikat südametöö jälgimist kogu ravi vältel.

Epirubitsiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Iga samal ajal kasutatav ravim, mis mõjutab maksafunktsiooni, võib mõjutada ka epirubitsiini metabolismi, farmakokineetikat, tema efektiivsust ja/või toksilisust (vt lõik 4.4).

Antratsükliin, sh epirubitsiini, ei tohi manustada koos teiste kardiotoksiliste ainetega, v.a juhul, kui patsiendi südametööd hoolikalt jälgitakse. Patsientidel kes saavad antratsükliin pärast ravi lõppu teiste kardiotoksiliste ainetega, eriti nendega, millel on pikk poolestusaeg (nagu trastuzumab), võib olla suurem kardiotoksilisuse tekkerisk. Trastuzumabi poolväärtusaeg on umbes 28...38 päeva, mistõttu võib trastuzumab pärast ravi lõppu püsida vereringes kuni 27 nädalat. Pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga võib esineda kardiotoksilisuse suurenenud oht nendel patsientidel, kes saavad antratsükliin, nagu epirubitsiin. Võimaluse korral peavad arstid vältima antratsükliinipõhist ravi kuni

27 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga. Kui kasutatakse antratsükliine, nagu epirubitsiinvesinikkloriid, tuleb patsiendi südamealitolust tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4). Epirubitsiini saavatel patsientidel peab vältima vaktsineerimist elusvaktsiinidega. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus sellistele vaktsiinidele võib olla nõrgenenud.

Tsimetidiin suurendas epirubitsiini AUC-d 50% ja ravi sellega tuleb epirubitsiinravi ajal lõpetada.

Manustatuna enne epirubitsiini, võib paklitakseel põhjustada muutumatu epirubitsiini ja tema metaboliitide kontsentratsiooni suurenemist plasmas, kuid metaboliidid ei ole toksilised ega aktiivsed. Samaaegne paklitakseeli või dotsetakseeli manustamine ei mõjutanud epirubitsiini farmakokineetikat, kui epirubitsiini manustati enne taksaane.

Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui kahe ravimi manustamiste vahele jäetakse aega. Epirubitsiini ja paklitakseeli infusioonide vahel peab olema vähemalt 24 tundi. Deksverapamiil võib mõjutada epirubitsiini farmakokineetikat ja suurendab pärssivat toimet luuüdile.

Ühes uuringus leiti, et dotsetakseel võib suurendada epirubitsiini metaboliitide kontsentratsiooni vereplasmas, kui seda manustada vahetult pärast epirubitsiini.

Kinidiin võib kiirendada epirubitsiini esialgset jaotumist verest kudedesse ja võib sellega mõjutada punavereliblede jaotumist.

Interferoon $\alpha 2b$ -ga koosmanustamine võib põhjustada epirubitsiini lõpliku poolväärtusaja ja kogukliirensi langust.

(Eelneva) ravi korral luuüdi mõjutada võivate ravimitega (nt tsütostaatikumid, sulfoonamiidid, klooramfenikool, difenüülidantoin, amidopüriini derivaadid, antiretroviraalsed ained), tuleb arvestada märkimisväärse vereloomehäire võimalusega.

Patsientidel, kes saavad kombinatsioonteraapiat antratsükliinide ja deksrasoksaaniga, võib suurened a müelosupressiooni risk.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Epirubitsiin võib esile kutsuda inimese spermatoosidide kromosomaalse kahjustuse. Epirubitsiinravi saavad mehed peavad kasutama efektiivset eostamisvastast vahendit ja küsima vajaduse korral nõu sperma konserveerimiseks, sest esineb võimalus ravist põhjustatud pöördumatuks viljatuseks. Epirubitsiin võib põhjustada amenorröad ja enneaegset menopausi premenopausis naistel.

Rasedus

Fertiilses eas naised ei tohi ravi ajal rasestuda ja peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Uuringuandmed katseloomadel näitavad, et epirubitsiin kahjustab loodet, kui seda manustada tiinuse ajal. Kui naine kasutab epirubitsiini raseduse ajal või rasestub ravi ajal, peab ta täielikult teadma võimalikke riske lootele.

Uuringud rasedatel puuduvad. Epirubitsiini tohib raseduse ajal kasutada juhul, kui ravist saadav kasulikkus emale kaalub üles võimalikud riskid lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas epirubitsiin eritub rinnapiima. Et paljud ravimid, sh teised antratsükliinid, erituvad rinnapiima ja esineda võivad rasked epirubitsiinist tingitud kõrvaltoimed imikule, peavad emad selle ravimi tarvitamise ajal imetamise lõpetama.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad teated konkreetsete kõrvaltoimete kohta, mis on seotud toimega autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal epirubitsiiniga on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest ja need esinevad järgmiste esinemissagedustega:

- väga sage ($\geq 1/10$);
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
- harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);
- väga harv ($\leq 1/10\ 000$);
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Enam kui 10%-l ravitud patsientidest võivad tekkida kõrvaltoimed. Sagedasimad kõrvaltoimed on müelosupressioon, seedetraktipoolsed toimed, anoreksia, alopeetsia, infektsioon.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: infektsioon.

