

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epirubicin Actavis 2 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 2 mg epirubisiinihydrokloridia.

Yksi 5 ml:n injektio­pullo Epirubicin Actavis 2 mg/ml injektionestettä sisältää 10 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 9,35 mg epirubisiinia.

Yksi 10 ml:n injektio­pullo Epirubicin Actavis 2 mg/ml injektionestettä sisältää 20 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 18,7 mg epirubisiinia.

Yksi 25 ml:n injektio­pullo Epirubicin Actavis 2 mg/ml injektionestettä sisältää 50 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 46,75 mg epirubisiinia.

Yksi 50 ml:n injektio­pullo Epirubicin Actavis 2 mg/ml injektionestettä sisältää 100 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 93,5 mg epirubisiinia.

Yksi 100 ml:n injektio­pullo Epirubicin Actavis 2 mg/ml injektionestettä sisältää 200 mg epirubisiinihydrokloridia vastaten 187 mg epirubisiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, punainen liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Epirubisiini on tarkoitettu seuraavien syöpien hoitoon:

- rintasyöpä
- pitkälle edennyt munasarjasyöpä
- mahasyöpä
- pienisoluinen keuhkosityöpä.

Virtsarakkoon annostellun epirubisiinin on todettu olevan suotuisaa seuraavien syöpien hoidossa:

- rakan papillaarinen välimuotoisten solujen syöpä
- rakan carcinoma in situ (pintasyöpä)
- transuretraalisen poistoleikkauksen jälkeinen pinnallisen rakkosyövän uusiutumista estävä virtsarakonsisäinen estohoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Epirubicin Actavis on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäiseen tai virtsarakonsisäiseen käyttöön.

#### Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilailla ei ole osoitettu.

#### Laskimonsisäinen anto

Epirubicin Actavis annostellaan vapaasti virtaavan laskimonsisäisesti infusoitavan natriumkloridiliuoksen antoon käytettävän letkun kautta sen jälkeen, kun on tarkistettu, että neula on asianmukaisesti suonessa. Ekstravasatiota tulee välttää (ks. kohta 4.4). Ekstravasation sattuessa on infuusion anto keskeytettävä heti.

#### *Perinteinen annos*

Kun epirubisiinihydrokloridia käytetään ainoana lääkkeenä, aikuispotilaiden suositeltava annos on 60 - 90 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa. Epirubisiinihydrokloridi annetaan laskimonsisäisesti 3-5 minuutin aikana. Lääkettä tulee antaa 21 päivän välein, riippuen potilaan veriarvoista ja luuytimen toiminnasta.

Jos potilaalla ilmenee myrkytysoireita, esim. vakavaa neutropeniaa/neutropeniasta kuumetta ja trombositopeniaa (joka saattaa jatkua 21 päivää), voi olla tarpeen muuttaa annosta tai siirtää seuraavan annoksen antamista.

#### *Suuriannoksinen hoito*

Keuhkosityövän hoitoon annettava suuriannoksinen epirubisiinihydrokloridimonoterapia tulee antaa seuraavien hoitoaikataulujen mukaan:

Pienisoluinen keuhkosityöpä (aiemmin hoitamaton): 120 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1, joka kolmas viikko.

Suuriannoksisessa hoidossa epirubisiinihydrokloridi voidaan antaa laskimonsisäisesti 3-5 minuutin mittaisena boluksena tai korkeintaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.

#### *Rintasyöpä*

Annettaessa epirubisiinihydrokloridia oheishoitona varhaisvaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, joilla on positiivisia imusolmukkeita, suositellaan käytettäväksi annoksia, jotka vaihtelevat välillä 100 mg/m<sup>2</sup> (kerta-annos päivänä 1) - 120 mg/m<sup>2</sup> (kahtena osa-annoksena päivinä 1 ja 8) joka kolmas tai neljäs viikko yhdessä laskimonsisäisesti annetun syklofosfamidin, 5-fluorourasiilin ja suun kautta annettavan tamoksifeenin kanssa.

Pienempiä annoksia (60 - 75 mg/m<sup>2</sup> perinteiseen hoitoon ja 105 - 120 mg/m<sup>2</sup> suuriannoksisen hoitoon) suositellaan potilaille, joiden luuytimen toiminta on häiriintynyt aiemman lääke- tai sädehoidon, korkean iän tai luuytimeen levinneen syövän takia. Hoitajakson kokonaisannos voidaan jakaa 2 - 3 peräkkäiselle päivälle.

Seuraavia epirubisiinihydrokloridiannoksia käytetään tavallisesti monoterapiassa ja yhdistelmähoidossa eri kasvainten kohdalla:

	<b>Epirubisiinihydrokloridiannos (mg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	
<b>Syöpäindikaatio</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Yhdistelmähoito</b>
Pitkälle edennyt munasarjasyöpä	60–90	50–100
Mahasyöpä	60–90	50
Pienisoluinen keuhkosityöpä	120	120

Virtsarakon syöpä	50 mg/50 ml tai 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Estohoito: 50 mg/50 ml viikoittain 4 viikon ajan ja sen jälkeen kuukausittain 11 kuukauden ajan	
-------------------	---	--

<sup>a</sup> Lääke annetaan tavallisesti 21 päivän välein, päivänä 1 tai päivinä 1, 2 ja 3

#### *Yhdistelmähoito*

Jos epirubisiinihydrokloridia käytetään yhdessä muiden sytotoksisten valmisteiden kanssa, sen annostusta tulee vastaavasti pienentää. Edellä olevasta taulukosta näkyvät yleisesti käytettävät annokset.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Epirubisiini eliminoituu pääasiassa hepatobiliaarisen järjestelmän kautta. Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla annosta tulee pienentää seerumin bilirubiinitason ja ASAT-arvon perusteella seuraavasti:

Jos potilaalla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta (bilirubiinitaso: 1,43 - 3 mg/100 ml), annosta pienennetään 50 %. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiinitaso > 3 mg/100 ml), annosta pienennetään 75 %.

