

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epirubicin Accord, 2 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 2 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
Iga 5 ml viaal sisaldab 10 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
Iga 10 ml viaal sisaldab 20 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
Iga 25 ml viaal sisaldab 50 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
Iga 50 ml viaal sisaldab 100 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
Iga 100 ml viaal sisaldab 200 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Epirubicinum*

Abiaine: sisaldab 3,54 mg/ml (0,154 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.
Selge punane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pahaloomuliste kasvujate ravi, sh:

- rinnanäärmevähk
- maovähk.

Intravesikaalne manustamine:

- kusepõie papillaarne transitoorrakk-kartsinoom
- *in situ* kusepõiekartsinoom
- pindmise kusepõiekartsinoomi retsidiivide profülaktika pärast transuretraalset resektsooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epirubitsiin on ainult intravenosseks või intravesikaalseks manustamiseks.

Epirubitsiini ohutust ja efektiivsust lastel ei ole tõestatud.

Intravenoosne manustamine

Soovitav on manustada epirubitsiini vabavoolulise intravenoosse füsioloogilise lahuse infusioonina pärast seda, kui on veendunud, et nõel on korrektselt veenis. Tuleb olla hoolikas ja vältida ekstravasatsiooni (vt lõik 4.4). Ekstravasatsiooni korral tuleb manustamine koheselt lõpetada.

Tavaline annus

Monoteraapia korral on epirubitsiin soovitatav annus täiskasvanutele 60...90 mg/m² kehapiina kohta. Epirubitsiin tuleb manustada intravenoosselt 3...5 minuti jooksul. Annustamist korratakse 21-päevaste intervallidega, sõltuvalt patsiendi hematomedullaarsest seisundist.

Toksilisuse ilmingute tekkimisel, k.a raske neutropeenia/neutropeeniline palavik ja trombotsütopeenia (mis võib püsida 21 päeva), võib olla vaja annust muuta või järgmist annustamist edasi lükata.

Suur annus

Kopsuvähi monoteraapia korral epirubitsiini suurte annustega peab kasutama järgmist raviskeemi:

- Väikerakk-kopsuvähk (eelnevalt ravimata): 120 mg/m² esimesel päeval, iga 3 nädala järel.

Suure annuse korral võib epirubitsiini manustada veenisiseses boolussüstena 3...5 minuti jooksul või infusioonina kestusega kuni 30 minutit.

Rinnanäärmevähk

Varase rinnanäärmevähi adjuvantravis positiivsete lümfisõlmedega patsientidele 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 tsüklofosfamiidi ja 5-fluorouratsiiliga ning suukaudse tamoksifeeniga (kooskõlas kohalike juhenditega).

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

Allpool on toodud tavaliselt kasutatavad epirubitsiini annused erinevate kasvajate monoteraapias ja kombineeritud kemoteraapias:

	Epirubitsiini annus (mg/m ²) ^a	
Vähi näidustus	Monoteraapia	Kombineeritud ravi
Munasarjavähk	60...90	50...100
Maovähk	60...90	50
Väikerakk-kopsuvähk	120	120
Kusepõievähk	50 mg/50 ml või 80 mg/50 ml (<i>carcinoma in situ</i>) Profülaktika: 50 mg/50 ml nädalas 4 nädala jooksul, seejärel kord kuus 11 kuu vältel	

^aAnnused manustatakse üldjuhul 1. päeval või 1., 2. ja 3. päeval 21-päevaste intervallide järel.

Kombineeritud ravi

Kui epirubitsiini kasutatakse kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste preparaatidega, tuleb annust vastavalt vähendada. Tavaliselt kasutatavad annused on toodud eelnevas tabelis. Epirubitsiini maksimaalsete koguanuste määramisel (tavaliselt 720...1000 mg/m²) tuleb arvesse võtta samaaegset ravi potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega.

Maksafunktsiooni häire

Epirubitsiini peamiseks eliminatsiooniteeks on hepatobiliaarne süsteem. Maksafunktsiooni häirete korral tuleb annust vähendada vastavalt seerumi bilirubiinisaldusele järgnevalt:

Seerumi bilirubiinisaldus	ASAT*	Annuse vähendamine
1,4...3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 korda kõrgem normivahemiku ülemisest piirist	75%

*ASAT – aspartaataminotransferaas

Neerufunktsiooni häire

Mööduka neerukahjustuse korral ei ole vaja annust vähendada, kuna neerude kaudu eritub epirubitsiini ainult väikeses koguses. Raske neerukahjustusega patsientidel (seerumi kreatiniinisaldus > 450 µmol/l) tuleb kaaluda väiksemate algannuste kasutamist.

