

## Valmisteyhteenveto

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epirubicin Accord 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 2 mg epirubisiinihydrokloridia.

Yksi 5/10/25/ 50/100 ml injektiopullo sisältää 10/20/50/100/200 mg epirubisiinihydrokloridia.  
Apuaine: sisältää natriumia 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos  
Kirkas, punainen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Epirubisiinia käytetään usean eri kasvainsairauden hoitoon mukaan lukien seuraavat:

- rintasyöpä
- mahasyöpä

Virtsarakkoon injisoituna epirubisiini on todettu olevan hyödyllinen seuraavien tilojen hoidossa:

- papillaarinen pinnallinen rakkosyöpä
- virtsarakon in situ -karsinooma
- transuretraalisen resektion jälkeinen pinnallisen rakkosyövän uudelleenesiintymisen ehkäisy

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Epirubisiini on tarkoitettu annosteltavaksi ainoastaan laskimoon tai virtsarakkoon.

Tietoa ei ole epirubisiinin turvallisuudesta ja tehokkuudesta lapsilla.

#### Annostelu laskimoon

Epirubisiini suositellaan annettavaksi erillisenä keittosuolaliuosinfuusiona laskimoon sen jälkeen kun on varmistettu, että neula on asetettu asianmukaisesti laskimoon. Ekstravasaation välttämiseksi tulee huolehtia (ks. kohta 4.4). Ekstravasaatiotilanteessa lääkkeen antaminen on keskeytettävä välittömästi.

#### Perinteinen annostus

Kun epirubisiinia käytetään yksinään, suositeltu annostus aikuispotilailla on 60-90 mg kehon pinta-alan m<sup>2</sup> kohti. Epirubisiini injisoidaan laskimonsisäisesti 3-5 minuutin aikana. Annos toistetaan 21 päivän välein potilaan luuytimen tilasta riippuen.

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

### Suuri annos

Jos epirubisiinia käytetään yksinään suuriannoksena hoitomuotona keuhkosityövän hoitoon, valmiste on annosteltava seuraavan hoito-ohjelman mukaisesti:

- Pienisoluinen keuhkosityöpä (ei aiemmin hoidettu): 120 mg/m<sup>2</sup> päivä 1, kolmen viikon välein.

Suuriannoksena hoitona epirubisiini voidaan antaa boluksena laskimoon 3-5 minuutin aikana tai enintään 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.

### Rintasyöpä

Imusolmukepositiivisen rintasyövän liittäishoidossa suositellaan epirubisiiniannoksen antamista laskimoon 100 mg/m<sup>2</sup> (kerta-annos päivänä 1) - 120 mg/m<sup>2</sup> (annos jaetaan kahteen osaan ja annostellaan päivinä 1 ja 8) 3-4 viikon välein yhdessä laskimoon annettavan syklofosfamidin ja 5-fluorourasiilin sekä suun kautta annettavan tamoksifeenin kanssa (paikallisten ohjeiden mukaisesti).

Pienempiä annoksia (60-75 mg/m<sup>2</sup> perinteisessä hoidossa ja 105-120 mg/m<sup>2</sup> suuriannoksellisessa hoidossa) suositellaan potilaille, joilla luuytimen toiminta on heikentynyt aiemman kemoterapian tai sädehoidon, potilaan iän tai neoplastisen luuydininfiltraation johdosta. Antokerran kokonaisannos voidaan jakaa 2-3 peräkkäiselle päivälle.

Seuraavia epirubisiiniannoksia käytetään yleisesti monoterapiassa ja yhdistelmäkemoterapiahoitossa monien kasvainten hoitoon:

Syöpäindikaatio	Epirubisiiniannos (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monoterapia	Yhdistelmähoito
Munasarjasyöpä	60-90	50-100
Vatsasyöpä	60-90	50
Pienisoluinen keuhkosityöpä (SCLC)	120	120
Virtsarakkosityöpä	50 mg /50 ml tai 80 mg /50 ml (in situ-karsinooma) Profylaktinen: 50 mg /50 ml viikottain 4 viikon ajan, sitten kuukausittain 11 kuukauden ajan	