Teadmata: septiline šokk, sepsis, pneumoonia.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Harv: äge lümfoidne leukeemia, äge müelogenoosne leukeemia.

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: müelosupressioon (leukopeenia, granulotsütopeenia, aneemia ja febrilne neutropeenia).

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Teadmata: müelosupressioonist tingitud hemorraagia ja kudede hüpoksia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaksia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: anoreksia, dehüdratsioon.

Harv: hüperurikeemia (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Harv: peapööritus.

Silma kahjustused

Teadmata: konjunktiviit, keratiit.

Südame häired

Harv: südame paispuudulikkus (düspnoe, turse, hepatomegalia, astsiit, kopsuturse, pleura efusioon, galopeeriv rütm), kardiotoksilisus (nt EKG muutused, arütmiaid, kardiomiopaatia), ventrikulaarne tahhükardia, bradükardia, AV blokaad, Hisi kimbu blokaad.

Vaskulaarsed häired

Sage: kuumahood.

Aeg-ajalt: flebiit, tromboflebiit.

Teadmata: šokk, trombemboolia, sh kosuembol.

Seedetrakti häired

Sage: mukosiit, ösofagiit, stomatiit, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus.

Teadmata: suulimaskesta erosioon, haavandid suus, valu, limaskestade tundlikkus, verejooks suus ja bukaalne pigmenteerumine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia.

Harv: urtikaaria.

Teadmata: lokaalne toksilisus, lööve, sügelus, naha muutused, erüteem, kuumatunne, naha ja küünte hüperpigmentatsioon, valgustundlikkus, kiiritatud naha ülitundlikkus (kiirguse tagasilöögifenomen).

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage: 1...2 päeva pärast manustamist uriini punane värvus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harv: amenorröa, azoospermia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: süstekoha erüteem.

Harv: üldine halb enesetunne, asteenia, palavik, külmavärinad.

Teadmata: veeniskleroos, lokaalne valu, tõsine tselluliit, juhusliku paravenoosse manustamise järgne koe nekroos.

Uuringud

Harv: transaminaaside sisalduse muutus.

Teadmata: asüptomaatiline langus vasaku vatsakese väljutusfraktsioonis.

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Sage: intravesikaalse manustamise järgselt on täheldatud keemilist tsüstiiti, mõnikord hemorraagiline (vt lõik 4.4).

Intravesikaalne manustamine

Et intravesikaalsel instillatsioonil imendub ainult väike kogus toimeainest, on süsteemsete kõrvaltoimete ja ka allergiliste reaktsioonide esinemissagedus harv. Sageli teatatakse lokaalsetest reaktsioonidest, nagu põletustunne ja sage urineerimine (pollakisuuria). Aeg-ajalt on teatatud bakteriaalsest või keemilisest tsüstiidist (vt lõik 4.4). Kõrvaltoimed on tavaliselt pöörduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Äge üleannustamine epirubitsiiniga põhjustab tõsise müelosupressiooni (peamiselt leukopeenia ja trombotsütopeenia), seedetrakti toksilisi toimeid (peamiselt mukosiiti) ja ägedaid kardiaalseid tüsistusi. Hilist südamepuudulikkust on antratsükliinide puhul täheldatud mitmeid kuid kuni aastaid pärast ravi lõppu (vt lõik 4.4). Patsiente peab hoolikalt jälgima. Kui tekivad südamepuudulikkuse sümptomid, tuleb patsiente ravida kehtivate juhiste kohaselt.

Ravi: sümptomaatiline. Epirubitsiin ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsütotoksilised antibiootikumid ja sarnased ained; ATC-kood: L01DB03

Epirubitsiini toimemehhanism on seotud võimega seonduda DNA-ga. Uuringud rakukultuurides on näidanud kiiret tungimist rakku, kus ravim lokaliseerub peamiselt tuumas ning pärsib nukleiinhappesünteesi ja mitoosi. Epirubitsiin on tõestatud aktiivne paljude eksperimentaalsete kasvajat vastu, kaasa arvatud leukeemiad L 1210 ja P 388, sarkoom SA 180 (tihked ja astsiitilised vormid), melanoom B16, rinnanäärmevähk, Lewis'i kopsuvähk ja jämesoolevähk 38. Ravim on

näidanud aktiivsust ka atüümilistele karvututele hiirtele transplanteeritud inimese kasvajate vastu (melanoom, rinnanäärme-, kopsu-, eesnäärme- ja munasarjavähk).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast intravenooset manustamist annuses 60...150 mg/m² normaalse maksa- ja neerutalitlusega patsientidele väheneb epirubitsiini tase vereplasmas tri-eksponentsiaalselt väga kiire esimese faasi ja aeglase terminaalse faasiga ning keskmise poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Need annused on farmakokineetilise lineaarsuse piirides nii plasma kliirensi kui metaboolse raja mõistes.