Intravesikaalne manustamine

Epirubitsiini võib intravesikaalselt manustada pindmise kusepõievähi ja *carcinoma in situ* raviks. Invasiivsete tuumorite puhul, mis on penetreerunud läbi põie seina, ei tohi kasutada intravesikaalset ravi, sellisel juhul on sobivam süsteemne või kirurgiline ravi (vt lõik 4.3). Epirubitsiini on edukalt kasutatud intravesikaalselt retsidiivide profülaktikas pärast pindmiste tuumorite transuretraalset resektsiooni.

Pindmise kusepõievähi raviks soovitatakse järgmist skeemi, kasutades allpool toodud lahjendamise tabelit:

Instillatsioon 1 kord nädalas 50 mg/50 ml (lahjendatuna füsioloogilise lahuse või destilleeritud steriilse veega) 8 nädala jooksul.

Lokaalse toksilisuse tekkimisel: soovitatakse annust vähendada kuni 30 mg/50 ml.

Carcinoma in situ: kuni 80 mg/50 ml (sõltuvalt patsiendi individuaalsest taluvusest).

Profülaktikaks: 4 nädala jooksul manustatakse üks kord nädalas 50 mg/50 ml, millele järgneb 11 instillatsiooni samas annuses kuuajaliste vahedega.

PÕIE INSTILLATSIOONILAHUSTE LAHJENDAMISE TABEL

Epirubitsiini vajalik annus	Epirubitsiinvesinikkloriidi 2 mg/ml süstelahuse maht	Steriilse süstevee või 0,9% steriilse füsioloogilise lahuse maht	Põie instillatsiooni kogumaht
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Lahus peab jääma põide vähemalt 1...2 tunniks. Et vältida ravimi lahjenemist uriiniga, ei tohi patsient 12 tundi enne instillatsiooni midagi juua. Instillatsiooni ajal peab patsient ennast pöörama ning teda tuleb juhendada, et ta ei urineeriks enne instillatsiooni lõppu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, teiste antratsükliinide või antratseendioonide suhtes.
- Imetamine.

Intravenoosne manustamine:

- Persisteeruv müelosupressioon.
- Raske maksakahjustus.
- Raske müokardipuudulikkus.
- Hiljutine müokardiinfarkt.
- Rasked arütmiaid.
- Eelnev epirubitsiini ravi maksimaalsete kumulatiivsete annustega ja/või teiste antratsükliinide ja antratseendioonidega (vt lõik 4.4).
- Ägedad süsteemsed infektsioonid.
- Ebastabiilne stenokardia.
- Kardiomüopaatia.

Intravesikaalne manustamine:

- Kuseteede infektsioonid.

- Invasiivsed tuumorid, mis on penetreerunud läbi kusepõie seina.
- Kateteriseerimise probleemid.
- Kusepõiepõletik.
- Hematuuria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Epirubitsiinvesinikkloriidi võib manustada ainult tsütotoksilise ravi kogemusega arsti järelevalve all. Enne ravi alustamist epirubitsiinvesinikkloriidiga peavad patsiendid olema taastunud eelneva tsütotoksilise ravi poolt põhjustatud ägeda toksilisuse nähtudest (nt stomatiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja generaliseerunud infektsioonid).

Ehkki ravi epirubitsiinvesinikkloriidi suurte annustega (nt ≥ 90 mg/m² iga 3...4 nädala järel) põhjustab üldiselt sarnaseid kõrvaltoimeid nagu on täheldatud standardannusega (< 90 mg/m² iga 3...4 nädala järel), võivad neutropeenia ja stomatiit/limaskesta põletik olla raskemad. Ravi suurte epirubitsiinvesinikkloriidi annustega nõuab erilist tähelepanelikkust võimalike müelosupressioonist tingitud kliiniliste tüsistuste suhtes.

Südamefunktsioon - Kardiotoksilisus on antratsükliini raviga kaasnev risk, mis võib avalduda varajaste (st akuutsete) või hiliste (st hilinenud) tüsistustena.

Varajased (st akuutsed) tüsistused. Epirubitsiinvesinikkloriidi varajane kardiotoksilisus seisneb peamiselt siinustahhükardias ja/või elektrokardiogrammi (EKG) kõrvalekalletes, nagu mittespetsiifilised ST-T segmendi muutused. Samuti on teatatud tahhüarütmias, sh enneaegsed ventrikulaarsed kontraktsioonid, ventrikulaarne tahhükardia ja bradükardiast ning atrioventrikulaarsest ja His'i kimbu sääre blokaadist. Need kõrvaltoimed ei ennusta tavaliselt järgneva hilise kardiotoksilisuse arenemist, omavad harva kliinilist tähendust ja ei anna üldjuhul põhjust epirubitsiinvesinikkloriidi ravi katkestamiseks.