<sup>a</sup> Annostellaan yleensä 21 päivän välein päivänä 1 tai päivinä 1, 2 ja 3

### Yhdistelmähoito

Jos epirubisiinia käytetään yhdessä muiden sytotoksisten valmisteiden kanssa, annosta on vähennettävä sen mukaisesti. Yleisesti käytetyt annokset on esitetty edellä olevassa taulukossa. Epirubisiinin maksimaalisen kumulatiivisen annoksen (tavallisesti 720-1000 mg/m<sup>2</sup>) määrittämisessä tulee ottaa huomioon sydäntoksisilla lääkkeillä mahdollisesti tapahtuva samanaikainen hoito.

### Maksan vajaatoiminta

Epirubisiinin pääasiallinen poistuminen on hepatobiliaarinen järjestelmä. Jos potilaalla esiintyy maksan vajaatoimintaa, on annosta pienennettävä seerumin bilirubiiniarvon perusteella seuraavasti:

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

\*ASAT - aspartaattiaminotransferaasi

### Munuaisten vajaatoiminta

Lievä munuaisten vajaatoiminta ei näytä vaativan annoksen vähentämistä, koska vain vähäinen määrä epirubisiinia poistuu kehosta tätä reittiä. Pienempiä aloitusannoksia tulee harkita potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini on >450µmol/l).

### Virtsarakkoon annostelu

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

Pinnallisen rakkosyövän hoitoon suositellaan seuraavaa hoitosuunnitelmaa alla annettua laimennustaulukkoa käyttäen:

8 viikottaista 50 mg /50 ml instillaatiota (laimennettuna keittosuolaliuksella tai tislattulla sterilillä vedellä).

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

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

Profylaktisina: 4 viikottaista 50 mg / 50 ml annosta, minkä jälkeen sama annos 11 kertaa kerran kuukaudessa.

### VIRTSARAKON INSTILLAATIONESTEIDEN LAIMENNUSTAULUKKO

Tarvittava epirubisiiniannos	2 mg / ml epirubisiinihydrokloridi-injektion määrä	Steriilin laimenninveden tai 0,9 % keittosuolaliuksen määrä	Yhteismäärä virtsarakonsisäiseen instillaatioon
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Nesteen pitäisi pysyä virtsarakossa 1-2 tunnin ajan. Potilasta on neuvottava olemaan juomatta nesteitä 12 tunnin ajan ennen instillaatiota, jotta virtsa ei laimenna nestettä liikaa. Installaation aikana potilasta on käännettävä aika ajoin ja neuvottava virtsaamaan installaation päätyttyä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Epirubisiini on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- Potilaat, joilla on todettu yliherkkyyttä vaikuttavalle ainesosalle, millekään apuaineelle, muille antrasyklineille tai antraseenidioneille.

- Imetys.

#### *Anto laskimoon:*

- Potilaat, joilla on pitkäkestoinen myelosuppressio.
- Potilaat, joilla on merkittävä aiemman joko antineoplastisen lääkkeen tai mediastinaaliselle perikardiaalialueelle annetun sädehoidon aiheuttama myelosuppressio ja/tai potilaat, joita hoidetaan mahdollisesti sydäntoksisilla lääkevalmisteilla (ks. kohta 4.5).
- Potilaat, jotka ovat saaneet kumulatiivisen maksimiannoksen epirubisiinia ja/tai muita antrasykliinejä (esim. doksorubisiinia tai daunorubisiinia) ja antraseenidioneja (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joilla tällä hetkellä on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoiminta ja sydäninfarkti.
- Potilaat, joilla on akuutti systeeminen infektio.
- Potilaat, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.
- Potilaat, joilla on vaikeita rytmihäiriöitä.
- Potilaat, joilla on epästabili angina pectoris.
- Potilaat, joilla on kardiomyopatia.

Epirubisiinin intravesikaalinen annostelu on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- virtsatieulehdukset
- invasiiviset virtsarakonseinämän läpi tunkeutuvat kasvaimet
- katetrointiongelmat
- virtsarakon tulehdus
- hematuria.