ASAT*	Annoksen pienennys
2-5 x normaali yläraja	50 %
> 5 x normaali yläraja	75 %

\*Seerumin aspartaattiaminotransferaasi

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Kohtalainen munuaisten toiminnan heikentyminen ei näytä edellyttävän annoksen pienentämistä, koska vain pieni osa epirubisiinista erittyy munuaisten kautta. Annoksen muutos voi kuitenkin olla tarpeen potilailla, joiden seerumin kreatiniini on > 5 mg/dl.

#### Virtsarakonsisäinen anto

Epirubisiinihydrokloridia voidaan annostella suoraan virtsarakkoon pinnallisen rakkosyövän ja carcinoma in situ -syövän hoidoksi. Sitä ei saa antaa rakonsisäisesti, jos kasvain on levinnyt rakon seinämän läpi. Tällöin systeeminen tai kirurginen hoito on parempi vaihtoehto (ks. kohta 4.3). Epirubisiinihydrokloridia on myös onnistuneesti käytetty rakonsisäisenä estolääkityksenä pinnallisen kasvaimen transuretraalisen poiston jälkeen estämään kasvaimen uusiutumista.

Pinnallisen rakkosyövän hoitoon suositellaan seuraavaa hoito-ohjelmaa alla olevassa taulukossa mainituilla laimennuksilla:

50 mg/50 ml kerran viikossa 8 viikon ajan (laimennettuna natriumkloridiliuoksella tai steriilillä tislatulla vedellä). Jos havaitaan paikallisia myrkytysoireita, annos suositellaan pienennettäväksi 30 mg/50 ml pitoisuuteen.

Carcinoma in situ: Korkein pitoisuus 80 mg/50 ml (riippuen potilaan yksilöllisestä sietokyvystä).

Estolääkityksenä: 50 mg/50 ml viikoittain 4 kertaa ja sen jälkeen sama annos kuukausittain 11 kertaa.

### Rakkoon annosteltavien liuosten laimentaminen

Tarvittava epirubisiinihydrokloridi-annos	2 mg/ml:n epirubisiinihydrokloridi-injektion tilavuus	Injektioon tarvittavan steriilin laimennusveden tai 0,9 % steriilin natriumkloridiliuoksen tilavuus	Rakkoon annosteltavan lääke-liuoksen kokonaistilavuus
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Liuoksen tulisi olla rakossa 1 - 2 tuntia. Jotta vältettäisiin virtsan aiheuttama laimentuminen, potilasta tulisi ohjeistaa olemaan juomatta nesteitä hoitoa edeltävän 12 tunnin aikana. Annostelun aikana potilasta tulee silloin tällöin käänellä. Potilaan tulee virtsata hoitoajan lopussa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Epirubicin Actavis on kontraindikoitu seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys muille antrasykliineille tai antraseenidioneille
- Imetys

#### *Laskimonsisäinen anto*

- Pitkäkestoinen luuydinsuppressio
- Aiemman hoitokerran, jonkin muun syöpälääkkeen tai sädehoidon aiheuttama merkittävä luuydinsuppressio
- Aiempi hoito epirubisiinilla ja/tai muilla antrasykliineillä (esim. doksorubisiini tai daunorubisiini) tai antraseenidioneilla, kun kyseisen lääkeaineen kumulatiivinen enimmäisannos on saavutettu (ks. kohta 4.4)
- Nykyinen tai aiempi heikentynyt sydämen toiminta mukaan luettuna:
  - NYHA 4. asteen sydämen vajaatoiminta
  - akuutti sydäninfarkti ja aikaisempi infarkti joka johtanut 3. tai 4. asteen sydämen vajaatoimintaan
  - akuutti sydäntulehdus
  - rytmihäiriö vakavin hemodynaamisin seurauksin
- Epästabiili angina pectoris
- Sydänlihassairaus
- Akuutti systeeminen infektio
- Vakava maksan vajaatoiminta

*Epirubicin Actaviksen käyttö on kontraindikoitu virtsarakonsisäisesti, jos jokin seuraavista kohdista täyttyy:*

- Virtsatietulehdusissa
- Hematuriassa
- Kasvaimen leviytystä rakonseinämän läpi
- Katetroinnin tuottaessa vaikeuksia
- Rakkotulehdusissa

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä:

Epirubicin Actavista tulee annostella vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Diagnoosi- ja hoitovälineet sekä -tilat tulee olla helposti saatavilla sekä hoitotapahtumaa varten että

mahdollisten myelosuppressiosta johtuvien komplikaatioiden varalta, erityisesti silloin kun annetaan suuria epirubisiiniannoksia.

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

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

#### Sydän:

Kardiotoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmetä varhaisina (akuutteina) tai viivästyneinä tapahtumina.