Hilised (st hilinenud) tüsistused. Hilinenud kardiotoksilisus areneb tavaliselt epirubitsiinvesinikkloriidi ravikuuri lõpus või 2...3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuid on teatatud veelgi hilisematest tüsistustest (mitu kuud kuni aastat pärast ravi lõpetamist). Hilinenud kardiomiopaatia avaldub vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemisenä ja/või südame paispuudulikkuse (*congestive heart failure*, CHF) nähtude ja sümptomitena, nt düspnoe, kopsuturse, perifeerne turse, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguuria, astsiit, pleuraefusioon ja galopeeriv rütm. Eluohtlik CHF on kõige raskem antratsükliinist tingitud kardiomiopaatia vorm, mis on ravimi annust piiravaks kumulatiivseks toksilisuseks.

CHF arenemise risk suureneb kiiresti koos epirubitsiinvesinikkloriidi kumulatiivse koguanuse suurenemisega üle 900 mg/m²; seda kumulatiivset annust tohib ületada üksnes äärmise ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist epirubitsiinvesinikkloriidiga ja seejärel kogu ravi vältel tuleb hinnata patsientide südamefunktsiooni, et vähendada raske südamekahjustuse tekkeriski. Riski saab vähendada regulaarse LVEF monitoorimisega ravikuuri jooksul, lõpetades otsekohe epirubitsiinvesinikkloriidi manustamise, kui tekivad esimesed südamefunktsiooni kahjustuse nähud. Sobiv kvantitatiivne meetod südamefunktsiooni korduvaks hindamiseks (LVEF hindamiseks) on kas mitmeväravaline radionukliidangiograafia (*multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) või ehokardiograafia.

Soovitav on ravieelne südame töö hindamine EKG ja MUGA skaneeringu või ehokardiograafia abil, eriti kardiale toksilisuse riskile predisponeeritud patsientidel. LVEF hindamiseks tuleb korduvalt teostada MUGA või ehokardiograafia uuringuid, eriti suurte kumulatiivsete antratsükliini annuste juures. Hindamisel kasutatav tehnika peab jälgimise jooksul jääma samaks.

Kardiomiopaatia tekkeriski tõttu tohib epirubitsiinvesinikkloriidi kumulatiivset annust 900 mg/m² ületada vaid äärmise ettevaatusega.

Südametoksilisuse riskitegurite hulka kuuluvad aktiivne või latentne südameveresoonkonna haigus, eelnev või samaaegne kiiritusravi mediastiinumi/perikardi piirkonda, varasem ravi mõne muu antratsükliini või antratseendioonidega, teiste südame kontraktiilsust pärssivate või kardiotoksiliste ravimite (nt trastuzumab) samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5), kusjuures risk on suurenenud eakatel.

Südamepuudulikkust (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [*New York Heart Association, NYHA*] klass II...IV) on täheldatud patsientidel, kes saavad ravi ainult trastuzumabiga või kombinatsioonis antratsükliinidega, nagu epirubitsiinvesinikkloriid. See võib olla mõõdukas kuni raske ja seda on seostatud surmaga.

Trastuzumabi ja antratsükliine, nagu epirubitsiin, ei tohi hetkel kombinatsioonis kasutada, välja arvatud hästikontrollitud kliinilistes uuringutes koos kardiaalse jälgimisega. Varem antratsükliine saanud patsientidel esineb ravi korral trastuzumabiga samuti kardiotoksilisuse oht, kuigi risk on väiksem kui trastuzumabi ja antratsükliinide koosmanustamisel.

Trastuzumabi poolväärtusaeg on varieeruv ja trastuzumab võib vereringes püsida kuni 7 kuud. Võimalusel peavad arstid vältima antratsükliinipõhist ravi kuni 7 kuud pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga. Kui see ei ole võimalik, tuleb patsiendi südamentalitlust tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5).

Kui sümptomaatiline südamepuudulikkus tekib ravi ajal trastuzumabiga pärast ravi epirubitsiinvesinikkloriidiga, tuleb seda ravida selleks ette nähtud standardsete ravimitega.