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

**Yleistä.** Epirubisiinia saa antaa ainoastaan pätevän, sytotoksisen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Diagnostisten ja hoidollisten välineiden on oltava valmiit hoidon toteutukseen ja mahdollisiin myelosuppression aiheuttamiin komplikaatioihin, etenkin suuriannoksisten epirubisiinihoitojen aikana.

Epirubisiinihoidon saa aloittaa, vasta kun potilas on toipunut aiemman sytotoksisen hoidon aiheuttamista akuuteista toksisuuksista (kuten stomatiitista, neutropeniasta, trombosytopeniasta ja yleistyneistä infektioista).

Vaikka suuriannoksinen epirubisiinihoito (esim.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> 3–4 viikon välein) aiheuttaa yleensä samankaltaisia häirtäytymiä kuin vakioannokset ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> 3–4 viikon välein), neutropenian ja stomatiitin/mukosiitin vaikeusaste voi pahentua. Suuriannoksinen epirubisiinihoito edellyttää erityistä tarkkaavaisuutta syvän myelosuppression aiheuttamien mahdollisten kliinisten komplikaatioiden varalta.

**Sydämen toiminta.** Kardiotoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmentyä joko varhaisina (eli akuutteina) tai viivästyneinä tapahtumina.

**Varhaiset (eli akuutit) tapahtumat.** Epirubisiinin varhainen kardiotoksisuus tarkoittaa pääasiassa sinustakykardiaa ja/tai EKG-poikkeavuuksia, kuten ST-T-aallon epäspesifisiä muutoksia. Lisäksi on raportoitu takyarytmioita, mukaan lukien sydänkammioiden ennenaikeista supistelu, kammiotakykardiaa ja bradykardiaa sekä eteis-kammiokatkoksia ja haarakatkoksia. Nämä vaikutukset eivät tavallisesti ennakoivat viivästyneen kardiotoksisuuden kehittymistä myöhemmin, vaikutukset ovat vain harvoin kliinisesti merkityksellisiä, eikä epirubisiinihoitoa tulisi yleensä lopettaa niiden vuoksi.

**Viivästyneet tapahtumat.** Viivästynyt kardiotoksisuus kehittyy yleensä epirubisiinihoidon myöhemmässä vaiheessa tai 2–3 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta, mutta tätäkin myöhempiä tapahtumia (useita kuukausia tai vuosia hoidon päättymisen jälkeen) on raportoitu. Viivästynyt kardiotoksisuus ilmenee

sydämen vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisenä ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkeinä ja oireina. Näitä ovat esimerkiksi hengenahdistus, keuhkoedeema, alaraajojen turvotus, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguria, askites, pleuraeffuusio ja galoppirytmii. Henkeä uhkaava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta on antrasykliinien aiheuttaman kardiomyopatian vaikein muoto ja epirubisiinin kumulatiivista annosta rajoittava toksisuus.

Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittymisriski suurenee nopeasti kumulatiivisen kokonaisannoksen suurentuessa yli määrän  $900 \text{ mg/m}^2$ ; tämän kumulatiivisen annoksen saa ylittää vain äärimmäistä varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 5.1).

Sydämen toiminta on tutkittava ennen epirubisiinihoitoa, ja sitä on seurattava koko hoidon ajan vaikean vajaatoiminnan riskin minimoimiseksi. Riskiä voidaan pienentää tarkkailemalla LVEF-arvoa säännöllisesti hoidon aikana ja lopettamalla epirubisiinihoito heti sydämen toiminnan heikkenemisen ensi merkkien ilmetessä. Sopiva kvantitatiivinen menetelmä sydämen toiminnan (LVEF-arvon mittaukseen) toistuvaan seurantaan on tasapainotila-angiografia eli MUGA (multi-gated radionuclide angiography) tai sydämen kaikututkimus. Sydämen toiminta on suositeltavaa tutkia lähtötilanteessa EKG:llä ja joko MUGA:lla tai kaikututkimuksella, erityisesti jos potilaalla on suurentuneen kardiotoxisuuden riskitekijöitä. LVEF-arvo tulisi mitata toistuvasti MUGA- tai kaikututkimuksella, erityisesti jos antrasykliiniannos on tavanomaista suurempi ja kumulatiivinen. Koko seurannan ajan tulisi käyttää samaa tutkimusmenetelmää.