#### *Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat:*

Epirubisiinin akuutti kardiotoksisuus ilmenee pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG-poikkeavuuksina (esim. epäspesifiset ST-T-aallon muutokset). Lisäksi on ilmoitettu takyarytmioita, mukaan lukien kammion enneaikaista supistelua, kammiooperäistä takykardiaa ja bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät yleensä ennakoivasti viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymistä, ne ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä, eikä epirubisiinihoitoa yleensä tarvitse keskeyttää niiden vuoksi.

#### *Viivästyneet sydäntapahtumat:*

Epirubisiinin viivästynyt kardiotoksisuus 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, säärtien turvotus, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytm). Antrasykliinihoidon aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto on henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta; se on antrasykliinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus. Sydänvaurio voi ilmetä useita viikkoja epirubisiinihoidon lopettamisen jälkeen ja se ei välttämättä reagoi spesifiseen lääkehoitoon.

Maksimaalista kumulatiivista epirubisiiniannosta määritettäessä tulisi ottaa huomioon mahdollinen samanaikainen hoito potentiaalisesti kardiotoksilla aineilla. Yli  $900 \text{ mg/m}^2$ :n kumulatiivisia annoksia saa antaa vain erityisen suurta varovaisuutta noudattaen sekä normaalin että suuriannoksisen epirubisiinihoidon aikana. Tämän tason yläpuolella korjautumattoman kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski lisääntyy huomattavasti (ks. kohta 5.1).

EKG tulisi rekisteröidä ennen kutakin hoitokertaa ja myös niiden jälkeen. Kaikki EKG-muutokset (esimerkiksi T-aallon tasaantuminen tai käänteisyyden, S-T-segmentin mataloituminen tai rytmihäiriöt, jotka ovat tavallisesti ohimeneviä ja korjautuvia) eivät välttämättä edellytä hoidon keskeyttämistä. Potilaan sydäntoiminta on tutkittava ennen epirubisiinihoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana sydäntoiminnan vaikean heikkenemisen riskin minimoimiseksi. Antrasykliinien aiheuttamaan kardiomyopatiaan liittyy pitkäaikainen QRS-jännitteen aleneminen, systolisen välin (PEP/LVET) pidentyminen yli normaalirajojen ja ejektiofraktion pieneneminen. On erittäin tärkeää seurata epirubisiinihoitoa saavan potilaan sydämen toimintaa ei-invasiivisilla menetelmillä. EKG-muutokset voivat merkitä antrasykliinien indusoimaa kardiomyopatiaa. EKG ei kuitenkaan ole tarpeeksi herkkä tai spesifinen menetelmä antrasykliineihin liittyvän sydäntoksisuuden seuraamiseksi.

Sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka II - IV) on havaittu potilailla, jotka saavat trastutsumabia

yksinään tai yhdessä antrasykliinien esim. epirubisiinin kanssa. Vajaatoiminta voi olla kohtalaista tai vaikeaa, ja joitakin kuolemantapauksia on myös ilmennyt. Trastusumabia ei pidä käyttää samanaikaisena yhdistelmänä antrasykliinien (kuten epirubisiinin) kanssa muutoin kuin hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joiden yhteydessä sydämen toimintaa seurataan. Aiemmin antrasykliinihoitoa saaneilla potilailla on myös kardiotoxisuuden riski, jos heille aloitetaan hoito trastutsumabilla. Tällöin riski on kuitenkin pienempi kuin samanaikaisen trastutsumabin ja antrasykliinin käytön yhteydessä.

Koska trastutsumabin puoliintumisaika on noin 28-38 päivää, trastutsumabia voi olla verenkierrossa vielä 27 viikon kuluttua trastutsumabihoidon päättymisestä. Kardiotoxisuuden riski saattaa olla tavallista suurempi sellaisilla potilailla, joille annetaan antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) trastutsumabihoidon päättymisen jälkeen. Lääkäreiden olisi vältettävä antrasykliinipohjaisten hoitojen antamista 27 viikon ajan trastutsumabihoidon päättymisestä, jos vain mahdollista. Jos potilaalle kuitenkin annetaan jotakin antrasykliiniä, kuten epirubisiinia, on hänen sydämensä toimintaa seurattava huolellisesti.

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

Vakavaa sydämen toiminnan heikentymisen riskiä voidaan vähentää säännöllisellä vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) tarkkailulla hoitajakson aikana ja nopealla epirubisiinihoidon keskeytyksellä, kun ensimmäiset merkit heikentymisestä ilmenevät. Ensisijainen menetelmä toistuvaan sydämentoiminnan arviointiin on LVEF:n mittaaminen radiokardiografialla (MUGA) tai kaikukuvauksella (ECHO). Hoitoa edeltävän sydämen lähtöarvon arviointi sekä EKG:llä että MUGA:lla tai ECHO:lla on suositeltavaa erityisesti potilailla, joiden sydäntoksisuusriski on suurentunut. Toistuvat LVEF:n MUGA ja ECHO tutkimukset ovat tarpeen, erityisesti kun käytetään suuria, kumulatiivisia antrasykliiniannoksia. Tekniikan, jota käytetään arvioinnissa, tulisi olla sama koko seurannan ajan. Riskiryhmäpotilailla, erityisesti antrasykliinejä ja antrasykliinijohdoksia saavilla, on sydämen toimintaa tarkkailtava erityisen tarkasti.