Südamefunktsiooni tuleb eriti rangelt jälgida patsientidel, kes saavad suuri kumulatiivseid annuseid ja kellel on mõni nendest riskiteguritest. Epirubitsiinvesinikkloriidi kardiotoksilisus võib aga avalduda ka väiksema kumulatiivse annuse juures vaatamata sellele, kas südamehaiguse riskitegureid esineb või mitte. Võimalik, et epirubitsiinvesinikkloriidi ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilisus on aditiivsed.

Hematoloogiline toksilisus - Sarnaselt teistele tsütotoksilistele ainetele võib ka epirubitsiinvesinikkloriid põhjustada müelosupressiooni. Hematoloogilist profiili tuleb hinnata enne iga epirubitsiinvesinikkloriidi ravikuuri ja nende ajal, sh valgete vereliblede (*white blood cell*, WBC) valem. Epirubitsiinvesinikkloriidi hematoloogilise toksilisuse peamiseks avalduseks on annusest sõltuv pöörduv leukopeenia ja/või granulotsütopeenia (neutropeenia), mis on selle ravimi kõige sagedasem akuutne annust piirav toksilisus. Leukopeenia ja neutropeenia on üldiselt raskemad suurte annustega raviskeemide puhul; saavutades madalaima taseme enamikul juhtudest 10. kuni 14. päeval pärast ravimi manustamist; see on tavaliselt pöörduv, kusjuures WBC/neutrofiilide arv taastub enamikul juhtudel normaalse väärtuseni 21. päevaks. Võivad tekkida ka trombotsütopeenia ja aneemia. Raske müelosupressiooni kliinilisteks tagajärgedeks on palavik, infektsioon, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooks, kudede hüpoksia või surm.

Sekundaarne leukeemia - Antratsükliinidega, sh epirubitsiinvesinikkloriidiga ravitud patsientidel on teatatud sekundaarsest leukeemiast koos preleukeemilise faasiga või ilma. Sekundaarne leukeemia esineb sagedamini, kui selliseid ravimeid manustatakse koos DNA-d kahjustavate antineoplastiliste ainetega, kombinatsioonis kiiritusraviga, kui patsient on varem saanud tugevat ravi tsütotoksiliste ravimitega või kui antratsükliini annuseid on suurendatud. Sellistel leukeemiatel võib olla 1...3- aastane peiteperiood (vt lõik 5.1).

Seedetrakt - Epirubitsiinvesinikkloriid põhjustab oksendamist. Limaskesta põletik/stomatiit tekib üldiselt kiiresti pärast ravimi manustamist ja võib rasketel juhtudel mõne päevaga progresseeruda limaskesta haavandumiseks. Enamik patsiente paraneb sellest kõrvaltoimest kolmandaks ravinädalaks.

Maksafunktsioon - Epirubitsiinvesinikkloriid elimineerub peamiselt maksa kaudu. Enne ravi ja

ravi ajal epirubitsiinvesinikkloriidiga tuleb hinnata üldbilirubiini ja ASAT taset seerumis. Suurenenud bilirubiini või ASAT väärtusega patsientidel võib ravimi kliirens aeglustuda, mis võib suurendada üldist toksilisust. Neil patsientidel soovitatakse kasutada väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidele ei tohi epirubitsiinvesinikkloriidi manustada (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon - Enne ravi ja ravi ajal tuleb hinnata kreatiniini taset seerumis. Patsientidel, kellel on kreatiniini tase seerumis > 5 mg/dl, tuleb annust kohandada (vt lõik 4.2).

Toimed süstekohal - Süstimisel väiksesse veresoonda või korduval süstimisel samasse veeni võib tulemuseks olla fleboskleroos. Soovitatavast manustamisprotseduurist kinnipidamine võib vähendada riski flebiidi/tromboflebiidi tekkimiseks süstekohas (vt lõik 4.2).

Ekstrasvasatsioon - Epirubitsiinvesinikkloriidi ekstrasvasatsioon intravenoosse süste ajal võib põhjustada lokaalset valu, raskeid koekahjustusi (vesikatsioon, raske tselluliit) ja nekroosi. Kui epirubitsiinvesinikkloriidi intravenoosel manustamisel tekivad ekstrasvasatsiooni nähud või sümptomid, tuleb ravimi infusioon otsekohe lõpetada. Antratsükliinide ekstrasvasatsioonist tulenevaid kõrvaltoimeid on võimalik ennetada või vähendada, kui kasutada koheselt spetsiaalseid ravimeid, nt deksrasoksaan (kasutamist vt vastavast infolehest). Patsiendil saab valu vaigistada, kui piirkonda jahutatakse ja hoitakse seda jahutatuna, kasutades hüaluroonhapet ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO).