Kardiomyopatian riskin vuoksi  $900 \text{ mg/m}^2$ :n kumulatiivisen epirubisiiniannoksen saa ylittää vain äärimmäistä varovaisuutta noudattaen.

Kardiotoxisuuden riskitekijöitä ovat aktiivinen tai inaktiivinen sydän- ja verisuonisairaus, aiempi tai samanaikainen sädehoito mediastinaaliselle/perikardiaaliselle alueelle, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla sekä muiden sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, jotka vähentävät sydämen supistumiskykyä tai ovat kardiotoxisia (esim. trastutsumabi) (ks. kohta 4.5)..

Sydämen toimintaa on seurattava erityisen tiiviisti silloin, jos potilas saa suuria kumulatiivisia annoksia tai hänellä on riskitekijöitä. Epirubisiinin aiheuttamaa kardiotoxisuutta voi ilmetä pienemmälläkin kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä vai ei. Epirubisiinin ja muiden antrasykliinien tai antraseenidionien toksisuus on luultavasti additiivista.

**Hematologinen toksisuus.** Muiden sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiini saattaa aiheuttaa myelosuppressiota. Täydellinen verenkuvasta (mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta) on tutkittava ennen epirubisiinin jokaista hoitajaksoa sekä sen aikana. Annoksesta riippuvainen, korjaantuva leukopenia ja/tai granulositytopenia (neutropenia) on epirubisiinin aiheuttaman hematologisen toksisuuden vallitseva ilmenemismuoto ja yleisin tämän lääkkeen annosta rajoittava akuutti toksisuus. Leukopenia ja neutropenia ovat yleensä vaikea-asteisempia suuriannoksissa hoito-ohjelmissa, ja solumäärät ovat pienimmillään 10–14 päivän kuluttua lääkkeen annosta. Nämä haitat ovat tavallisesti ohimeneviä, ja valkosolu-/neutrofiilimäärät normalisoituvat useimmiten 21. päivään mennessä. Lisäksi voi ilmetä trombositytopeniaa ja anemiaa. Vaikean myelosuppression klinisiä seurauksia ovat kuume, infektio, sepsis/septikemia, septinen sokki, verenvuoto, kudoshypoksia tai kuolema.

**Sekundaarinen leukemia.** Antrasykliinihoitoa, myös epirubisiinia, saaneilla potilailla on raportoitu sekundaarista leukemiaa, johon voi liittyä tai olla liittymättä leukemian esivaihe. Sekundaarinen leukemia on yleisempi silloin, kun antrasykliinejä annetaan yhdessä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkkeiden kanssa; yhdessä sädehoidon kanssa; kun potilaat ovat saaneet esihoidona raskasta sytotoksista lääkehoitoa tai kun antrasykliiniannosta on suurennettu. Tällaisen leukemian latenssiaika voi olla 1–3 vuotta (ks. kohta 5.1).

**Ruoansulatuselimistö.** Epirubisiini aiheuttaa oksentelua. Pian lääkkeen annon jälkeen ilmenee usein mukosiittia/stomatiittia, joka voi vaikea-asteisena edetä muutamassa päivässä limakalvon ulseraatioiksi.

Useimmat potilaat toipuvat tästä haittatapahtumasta kolmanteen hoitoviikkoon mennessä.

**Maksan toiminta.** Epirubisiini eliminoituu ensisijaisesti hepatobiliaarisen järjestelmän kautta. Seerumin kokonaisbilirubiini- ja ASAT-pitoisuudet on mitattava sekä ennen epirubisiinihoitoa että sen aikana. Suurentunut bilirubiini- tai ASAT-pitoisuus voi hidastaa lääkkeen puhdistumaa, jolloin kokonaistoksisuus kasvaa. Tällaisen potilaan hoitoon suositellaan tavanomaista pienempää annosta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Epirubisiinia ei saa antaa potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti (ks. kohta 4.3).

**Munuaisten toiminta.** Seerumin kreatiniinipitoisuus on määritettävä sekä ennen hoitoa että sen aikana. Annostusta on muutettava, jos potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus on > 5 mg/dl (ks. kohta 4.2).