Kardiomyopatian riskin vuoksi äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jos epirubisiinin kumulatiivinen annos ( $900 \text{ mg/m}^2$ ) on ylitettävä.

Kardiotoxisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen ja piilevä sydän- ja verisuonisairaus, aikaisempi tai samanaikainen sädehoito sydänpussin/välikarsinan alueella, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antrasykliinijohdoksilla sekä samanaikainen hoito muilla sydämen supistumiskykyä heikentävillä tai kardiotoxisilla lääkkeillä, kuten trastutsumabilla (ks. kohta 4.5). Riski on suurentunut iäkkäillä potilailla.

Sydäntoimintaa on seurattava erityisen tarkoin, jos potilaan saama kumulatiivinen annos on suuri tai hänellä on riskitekijöitä. Epirubisiinin aiheuttamaa kardiotoxisuutta voi kuitenkin ilmetä jo pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla ( $<900 \text{ mg/m}^2$ ) riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä. Epirubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antrasykliinijohdosten aiheuttama toksisuus on todennäköisesti additiivista. Epirubisiinihoito pitää lopettaa, jos potilaalla ilmenee sydämen toiminnan heikentymistä.

#### Lisääntymisjärjestelmä:

Epirubisiini voi olla genotoksinen. Epirubisiinihoitoa saavien miesten on käytettävä luotettavia ehkäisymenetelmiä ja jos mahdollista, harkittava sperman talteenottoa siltä varalta, että hoito aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

Epirubisiinihoitoa saavat naiset eivät saa tulla raskaaksi. 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 (ks. kohta 4.6).

#### 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 kudosaivourioita (vesikkelimuodostusta, vaikeaa selluliittia) ja kuolion. Jos epirubisiinin laskimonsisäisen annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen anto on lopetettava heti. Antrasykliinien ekstravasaatiosta aiheutuvia häiritseviä vaikutuksia voi ennaltaehkäistä tai vähentää välittömästi annetun spesifisen hoidon, esim. deksratsoksaanin, avulla (ks. kyseisen valmisteen käyttöohjeet). Kipua voidaan lievittää jäähdyttämällä kyseistä ihoaluetta, tai käyttämällä hyaluronihapoa tai dimetyylisulfoksidia. Potilasta on seurattava huolellisesti infuusion jälkeen, sillä kuolio voi kehittyä vasta viikkojen kuluttua ekstravasaation jälkeen. Tarvittaessa plastiikkakirurgia tulee konsultoida mahdollisesta toimenpiteestä.

#### Veri:

Muiden solunsalpaajien tavoin epirubisiinin voi aiheuttaa luuydinsuppressiota. Ennen jokaista epirubisiinin hoitokurssia ja sen aikana on määritettävä verenkuva, mukaan lukien leukosyyttien erittelylaskenta. Epirubisiinin hematotoksisuus ilmenee pääasiassa annoksesta riippuvaisena, korjaantuvana leukopeniana ja/tai granulosityopeniana (neutropenia); ne ovat epirubisiinin yleisimmät annosta rajoittavat akuutit toksisuudet. Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vaikeaa-asteisempia suuriannoksissa 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 trombosytopenia ( $<100\,000$  verihiutaletta/ $\text{mm}^3$ ) ja anemioita voi ilmetä. Vaikean luuydinsuppression kliinisiä seurauksia ovat kuume, infektio, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudosten hypoksia ja kuolema.

#### Sekundaarinen leukemia:

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

#### Tuumorilyysioireyhtymä:

Kuten muutkin sytotoksiset aineet, saattaa epirubisiinin aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaamaan neoplastisten solujen nopeaan hajoamiseen liittyy voimakas puriinikatabolia (tuumorilyysioireyhtymä). Jotta tämä voitaisiin havaita ja asianmukainen hoito aloittaa, potilaalta on aloitushoidon jälkeen määritettävä veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinitasot. Nesteytys, virtsan alkalointi ja hyperurikemian estohoito allopurinolilla voivat vähentää potentiaalisia tuumorin hajoamisesta johtuvia komplikaatioita.

#### 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). Epirubisiinin hoitoa saaville potilaille ei pidä antaa eläviä rokotteita. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voi sen sijaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille saattaa olla heikentynyt.

#### Maha-suolikanava:

Epirubisiini aiheuttaa oksentelua. Limakalvotulehdus/suutulehdus lääkkeen annon jälkeen ilmenee yleensä pian, ja voi vaikea-asteisena edetä parissa päivässä limakalvojen haavaumiksi. Tämä haittavaikutus häviää useimmilta potilailta kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

#### Maksa:

Epirubisiini eliminoituu pääasiallisesti maksan kautta. Maksan toimintaa (ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi, seerumin kokonaisbilirubiini) tulisi arvioida ennen epirubisiinihoidon aloittamista ja mahdollisuuksien mukaan myös hoidon aikana. Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla epirubisiinin puhdistuma voi pienentyä ja kokonaistoksisuus lisääntyä. Annoksen pienentäminen näillä potilailla on suositeltavaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Epirubisiinia ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### Munuaiset:

Seerumin kreatiniinitaso tulee tutkia säännöllisesti ennen hoitoa sekä hoidon aikana. Potilaille, joiden seerumin kreatiniinitaso on suurentunut (>5 mg/ml), suositellaan annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

#### Muut:

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

Epirubisiini saattaa värjätä virtsan punaiseksi pari päivää annostelun jälkeen.