Patsienti tuleb järgneval perioodil hoolikalt jälgida, sest nekroos võib tekkida mitu nädalat pärast ekstrasvasatsiooni; võimaliku ekstsissiooni suhtes tuleb konsulteerida plastilise kirurgiga.

Muud - Sarnaselt teistele tsütotoksilistele ainetele on epirubitsiinvesinikkloriidi kasutamisega samaaegselt teatatud tromboflebiidist ja trombemboolilisest fenomenist, sh kopsuemboolia (mõnel juhul letaalne).

Tuumori lüüsi sündroom - Epirubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada hüperurikeemiat, mille põhjuseks on ulatuslik puriinide katabolism, mis kaasneb kiire ravimist tingitud neoplastiliste rakkude lagunemisega (tuumori lüüsi sündroom). Enne ravi alustamist tuleb hinnata kusihappe, kaaliumi, kaltsiumfosfaadi ja kreatiniini taset veres. Hüdreerimine, uriini alkaliseerimine ja ennetav ravi allopurinooliga hüperurikeemia ärahoidmiseks võib minimeerida võimalikke tuumori lüüsi sündroomi tüsistusi.

Immunosupressiivsed toimed/suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele - Elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine patsientidele, kelle immuunsus on langenud kemoterapeutikumide, sh epirubitsiinvesinikkloriidi tõttu, võib põhjustada tõsiseid või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.5). Epirubitsiini saavatel patsientidel tuleb vältida elusvaktsiinidega vaktsineerimist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada; kuid sellise vaktsineerimise vastus võib olla vähenenud.

Reproduktiivsüsteem - Epirubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada genotoksilisust. Mehed ja naised, kes saavad raviks epirubitsiinvesinikkloriidi, peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid. Patsientidele, kes soovivad saada last pärast ravi lõpetamist, tuleb soovitada geneetiku konsultatsiooni, kui see on sobiv ja kättesaadav.

Täiendavad hoiatused ja ettevaatusabinõud teiste manustamisviiside puhul

Intravesikaalne manustamine - Epirubitsiinvesinikkloriidi manustamine võib tekitada keemilise tsüstiidi sümptomeid (nt düsuuria, polüuuria, nüktuuria, stranguuria, hematuuria, ebamugavustunne kusepõies, kusepõie seina nekroos) ja kusepõie kokkutõmbumist. Eriline tähelepanu on nõutav kateteriseerimisprobleemide esinemisel (nt ureteraalne obstruktsioon massiivse intravesikaalse tuumori tõttu).

Intraarteriaalne manustamine - Epirubitsiinvesinikkloriidi intraarteriaalne manustamine

(kateetrikaudne arteriaalne embolisatsioon primaarse hepatotsellulaarse kartsinoomi või maksa metastaaside lokaalse või regionaalse ravi korral) võib tekitada (lisaks süsteemsele toksilisusele, mis on kvalitatiivselt sarnane pärast epirubitsiinvesinikkloriidi intravenooset manustamist täheldatuga) lokaliseeritud või regionaalseid tüsistusi, mille hulka kuuluvad mao-kaksteistsõrmiku haavandid (ilmselt ravimi refluksi tõttu maoarterisse) ja sapiteede ahenemist ravimist tingitud skleroseeriva kolangiidi tõttu. See manustamistee võib põhjustada perfuseeritud kudede laialdast nekroosi.

Abiaine, millest arst peab olema teadlik:

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ml kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Epirubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse peamiselt kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ravimitega. Võib ilmnedä täiendav toksilisus, eeskätt mis puudutab luuüdi/hematoloogilisi ja seedetrakti kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4): Epirubitsiinvesinikkloriidi kasutamine kombineeritud keemiaravis koos teiste potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega, nagu ka teiste kardioaktiivsete ühenditega (nt kaltsiumikanali blokaatorid) nõuab südamefunktsiooni jälgimist kogu ravi jooksul.

Epirubitsiinvesinikkloriid metaboliseerub ulatuslikult maksas. Maksafunktsiooni muutused, mille põhjuseks on kaasnev ravi, võivad mõjutada epirubitsiinvesinikkloriidi metabolismi, farmakokineetikat, terapeutilist efektiivsust ja/või toksilisust (vt lõik 4.4).