**Vaikutukset pistokohdassa.** Lääkkeen pistäminen pieneen verisuoneen tai toistuva pistäminen samaan laskimoon voi aiheuttaa fleboskleroosin. Suosittelujen antotoimenpiteiden noudattaminen saattaa minimoida pistokohdan flebiitin/tromboflebiitin riskin (ks. kohta 4.2).

**Ekstravasaatio.** Epirubisiinin ekstravasaatio laskimoon pistämisen aikana saattaa aiheuttaa paikallista kipua, vaikeita kudosaurioita (rakkulointi, vaikea selluliitti) ja nekroosin. Jos epirubisiinin laskimoon annon aikana ilmenee ekstravasaation merkkejä tai oireita, lääkkeen infuusio on lopetettava heti. Antrasykliinien ekstravasaatiosta aiheutuvia haittavaikutuksia voidaan estää tai vähentää välittömästi annettavalla spesifisellä hoidolla, esim. deksratsoksaanilla (ks. tarkemmat tiedot kyseisestä valmisteyhteenvedosta). Potilaan kipua voidaan lievittää viilentämällä ihoaluetta ja pitämällä se viileänä käyttämällä hyaluronihappoa tai dimetyylisulfoksidia (DMSO). Potilasta on seurattava tarkoin tätä seuraavana aikana, koska nekroosi voi ilmaantua vasta useiden viikkojen kuluttua ekstravasaatiosta. Plastiikkakirurgia on konsultoitava mahdollisen poistoleikkauksen tarpeesta.

**Muuta.** Muiden sytotoksisten aineiden tavoin epirubisiinin käytön yhteydessä on satunnaisesti raportoitu tromboflebiittia ja tromboembolisia ilmiöitä, mukaan lukien keuhkoemboliaa (johtanut joissakin tapauksissa kuolemaan).

**Tuumorilyysioireyhtymä.** Epirubisiini voi aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaamaan kasvainsolujen nopeaan hajoamiseen liittyy laaja puriinikatabolia (tuumorilyysioireyhtymä). Veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinipitoisuudet on mitattava aloitushoidon jälkeen. Tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita voidaan minimoida estämällä hyperurikemian kehittyminen nesteytyksen, virtsan alkalinisaation ja allopurinolilla annettavan estohoidon avulla.

**Immunosuppressiiviset vaikutukset / lisääntynyt infektioherkkyys.** Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto potilaalle, jonka immuunipuolustus on heikentynyt kemoterapeuttisten aineiden (mukaan lukien epirubisiinin) annon vuoksi, saattaa aiheuttaa vakavan tai kuolemaan johtavan infektion (ks. kohta 4.5). Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista on vältettävä, jos potilas saa epirubisiinihoitoa. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste voi olla heikentynyt.

**Lisääntyminen.** Epirubisiini voi aiheuttaa genotoksisuutta. Sekä miesten että naisten on käytettävä epirubisiinihoidon aikana asianmukaista raskaudenehkäisyä. Perheenlisäystä suunnittelevaa potilasta tulisi kehottaa hakeutumaan hoidon päätyttyä perinnöllisyysneuvontaan, silloin kun neuvonta on tarpeen ja sitä on saatavilla.

### **Muita antoreittejä koskevat lisävaroitukset ja varotoimet**

**Anto virtsarakkoon.** Epirubisiinin anto voi aiheuttaa kemiallisen kystiitin oireita (esim. dysuria, polyuria, nykturia, kivulias tiputtava virtsaaminen, hematuria, epämiellyttävä tunne virtsarakossa, virtsarakon seinämän nekroosi) ja virtsarakon kurouman. Erityistä varovaisuutta tarvitaan katetrointiongelmissä (esim. virtsaputken tukkeutuminen massiivisten virtsarakonsisäisten kasvainten vuoksi).