Peamisteks metaboliitideks on epirubitsinool (13-OH epirubitsiin), ja epirubitsiini ning epirubitsinooli glükuroniidid.

Metaboolsest vaatepunktist eristab epirubitsiini doksorubitsiinist 4'-O-glükuronisatsioon, see võib olla ka epirubitsiini väiksema toksilisuse aluseks. Peamise metaboliidi, 13-OH derivaadi (epirubitsinooli) plasmasisaldused on märkimisväärselt madalamad ja enam-vähem sarnased muutumatul kujul oleva ravimi hulgaga.

Epirubitsiin elimineerub peamiselt maksa kaudu, kõrged plasmakliirensi väärtused (0,9 l/min) viitavad asjaolule, et eliminatsioon on aeglane ulatusliku kudedesse jaotumise tõttu. Uriiniga eritub ligikaudu 9 %...10 % manustatud annusest 48 tunni jooksul.

Eritumine sapiga on peamine eritumistee, ligikaudu 40 % manustatud annusest on sapis 72 tunni jooksul.

Ravim ei läbi hematoentsefaalset barjääri.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pärast epirubitsiini korduvat manustamist olid rottidel, küülikutel ja koertel sihtorganiteks hemolümfopoeetiline süsteem, seedetrakt, neerud, maks ja reproduktiivorganid.

Epirubitsiin oli kontrollitud liikidel ka kardiotoksiline.

Nagu ka teised antratsükliinid, oli epirubitsiin rottidel genotoksiline ning kartsinogeenne.

Epirubitsiin oli rottidel embrüotoksiline. Rottidel ja küülikutel ei ole väärearenguid täheldatud, kuid nagu teisigi antratsükliine ja tsütotoksilisi ravimeid, tuleb epirubitsiini pidada potentsiaalselt teratogeenseks.

Paikse taluvuse uuringus rottide ja hiirtega leiti, et epirubitsiini ekstravasatsioon põhjustab koenekroosi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

0,9 % naatriumkloriid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Pikaajalist kokkupuudet mis tahes aluselise pH-ga ravimiga tuleb vältida: see põhjustab toimeaine hüdrolüüsi (degradeerumist). Teatatud on ravimi füüsikalise sobimatusest hepariiniga. Süstelahust ega lahjendatud lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis ravim 2 aastat.

Lahjendatud lahus

Aseptilistes tingimustes 5 % glükoosi või 0,9 % naatriumkloriidilahusega lahjendatud epirubitsiini keemilis-füüsikaline stabiilsus säilitatuna PVC, polüpropüleen, polüetüleen ja klaasnõus on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril kuni 25 °C ja 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C.

Lahjendatud lahuse säilitustingimused vt lõik 6.3.

Ravimi säilitamine külmkapis võib põhjustada toote geelistumist. See geelistunud toode saavutab normaalse kergelt viskoosse või voolava lahuse staadiumi 2...4 tunniga peale hoidmist kontrollitud toatemperatuuril (15...25 °C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. tüüpi klaasist 5 ml, 25 ml, 50 ml või 100 ml viaal, millel on hall klorobutüülkummist kork ja alumiiniumist kattekork.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse peab valmistama ja seda käsitsema vastava väljaõppe saanud personal. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma selleks ettenähtud alal.

Personal peab kandma kaitseriietust.

Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, vältimaks preparaadi juhuslikku sattumist silma. Ravimi sattumisel silma loputage suure koguse vee ja/või 0,9 % naatriumkloriidilahusega. Seejärel pöörduge arsti poole.

Nahale sattumise korral peske seda piirkonda hoolikalt seebi ja vee või naatriumbikarbonaadi lahusega. Ärge hõõruge nahka harjaga. Peske alati käsi ka pärast kinnaste äravõtmist.

Lahuse mahaloksumise või lekkimise korral tuleb pindu töödelda lahjendatud naatriumhüpokloriti (1% kloriin) lahusega, eelnevalt leotades ja seejärel loputades veega. Kõik puhastamisel kasutatud materjalid tuleb hävitada vastavalt allpool toodud juhistele.

Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi tsütotoksiliste ainetega kokku puutuda.

Tsütotoksiliste preparaatide lahustamiseks ja/või lahjendamiseks kasutatud esemete (süstlad, nõelad jne) hävitamisel tuleb rakendada vajalikke ettevaatusabinõusid.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

359901

9. ESMASE MÜÜGILOA /MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.10.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2020