#### Lisävaroitukset ja varotoimet koskien muita antoreittejä

##### *Virtsarakonsisäinen anto:*

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

##### *Anto valtimoon:*

Epirubisiinin anto valtimoon (valtimon katetriembolisaatio primaarin maksasolukarsinooman tai maksametastaasin paikalliseen tai alueelliseen hoitoon) saattaa aiheuttaa (laskimoon annettavan epirubisiinin annon jälkeen havaittavan systeemisen toksisuuden kaltaisen toksisuuden lisäksi) paikallisia tai alueellisia tapahtumia, joita ovat mm. maha-pohjukaissuolihaavat (todennäköisesti seurausta lääkkeiden takaisinvirtauksesta mahalaukkuvaltimoon) ja sappitiehyiden ahtautuminen lääkkeestä aiheutuvan sklerosoivan kolangiitin seurauksena. Tämä antoreitti saattaa johtaa perfusoituneiden kudosten laajaan nekroosiin.

#### Apuaineet

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää 18 mg natriumia per 5 ml injektio-pullo, joka vastaa 0,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 35 mg natriumia per 10 ml injektio-pullo, joka vastaa 1,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 89 mg natriumia per 25 ml injektio-pullo, joka vastaa 4,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 177 mg natriumia per 50 ml injektio-pullo, joka vastaa 8,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.



Tämä lääkevalmiste sisältää 354 mg natriumia per 100 ml injektiopullo, joka vastaa 17,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannista aikuisille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Epirubisiinia käytetään pääasiassa yhdessä muiden sytostaattien kanssa. Additiivista toksisuutta voi ilmetä erityisesti luuytimeen/vereen ja maha-suolikanavaan kohdistuvien vaikutusten suhteen (ks. kohta 4.4). Kardiotoksisuuden riski voi lisääntyä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa kardiotoksisilla lääkeaineilla (esim. 5-fluorourasiili, syklofosfamidi, sisplatiini, taksaanit) tai samanaikaista (tai aiempaa) sädehoitoa mediastinaalialueelle sekä yhteiskäytössä muiden sydämen toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, (esim. kalsiumsalpaajat). Sydämen toimintaa on valvottava 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 kardiotoksisten lääkkeiden kanssa, ellei potilaan sydämen toimintaa seurata tarkoin. Niillä potilailla, jotka saavat antrasykliinejä lopetettuaan muiden kardiotoksisten lääkkeiden (erityisesti pitkän puoliintumisaajan omaavien lääkkeiden, kuten trastutsumabin) käytön, voi olla lisääntynyt kardiotoksisuuden riski. Trastutsumabin puoliintumisaika on noin 28-38 päivää ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikon ajan. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on tarkkailtava 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.

Deksverapamiili voi muuttaa epirubisiinin farmakokinetiikkaa ja mahdollisesti lisätä epirubisiinin luuydinsuppressiivista vaikutusta.

Eräissä tutkimuksissa huomattiin, että dosetakseli voi lisätä epirubisiinin metaboliittien pitoisuutta plasmassa, kun sitä annetaan heti epirubisiinin jälkeen.

Samanaikainen interferoni  $\alpha_2b$ :n anto voi aiheuttaa epirubisiinin sekä terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan, että kokonaispuhdistuman vähenemistä.

Ennen epirubisiinia annettu paklitakseli voi suurentaa muuttumattoman epirubisiinin ja sen metaboliittien (esim. epirubisinolin) pitoisuuksia plasmassa. Epirubisiinin metaboliitit eivät kuitenkaan ole toksisia eivätkä aktiivisia. Paklitakselin tai dosetakselin samanaikainen anto ei vaikuttanut epirubisiinin farmakokinetiikkaan silloin, kun epirubisiini annettiin ennen taksaania. Yhden tutkimuksen mukaan epirubisiini vähentää paklitakselin puhdistumaa. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, jos näitä kahta lääkeainetta annostellaan portaittain. Epirubisiini- ja paklitakseli-infusioiden välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin väli.

Kiniini voi nopeuttaa epirubisiinin alkuvaiheen jakautumista verestä kudoksiin ja vaikuttaa epirubisiinin jakautumiseen veren punasoluissa.

Simetidiini 400 mg, annettuna kahdesti päivässä ennen epirubisiinia 100 mg/m<sup>2</sup> joka kolmas viikko, johti 50 %:n lisäykseen epirubisiinin AUC-arvossa ja 41 %:n lisäykseen epirubisinolin AUC-arvossa (jälkimmäinen p<0.05). 7-deoksi-doksorubisinoli-aglykonin AUC ja maksan veren virtaus eivät

vähentyneet, joten alentunut sytokromi P-450:n aktiivisuus ei selitä tuloksia. Simetidiinin anto on lopetettava epirubisiinihoidon ajaksi.

Mahdollisuus hematopoieesiin tulee ottaa huomioon, kun kysymyksessä on (esi)hoito lääkkeillä, jotka vaikuttavat luuytimeen (ts. sytostaatit, sulfonamidi, kloramfenikoli, difenyylihydantoiini, amidopyriinijohdokset, antiretroviraaliset lääkeaineet).