**Anto valtimoon.** Epirubisiinin anto valtimoon (valtimon embolisointi katetrin kautta primaarisen hepatosellulaarisen karsinoman tai maksan etäpesäkkeiden paikallisessa tai regionaaliossa hoidossa) saattaa aiheuttaa systeemistä toksisuutta, joka on tyypiltään samankaltaista kuin epirubisiinin laskimoon annon jälkeen on havaittu. Tämän lisäksi anto laskimoon voi aiheuttaa paikallistuneita tai regionaalisia tapahtumia, joita ovat mm. mahalaukun ja pohjukais-suolen ulseraatiot (johtuvat luultavasti lääkkeiden takaisinvirtauksesta mahalaukkuvaltimoon) ja sappitiehyiden ahtautuminen lääkkeen aiheuttaman sklerosoivan kolangiitin vuoksi. Tämä antoreitti voi aiheuttaa perfusoituneen kudoksen laajan nekrotisoitumisen.

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

Epirubisiinia käytetään pääasiassa yhdessä muiden syöpälääkeaineiden kanssa. Potilaalla voi ilmetä additiivista toksisuutta, erityisesti luuytimeen/vereen ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Epirubisiinin käyttö yhdistelmäkemoterapiassa muiden mahdollisesti kardiotoksisten lääkkeiden kanssa sekä samanaikainen käyttö muiden kardioaktiivisten yhdisteiden (esim. kalsiuminestäjien) kanssa vaatii sydämen toiminnan seurantaan koko hoidon ajan.

Epirubisiinin metaboloituu maksassa suuressa määrin. Samanaikaisten hoitojen aiheuttamat maksan toiminnan muutokset saattavat vaikuttaa epirubisiinin metaboliaan, farmakokinetiikkaan, hoitotehoon ja/tai toksisuuteen (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinejä, mukaan lukien epirubisiinia, saa antaa yhdessä muiden kardiotoksisten lääkkeiden kanssa vain, jos potilaan sydämen toimintaa seurataan tarkoin. Kardiotoksisuuden riski voi olla suurentunut myös potilaalla, jolle aloitetaan antrasykliinihoito muiden kardiotoksisten lääkkeiden, erityisesti pitkän puoliintumisaajan omaavien lääkeaineiden (kuten trastutsumabin), käytön lopettamisen jälkeen. Trastutsumabin puoliintumisaika on noin 28,5 päivää, ja trastutsumabi voi säilyä verenkierrossa 24 viikkoa. Siksi antrasykliinipohjaista hoitoa tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää jopa 24 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisesta. Jos antrasykliinejä kuitenkin käytetään tätä ennen, suositellaan sydämen toiminnan tiivistä seurantaan.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä epirubisiinihoidon saavalle on vältettävä. Tapettuja tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voi antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Kun simetidiiniä annettiin 400 mg kahdesti päivässä ennen epirubisiinin 100 mg/m<sup>2</sup> joka kolmas viikko, epirubisiinin AUC nousi 50 % ja epirubisiinin AUC 41 % (jälkimmäisen p < 0,05). 7-deoksidoxorubisinoliaglykonin AUC ja maksan verenvirtaus eivät laskeneet, joten tulokset eivät johdu vähentyneestä sytokromi P-450:n aktiviteetista. Muiden sytotoksisten aineiden kanssa käytettynä epirubisiinin saattaa aiheuttaa myelotoksisuuden lisääntymistä.

Ennen epirubisiinin annettua paklitakseli voi suurentaa muuttumattoman epirubisiinin ja sen metaboliittien pitoisuuksia plasmassa. Epirubisiinin metaboliittien pitoisuuden suureneminen plasmassa ei ole kuitenkaan toksista eikä aktiivista. Paklitakselin tai dosetakselin samanaikainen anto ei vaikuttanut epirubisiinin farmakokinetiikkaan, kun epirubisiinin annettiin ennen näitä taksaaneja.

Epirubisiinin ja paklitakselin yhdistelmää voi käyttää, jos nämä kaksi lääkeainetta annetaan vuorotellen. Epirubisiinin- ja paklitakseli-infuusioiden väliin on jätettävä vähintään 24 tuntia.

Deksverapamiili voi muuttaa epirubisiinin farmakokinetiikkaa ja mahdollisesti lisätä sen myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Yhden tutkimuksen mukaan heti epirubisiinin jälkeen annettu dosetakseli saattaa suurentaa epirubisiinin metaboliittien pitoisuuksia plasmassa.