Anratsükliine, sh epirubitsiinvesinikkloriidi ei tohi manustada kombinatsioonis teiste kardiotoksiliste ainetega ilma patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgimata. Patsientidel, kes saavad anratsükliine pärast ravi lõpetamist teiste kardiotoksiliste ainetega, eriti pika poolväärtusajaga ainetega, nagu trastuzumab, võib samuti olla suurem risk südametoksilisuse arenemiseks. Trastuzumabi poolväärtusaeg on varieeruv ja trastuzumab võib vereringes püsida kuni 7 kuud. Võimalusel peavad arstid vältima anratsükliinipõhist ravi kuni 7 kuud pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga. Kui see ei ole võimalik, tuleb patsiendi südamentalitlust tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5).

Epirubitsiinvesinikkloriidi saavatel patsientidel tuleb vältida elusvaktsiinidega immuniseerimist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid reaktsioon neile vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Tsimetidiin suurendas epirubitsiini AUC 50% ja selle kasutamine tuleb ravi ajal epirubitsiinvesinikkloriidiga lõpetada.

Enne epirubitsiinvesinikkloriidi manustatud paklitakseel võib põhjustada muutumatu epirubitsiinvesinikkloriidi ja selle metaboliitide kontsentratsiooni suurenemist plasmas, kuid metaboliidid ei ole toksilised ega aktiivsed. Paklitakseeli või dotsetakseeli samaaegne manustamine ei mõjutanud epirubitsiinvesinikkloriidi farmakokineetikat, kui epirubitsiinvesinikkloriidi manustati enne taksaani.

Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui kahe ravimi manustamiskordade vahele jäetakse intervall. Epirubitsiinvesinikkloriidi ja paklitakseeli infusioone ei tohi teostada väiksema intervalliga kui 24 tundi 2 toimeaine vahel.

Deksverapamiil võib muuta epirubitsiinvesinikkloriidi farmakokineetikat ja suurendada selle luuüdi pärssivat toimet.

Ühes uuringus leiti, et dotsetakseel võib suurendada epirubitsiinvesinikkloriidi metaboliitide kontsentratsiooni plasmas, kui seda manustatakse vahetult pärast

epirubitsiinvesinikkloriidi.

Kiniin võib kiirendada epirubitsiinvesinikkloriidi esmast jaotumist verest kudedesse ja võib sellega mõjutada punavereliblede jaotumist.

Interferoon alfa2b samaaegne manustamine võib põhjustada nii epirubitsiinvesinikkloriidi terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaja kui ka epirubitsiinvesinikkloriidi kogukliirensi vähenemist.

Ravi (eelneva ravi) korral luuüdi mõjutavate ravimitega (nt tsütostaatikumid, sulfoonamiidid, klooramfenikool, difenüülhüdantoin, amidopüriini derivaadid, antiretroviraalsed ained) tuleb arvestada märkimisväärsete vereloomehäirete võimalusega.

Antratsükliini ja deksrasoksaani kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib suureneda müelosupressioon.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

(Vt lõik 5.3)

Fertiilsus

Epirubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada kromosomaalseid muutusi inimese spermatoosoidis. Mehed, kes saavad raviks epirubitsiinvesinikkloriidi, peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ja kui see on sobiv ja kättesaadav, pöörduma konsultatsioonile sperma konserveerimise suhtes, kuna on võimalik, et ravi tõttu võib tekkida pöördumatu viljatus.

Epirubitsiinvesinikkloriid võib menopausieelses eas naistel põhjustada amenorröad või enneaegset menopausi.

Rasedus

Loomkatsete andmed näitavad, et epirubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada lootekahjustusi, kui seda manustada rasedatele naistele. Kui epirubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse raseduse ajal või patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

Rasedatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Epirubitsiinvesinikkloriidi tohib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas epirubitsiinvesinikkloriid eritub inimese rinnapiima. Kuna paljud ravimid, sh teised antratsükliinid, erituvad inimese rinnapiima ja võimaluse tõttu epirubitsiinvesinikkloriidi tõsiste kõrvaltoimete tekkeks rinnaga toidetud imikutel, peavad emad lõpetama imetamise enne selle ravimi kasutamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole kirjeldatud erilisi kõrvaltoimeid, mis mõjutaksid autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal epirubitsiiniga on täheldatud ja kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid järgmiste esinemissagedustega:

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon, konjunktiviit		Sepsis*, pneumoonia*			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)			Äge müeloidne leukeemia, äge lümfotsütaarne leukeemia			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia					
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline reaktsioon*		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine, dehüdratsioon*		Hüperurikeemia*		
Silma kahjustused	Keratiit					
Südame häired		Ventrikulaarne tahhükardia, atrioventikulaarne blokaad, Hisi'i kimbusääre blokaad, bradükardia, südame paispuudulikkus				
Vaskulaarsed häired	Kuumahood, flebiit*	Veritsus*, nahaõhetus*	Emboolia, arteriaalne emboolia*, tromboflebiit*			Šokk*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsu-emboolia*			
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, stomatiit, limaskestapõletik,	Valu seedetraktis*, seedetrakti erosioon*,	Seedetrakti verejooks*			Ebamugavustunne kõhus, suuõõne pigmentatsioon*

	kõhulahtisus	seedetrakti haavand*				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, naha toksilisus	Lööve/sügelus, küünte pigmentatsioon*, nahakahjustus, naha hüperpigmentatsioon*	Urtikaaria*, erüteem*			Valgustundlikkus - reaktsioon*
Neerude ja kuseteede häired	Kromatuuria*†					
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa					
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Limaskesta põletik, üldine halb enesetunne, püreeksia*	Külmavärinad*	Asteenia			
Uuringud	Muutused transaminaaside aktiivsuses	Väljutusfraktsiooni langus				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Keemiline tsüstiit*§					Tagasilöögi - reaktsioon* Δ
<p>* Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoime. † 1...2 päeva pärast manustamist uriini punane värvus. § Pärast intravesikaalset manustamist. Δ Kiiritatud naha ülitundlikkus (kiiritusravi tagasilöögi reaktsioon).</p>						

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

Epirubitsiinvesinikkloriidi äge üleannustamine võib põhjustada rasket müelosupressiooni (peamiselt leukopeenia ja trombotsütopeenia), seedetrakti toksilisi kõrvaltoimeid (peamiselt limaskesta põletik) ja ägedaid kardiaalseid tüsistusi. Antratsükliinide puhul on latentset südamepuudulikkust täheldatud mitmeid kuid kuni aastaid pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui tekivad südamepuudulikkuse nähud, tuleb patsiente ravida vastavalt tavapärastele ravijuhenditele.

Ravi:

Sümptomaatiline: Epirubitsiini ei saa dialüüsiga eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Antratsükliinid ja nende sarnased ained, ATC-kood: L01DB03.

Epirubitsiinvesinikkloriidi toimemehhanism on seotud tema võimega seonduda DNA-ga. Rakukultuuri uuringud on näidanud kiiret tungimist rakku, kus ravim lokaliseerub tuumas ning pärsib nukleiinhappe sünteesi ja mitoosi. Tõestatud on epirubitsiinvesinikkloriidi aktiivsus paljude eksperimentaalsete kasvajate vastu, kaasa arvatud leukeemiad L1210 ja P388, sarkoom SA180 (soliid- ja astsiitilised vormid), melanoom B16, rinnanäärmevähk, Lewis'e kopsukartsinoom ja käärsoolevähk 38.

Demonstreeritud on ka aktiivsust ilma tüümuseta paljastele hiirtele transplanteeritud inimese kasvajate vastu (melanoom, rinnanäärme-, kopsu-, eesnäärme- ja munasarjavähk).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidel väheneb epirubitsiini plasmakontsentratsioon pärast intravenooset annust 60...150 mg/m² kolme faasiliselt väga kiire esimese faasi ja aeglase terminaalsete faasiga ning keskmise poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Need annused on farmakokineetilise lineaarsuse piirides nii plasma kliirensi väärtuste kui metaboolse raja osas.

Põhimetaboliitideks on epirubitsinool (13-OH epirubitsiin) ning epirubitsiinvesinikkloriidi ja epirubitsinooli glükuroniidid.

4'-O-glükuronisatsioon eristab epirubitsiinvesinikkloriidi doksorubitsiinist ning võib olla epirubitsiinvesinikkloriidi kiirema eliminatsiooni ja väiksema toksilisuse aluseks. Põhimetaboliidi, 13-OH derivaadi (epirubitsinool) plasmakontsentratsioonid on madalamad ja peaaegu sarnased muutumatul kujul oleva ravimi sisaldusega.

Epirubitsiinvesinikkloriid elimineerub peamiselt maksa kaudu; kõrged plasmakliirensi väärtused (0,9 l/min) näitavad, et eliminatsioon on aeglane ulatusliku kudedesse jaotumise tõttu.

Uriiniga eritub ligikaudu 9...10% manustatud annusest 48 tunni jooksul.

Epirubitsiinvesinikkloriid eritub peamiselt sapiga, ligikaudu 40% manustatud annusest on sapis 72 tunni jooksul. Ravim ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel, küülikutel ja koertel olid peamiseks sihtorganiteks pärast korduvat manustamist hemolümfopoeetiline süsteem, seedetrakt, neerud, maks ning reproduktiivorganid.