Lisääntynyttä luuydinsuppressiota voi ilmetä potilailla, jotka saavat antrasykliiniä ja deksratsoksaania yhdessä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on ohjeistettava välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana, ja heidän on käytettävä jotakin tehokasta ehkäisykeinoa.

Eläintutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että epirubisiini voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3). Jos epirubisiinia käytetään raskaana olevalle naiselle tai potilas tulee raskaaksi epirubisiinihoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista vaaroista ja tarjottava geneettistä neuvontaa.

Varmaa tietoa epirubisiinin teratogeenisuudesta ei ole. Kuten useimmilla syöpälääkevalmisteilla, epirubisiinilla on todettu olevan mutageenisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). 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

Ei tiedetä, erittykö epirubisiini äidinmaitoon. 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.

##### Hedelmällisyys

Ei tiedetä varmuudella, onko epirubisiinilla haitallisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen.

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. Sekä mies- että naispotilaille, jotka saavat epirubisiinia, tulee kertoa lääkkeen mahdollisista haittavaikutuksista hedelmällisyyteen.

Epirubisiini voi aiheuttaa amenorreaa tai ennenaikaisen menopaussin premenopausaalisille naisille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Epirubisiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole arvioitu systemaattisesti. Epirubisiini voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua jaksoittain, mikä voi johtaa hetkelliseen ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn heikkenemiseen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu epirubisiinihoidon aikana ja niiden yleisyys on seuraava: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tai tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Useammalle kuin 10 prosentille epirubisiinilla hoidetuista potilaista saattaa ilmaantua hättävaiikutuksia. Tavallisimpia hättävaiikutuksia ovat myelosuppressio, ruoansulatuselimistön haitat, ruokahaluttomuus, alopesia ja infektiot.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Hättävaiikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Infektio
	Tuntematon	Pneumonia, sepsis ja septinen sokki saattaa esiintyä myelosuppression seurauksena
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Akuutti lymfosyyttinen leukemia, akuutti myelogeeninen leukemia. Sekundaarinen akuutti myelogeeninen leukemia, johon saattaa liittyä preleukeeminen vaihe potilailla, jotka ovat saaneet epirubisiinia yhdistelmänä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkkeiden kanssa. Näiden leukemioiden latenssivaihe on lyhyt (1–3 vuotta).
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Myelosuppressio* (leukopenia, granulositytopenia ja neutropenia, anemia ja kuumeinen neutropenia)
	Melko harvinainen	Trombosytopenia
	Tuntematon	Myelosuppressiosta johtuvaa verenvuotoa ja kudoshypoksiaa saattaa esiintyä
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Allergiset reaktiot virtsarakkoon annon jälkeen
	Harvinainen	Anafylaksia (anafylaktiset/anafylaksian kaltaiset reaktiot, joihin saattaa liittyä sokki sekä ihottumaa, kutinaa, kuumetta ja vilunväristyksiä)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus, elimistön kuivuminen
	Harvinainen	Hyperurikemia (neoplastisten solujen nopean hajoamisen seurauksena) (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
	Harvinainen	Heitehuimaus
Silmät	Tuntematon	Konjunktiviitti, keratiitti
Sydän	Harvinainen	Kardiotoksisuus (EKG-poikkeavuudet, takykardia, rytmihäiriöt, kardiomyopatia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (hengenahdistus, edeema, maksan suurentuma, askites, keuhkoedeema, pleuraaliefuusio, galoppirytmii), kammioperäinen takykardia, bradykardia, eteis-kammiokatkos, haarakatkos) (ks. kohta 4.4).
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
	Melko harvinainen	Flebiitti, tromboflebiitti
	Tuntematon	Sokki, satunnaiset tromboemboliset tapahtumat, mukaan lukien keuhkoembolia (joka johti yksittäisissä tapauksissa kuolemaan)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, joka saattaa johtaa elimistön kuivumiseen, ruokahaluttomuus ja vatsakipu. Limakalvotulehdusta (saattaa ilmaantua 5–10 päivää hoidon aloittamisen jälkeen ja siihen tavallisesti liittyy stomatiittia ja kivuliasta eroosiota, haavaumia ja verenvuotoja pääasiassa kielen syrjässä ja kielen alapuolisessa limakalvossa), suutulehdusta, ruokatorvitulehdusta ja suun limakalvon hyperpigmentaatiota saattaa esiintyä.
	Tuntematon	Suukipu, poltteleva tunne limakalvoilla

Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Hiustenlähtö, yleensä korjautuva (60–90 %:lla hoidetuista potilaista). Miehillä myös parran kasvu heikkenee.
	Melko harvinainen	Ihon ja kynsien hyperpigmentaatio, ihon punoitus, valoyliherkkyys, ihon yliherkkyys sädehoidolle (ns. sädehoitaihottuma).
	Harvinainen	Urtikaria
	Tuntematon	Paikallinen toksisuus, ihottuma, kutina, ihomuutokset, ihon punoitus,
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Virtsan värjäytyminen punaiseksi annostelua seuraavien 1–2 päivän ajaksi
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Amenorrea, atsoospermia
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Infuusiosuonen punoitus. Paikallinen flebiitti, fleboskleroosi. Paikallista kipua ja kudoksen nekroosia saattaa esiintyä (vahingossa tapahtuneen suononulkoisen injektion jälkeen).
	Harvinainen	Kuume, vilunväristykset, hyvin korkea kuume, sairaudentunne, voimattomuus
	Tuntematon	Vaikea selluliitti
Tutkimukset	Harvinainen	Transaminaasitasojen muutokset
	Tuntematon	Vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Kemiallista, joskus hemorragista, kystiittiä on havaittu virtsarakkoon annostelun jälkeen (ks. kohta 4.4)