Kiniini saattaa kiihdyttää epirubisiinin varhaista jakautumista verestä kudoksiin ja vaikuttaa epirubisiinin jakautumiseen punasoluissa.

Samanaikainen  $\alpha$ -2b-interferonin anto saattaa sekä lyhentää eliminaation terminaalista puoliintumisaikaa että pienentää epirubisiinin kokonaispuhdistumaa.

Merkittävän hematopoieesin mahdollisuus on pidettävä mielessä kun hoitoa (ja esihoitoa) annetaan aineilla, jotka vaikuttavat luuytimeen (so. sytostaatit, sulfonamidi, kloramfenikoli, difenyylihydantoini, amidopyriinin johdannaiset, antiretroviraaliset lääkeaineet).

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

##### **Hedelmällisyyden heikkeneminen**

Epirubisiini voi aiheuttaa ihmisen siittiöissä kromosomivaurioita. Koska epirubisiinihoito saattaa aiheuttaa korjaantumaton hedelmättömyyttä, epirubisiinihoito saavan miehen on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä ja haettava tarpeen mukaan neuvontaa siemennesteen talteenotosta, jos tällaista neuvontaa on saatavilla.

Epirubisiini saattaa aiheuttaa amenorreaa tai ennenaikaisen menopaussin premenopausaaliselle naiselle.

##### **Raskaus**

Eläinkokeiden tiedot viittaavat siihen, että epirubisiinin anto raskaana olevalle naiselle saattaa vaurioittaa sikiötä. Jos epirubisiinia käytetään raskausaikana tai jos potilas tulee tämän lääkkeen käytön aikana raskaaksi, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta. Valmisteen käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Epirubisiinia saa käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa mahdollisen riskin sikiölle.

##### **Imetys**

Ei tiedetä, erittykö epirubisiini ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkkeet, myös muut antrasyklinit, erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska epirubisiini saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille imeväiselle, imetys on lopetettava ennen tämän lääkkeen käyttöä.

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

Hoidon vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole erityisiä haittavaikutuksia koskevia raportteja.

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

*Yleisyyden arviointi:*

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $<1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1\,000$ )

Hyvin harvinainen ( $<1/10,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)



Haittavaikutuksia voidaan odottaa ilmenevän yli 10 %:lla hoidetuista potilaista. Yleisimmät haittavaikutukset ovat myelosuppressio, gastrointestinaaliset haittavaikutukset, ruokahaluttomuus, alopesia ja infektiot.

### **Infektiot**

*Yleinen:* infektiot.

*Tuntematon:* myelosuppression aiheuttamana voi esiintyä keuhkokuumetta, sepsistä ja septistä sokkia.

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

*Harvinainen:* akuutti lymfosyyttinen leukemia; sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia, johon saattaa liittyä tai olla liittymättä leukemian esivaihe potilailla, joita on hoidettu epirubisiinilla yhdessä DNA:ta vaurioittavien antineoplastisten lääkeaineiden kanssa. Näillä leukemioilla on lyhyt (1–3 vuotta) latenssiaika.

### **Veri ja imukudos**

*Hyvin yleinen:* myelosuppressio\* (leukopenia, granulositypenia ja neutropenia, anemia ja kuumeinen neutropenia)

*Melko harvinainen:* trombosytopenia.

*Tuntematon:* verenvuoto ja kudoshypoksia myelosuppression seurauksena.

\*Suuriannoksista epirubisiinihoitoa on annettu turvallisesti suurelle määrälle aiemmin hoitamattomia potilaita, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, ja se on aiheuttanut haittavaikutuksia, jotka eivät poikkea perinteisten annosten yhteydessä esiintyvistä haittavaikutuksista lukuun ottamatta palautuvaa vakavaa neutropeniaa (<500 neutrofiilia/mm<sup>3</sup> <7 päivän ajan), jota esiintyi suurimmalla osalla potilaista. Ainostaan muutamat potilaat tarvitsivat useiden tulehduskomplikaatioiden johdosta sairaalahoitoa ja tukihoidoa suurten epirubisiiniannosten yhteydessä.