Epirubitsiinvesinikkloriid oli uuritud liikidel ka kardiotoksiline.

See oli genotoksiline ja nagu ka teised antratsükliinid, rottidel kartsinogeenne.

Epirubitsiinvesinikkloriid oli rottidel embrüotoksiline. Rottidel ja küülikutel ei ole vääringuid täheldatud, kuid nagu teisi antratsükliine ja tsütotoksilisi ravimeid, tuleb epirubitsiinvesinikkloriidi pidada potentsiaalselt teratogeenseks.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Vältida tuleb epirubitsiinvesinikkloriidi kokkupuudet kõikide alkaalse pH-ga lahustega, kuna tekib ravimi hüdroliis.

Epirubitsiinvesinikkloriidi ei tohi keemilise sobimatuse tõttu segada hepariiniga, kuna ravimite teatud proportsioonide korral võib see põhjustada sadet.

Epirubitsiinvesinikkloriidi võib kasutada kombinatsioonis teiste kasvavastaste preparaatidega, kuid soovitatav ei ole selle segamine teiste ravimpreparaatidega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis:

2 aastat.

Pärast pakendi esmakordset avamist:

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kasutamata jäänud lahus tuleb pärast manustamist hävitada. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb preparaat ära kasutada kohe pärast kummikorgi esmakordset läbistamist. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab preparaadi säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Pärast süstelahuse lahjendamist:

Epirubitsiinvesinikkloriidi 2 mg/ml süstelahust võib lahjendada aseptilistes tingimustes 5% glükoosi- või 0,9% naatriumkloriidilahusega ja manustada veeni infusiooni teel.

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 on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ja 10 ml viaalid: I tüüpi klaasist torukujuline viaal, millel on 20 mm klorobutüül RTS kummikork ja alumiiniumist äratõmmatav valge kattedekork. 25 ml viaal: I tüüpi klaasist torukujuline viaal, millel on 20 mm klorobutüül RTS kummikork ja alumiiniumist äratõmmatav valge/sügavsinine kattedekork.

50 ml viaal: I tüüpi klaasist läbipaistev valatud viaal, millel on 20 mm klorobutüül RTS kummikork ja alumiiniumist äratõmmatav sügavsinine kattedekork.

100 ml viaal: I tüüpi klaasist läbipaistev valatud viaal, millel on 20 mm klorobutüül RTS kummikork ja alumiiniumist äratõmmatav valge/sügavsinine kattedekork.

Pakendi suurus: 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Epirubitsiinvesinikkloriidi 2 mg/ml süstelahust võib lahjendada 5% glükoosi- või 0,9% naatriumkloriidilahusega ja manustada veeni infusiooni teel. Informatsioon

infusioonilahuste stabiilsuse kohta vt lõik 6.3.

Süste-/infusioonilahus ei sisalda säilitusaineid ning viaali jäänud kasutamata lahus tuleb otsekohe hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Kasvajavastaste ainete ohutu käsitlemise ja hävitamise juhised:

1. Infusioonilahuse peab valmistama vastava väljaõppe saanud personal aseptilistes tingimustes.
2. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma selleks ettenähtud aseptilisel alal.
3. Personal peab kandma kaitseriietust: ühekordseid kindaid, prille, kitlit ja maski.
4. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, vältimaks preparaadi juhuslikku sattumist silma. Ravimi sattumisel silma loputage suure koguse vee ja/või 0,9% naatriumkloriidilahusega. Seejärel minge arsti juurde konsultatsioonile.
5. Nahale sattumise korral peske seda piirkonda hoolikalt seebi ja vee või naatriumbikarbonaadi lahusega. Ärge hõõruge nahka harjaga. Peske alati käsi ka pärast kinnaste äravõtmist.
6. Lahuse mahaloksumise või lekkimise korral tuleb pindu töödelda lahjendatud naatriumhüpokloriti (1%) lahusega, eelistatavalt eelnevalt leotades ja seejärel loputades veega. Kõik puhastamisel kasutatud materjalid tuleb hävitada vastavalt allpool toodud juhistele.
7. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi tsütotoksiliste ainetega kokku puutuda.
8. Tsütotoksiliste preparaatide lahustamiseks ja/või lahjendamiseks kasutatud esemete (süstlad, nõelad jne) hävitamisel tuleb rakendada vajalikke ettevaatusabinõusid. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

627609

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.04.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.03.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2021