\*Suuriannoksista epirubisiinihoitoa on annettu turvallisesti useille potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet epirubisiinihoitoa ja joilla on ollut erilaisia kiinteitä kasvaimia. Suuriannoksisen epirubisiinihoidon todettiin aiheuttavan samanlaisia haittavaikutuksia kuin perinteisetkin annokset aiheuttavat, lukuun ottamatta korjautuvaa vakavaa neutropeniaa ( $< 500$  neutrofilia/mm<sup>3</sup>  $< 7$  päivän ajan), jota esiintyi useimmilla potilailla. Vain muutama potilas joutui sairaalaan ja sai tukihoidoa suurien annosten aiheuttamiin vakaviin tulehduskomplikaatioihin.

#### *Anto virtsarakkoon:*

Vain pieni määrä vaikuttavaa ainetta imeytyy verenkiertoon virtsarakkoon annetun instillaatiohoidon jälkeen, joten vaikeat systeemiset haittavaikutukset ja allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat paikalliset reaktiot, kuten polttava tunne ja tiheävirtsaus (pollakisuria). Satunnaisia bakteerikystiittejä ja kemiallisia kystiittejä on ilmoitettu (ks. kohta 4.4). Nämä haittavaikutukset ovat useimmiten ohimeneviä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Epirubisiinin akuutti yliannostus aiheuttaa akuutin vakavan luuydinsuppression (pääasiassa leukopenia ja trombositopenia) 10–14 päivän kuluessa, 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 hoitosuosituksen mukaisesti.

#### Hoito:

Oireenmukainen. Potilaalle tulee tällöin antaa tukihoidoa, jonka keinoina tulee käyttää antibiootteja, verensiirtoa ja toimenpiteitä potilaan suojaamiseksi infektio tartunnoilta. Epirubisiinia ei voida poistaa dialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antrasykliinit ja niihin rinnastettavat yhdisteet, ATC-koodi: L01D B03

Epirubisiinin vaikutusmekanismi perustuu sen kykyyn sitoutua DNA:han. Soluviljelmillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että epirubisiini läpäisee nopeasti solun seinämän, sijoittuu tumaan ja estää sekä nukleiinihapposynteesin että mitosisin. Epirubisiinin on todettu vaikuttavan moniin erilaisiin kokeellisiin kasvaimiin, joita ovat esimerkiksi L1210- ja P388-leukemiat, sarkoomat SA180 (kiinteät ja askites muodot), B16-melanooma, rintasyöpä, Lewisin keuhkasyöpä ja paksusuolen syöpä 38. Epirubisiini on vaikuttanut myös ihmisestä atyymisiin karvattomiin hiiriin siirrettyihin kasvaimiin (melanooma, rinta-, keuhko-, eturauhas- ja munasarjasyövät).

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Potilailla, joilla on normaali maksan ja munuaisten toiminta, epirubisiinin laskimonsisäisen annostelun ( $60 - 150 \text{ mg/m}^2$ ) jälkeen pitoisuus plasmassa vähenevät tri-eksponentiaalisesti. Vähentyminen etenee aluksi hyvin nopeasti, mutta loppuvaiheessa hitaasti. Puoliintumisaajan keskiarvo on noin 40 tuntia. Nämä arvot ovat farmakokineettisen lineaarisuuden rajoissa sekä plasman puhdistuma-arvojen että metabolisen reitin suhteen.  $60$  ja  $120 \text{ mg/m}^2$  välillä farmakokineetiikka on lineaarista;  $150 \text{ mg/m}^2$  on annoslineaarisuuden raja. Tärkeimmät tunnistetut metaboliitit ovat epirubisinoli (13-hydroksi-epirubisiini) sekä epirubisiinin ja epirubisinolin glukuronidit.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa virtsarakon carcinoma in situ -potilailla epirubisiinin plasmapitoisuudet rakonsisäisen annon jälkeen olivat tyypillisesti matalia ( $<10 \text{ ng/ml}$ ). Merkittävää systeemistä resorptiota ei tämän vuoksi oleteta tapahtuvan. Potilailla, joilla on virtsarakon limakalvon vaurioita (esim. tuumori, kystiitti, leikkaus), voidaan odottaa korkeampaa resorptionopeutta.

Epirubisiinin ja doksorubisiinin metabolia eroaa 4'-O-glukuronisaation osalta, mikä saattaa selittää epirubisiinin nopeamman eliminaation ja vähäisemmän toksisuuden. Tärkeimmän metaboliitin, eli 13-hydroksi-johdannaisen (epirubisinolin), pitoisuus plasmassa ovat systemaattisesti pienemmät ja käytännöllisesti katsoen samansuuntaiset kuin muuttumattoman lääkkeen pitoisuudet.

Epirubisiini eliminoituu pääosin maksan kautta; korkeat plasman puhdistuma-arvot ( $0,9 \text{ l/min}$ ) osoittavat, että tämä hidas eliminaatio johtuu laajasta kudossyövästä. Noin 9 - 10 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan 48 tunnin sisällä.

Sappieritys on tärkein eliminaatioreitti, koska noin 40 % annetusta annoksesta on sappinesteessä 72 tunnin kuluttua. Aine ei läpäise veri-aivoestettä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvien epirubisiiniannosten aiheuttamien toksisten vaikutusten kohde-elimä rotassa, kanissa ja koirassa olivat hemolymfopoieettinen järjestelmä, ruoansulatuskanava, munuainen, maksa ja sukuelimet. Epirubisiini oli kardiotoksinen rotalla, kanilla ja koiralla.

Muiden antrasykliinien tavoin epirubisiini oli mutageeninen, genotoksinen, embryotoksinen ja karsinogeeninen rotilla.

Rotilla ja kaneilla ei esiintynyt epämuodostumia, mutta muiden antrasykliinien ja sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiinia tulee pitää mahdollisesti teratogeenisena.

Rotilla ja hiirillä tehty tutkimus osoitti, että epirubisiinin ekstravasaatio aiheuttaa kudoksetekroosia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kloorivetyhappo pH:n säätämiseen  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Epirubisiinihydrokloridi-injektioneste ei saa olla pitkään kosketuksissa emäksisten liuosten kanssa (mukaan lukien bikarbonaattia sisältävät liuokset), koska ne voivat aiheuttaa lääkkeen hydrolysoitumista. Vain kohdassa 6.6 mainittuja liuottimia saa käyttää.

Injektionestettä tai laimennettuja liuoksia ei saa sekoittaa yhteen minkään muun lääkkeen kanssa. Fysikaalinen yhteensopimattomuus hepariinin kanssa on raportoitu.

Epirubisiinia ei tule sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

*Myyntipakkauksen kesto aika:*

3 vuotta

*Kesto aika avaamisen jälkeen:*

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä ja käyttämättä jäänyt lääkeaine tulee hävittää käytön jälkeen. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi kumitulpan lävistämisen jälkeen. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen varastointi ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

*Kesto aika laimentamisen jälkeen:*

Valmiste tulee käyttää välittömästi kumitulpan lävistämisen jälkeen. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen varastointi ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Lasinen injektiopullo (tyyppi 1) bromibutyylikumitulpalla ja metallisella korkilla (alumiini), jossa polypropeeni kiekko. Epirubicin Actavis -injektiopullot on pakattu joko suoja muovin sisään tai ilman sitä.

*Pakkauskoost:*

1 x 5 ml injektiopullo (10 mg/5 ml)

1 x 10 ml injektiopullo (20 mg/10 ml)

1 x 25 ml injektiopullo (50 mg/25 ml)

1 x 50 ml injektiopullo (100 mg/50 ml)

1 x 100 ml injektiopullo (200 mg/100 ml)

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

*Laskimonsisäinen annostelu:*

Epirubicin Actaviksen annostelu on suositeltavaa vapaasti virtaavan laskimonsisäisesti infusoitavan natriumkloridiliuoksen kanssa (ks. kohta 4.2).





### *Rakonsisäinen annostelu:*

Epirubicin Actavis tulee laimentaa steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen tai 0,9 % steriiliin natriumkloridiliuokseen ennen annostelua (ks. kohta 4.2).

Injektioneste ei sisällä säilöntäaineita ja pullon sisällöstä käyttämättä jäävä osa tulee hävittää välittömästi.

### Ohjeet syöpälääkkeiden turvallisesta käsittelystä ja käytöstä:

1. Mikäli infuusioliuoksen valmistaminen on tarpeen, infuusioliuoksen saavat valmistaa vain koulutetut henkilöt aseptisissä olosuhteissa.
2. Infuusioliuoksen valmistus tulee suorittaa tarkoitukseen varatuissa aseptisissä työtiloissa.
3. Epirubisiinia käsittelevän henkilön tulee käyttää kertakäyttöhansikkaita, suojalaseja, suojatakia ja hengityssuojainta.
4. Varotoimia tulee noudattaa, jotta lääkeainetta ei vahingossa joudu silmiin. Jos ainetta kuitenkin joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava runsaalla vedellä ja/tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridiliuoksella, jonka jälkeen henkilön tulee ottaa yhteys lääkäriin.
5. Jos ainetta joutuu iholle, iho on pestävä perusteellisesti saippualla ja joko vedellä tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Ihoa ei kuitenkaan saa vahingoittaa harjalla. Kädet on aina pestävä käsineiden riisumisen jälkeen.
6. Roiskunut tai vuotanut aine tulee pyyhkiä laimealla natriumhypokloriittiliuoksella (1 % kloriinia), mieluiten imeyttämällä, jonka jälkeen alue on pestävä vedellä. Kaikki siivousvälineet tulee hävittää jäljempänä selostetulla tavalla.
7. Raskaana olevat henkilöt eivät saa käsitellä sytotoksisia aineita.
8. Sytotoksisten lääkeaineiden käsittelyssä ja/tai laimennuksessa käytetyt tarvikkeet (ruiskut, neulat jne.) tulee hävittää asianmukaisin turvatoimin. Kaikki käyttämätön lääkeaine ja jättemateriaalit tulee hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group hf.  
Reykjavíkurvegi 76 - 78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23026

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.11.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.6.2020