### **Immuunijärjestelmä**

*Harvinainen:* anafylaksi.

### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

*Yleinen:* ruokahaluttomuus, elimistön kuivuminen.

*Harvinainen:* hyperurikemia (kasvainsolujen nopean hajoamisen vuoksi) (ks. kohta 4.4).

### **Hermosto**

*Harvinainen:* heitehuimaus.

### **Silmät**

*Tuntematon:* sidekalvotulehdus, keratiitti.

### **Sydän**

*Harvinainen:* kardiotoksisuus (EKG-muutokset, takykardia, rytmihäiriöt, kardiomyopatia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (dyspnea, edeema, maksan suureneminen, askites, keuhkoedeema, pleuraeffuusio, galoppirytmii), kammiotakykardia, bradykardia, AV-katkos, haarakatkos) (ks. kohta 4.4).

### **Verisuonisto**

*Yleinen:* kuumat aallot.

*Melko harvinainen:* flebiitti, tromboflebiitti.

*Tuntematon:* sokki, satunnaisia tromboembolisia tapahtumia (mukaan lukien keuhkoembolia [johtanut yksittäisissä tapauksissa kuolemaan]) on esiintynyt.

### ***Ruoansulatuselimistö***

*Yleinen:* mukosiittia voi esiintyä 5–10 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta, ja tavallisesti siihen kuuluu stomatiitti, johon liittyy kivuliaita eroosioita, ulseraatiota ja verenvuotoa, pääasiassa kielen sivulla ja kielen alapuolisessa limakalvossa; esofagiitti; oksentelu; ripuli; pahoinvointi.

### ***Iho ja ihonalainen kudος***

*Hyvin yleinen:* alopesia.

*Harvinainen:* urtikaria.

*Tuntematon:* paikallinen toksisuus, ihottuma, kutina, ihomuutokset, eryteema, punoitukset, ihon ja kynsien hyperpigmentaatio, valoherkkyys, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyys (radiation recall reaction).

### ***Munuaiset ja virtsatiet***

*Hyvin yleinen:* virtsan värjäytyminen punaiseksi 1–2 päivän ajaksi lääkkeen annon jälkeen.

### ***Sukupuolielimet ja rinnat***

*Harvinainen:* amenorrea, atsoospermia.

### ***Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat***

*Yleinen:* punoitusta infuusiolaskimon alueella. Fleboskleroosi. Paikallista kipua ja kudoksen nekroosia (tahattomasta paravenoosista injektioista johtuvaa) voi esiintyä.

*Harvinainen:* kuume, vilunväreet, hyperpyreksia, huonovointisuus, voimattomuus, heikkous.

### ***Tutkimukset***

*Harvinainen:* transaminaasitasojen nousut.

*Tuntematon:* sydämen vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen.

### ***Vammat ja myrkytykset***

*Yleinen:* intravesikaalisen annostelun jälkeen on havaittu kemiallista kystiittiä, johon joskus liittyy verenvuotoa (ks. kohta 4.1).

### ***Anto virtsarakkoon:***

Vain pieni määrä vaikuttavasta aineesta imeytyy uudelleen virtsarakkoon annon jälkeen, lääkkeeseen liittyvät vaikeat systeemiset haittavaikutukset sekä allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Yleisesti raportoituja ovat paikallisreaktiot, kuten poltteluntunne ja virtsaamisen tihentyminen (pollakisuria). Satunnaista bakteerista tai kemiallista kystiittiä on raportoitu (ks. kohta 4.4). Nämä haittavaikutukset ovat useimmiten korjaantuvia.

## **4.9 Yliannostus**

Epirubisiinin akuutti yliannostus aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota (pääasiassa leukopeniaa ja trombositopeniaa), gastrointestinaalista toksisuutta (pääasiassa mukosiittia) ja akuutteja sydänkomplikaatioita. Sydämen latenttia vajaatoimintaa on havaittu useiden kuukausien tai vuosienkin kuluttua antrasykliinihoidon päättymisestä (ks. kohta 4.4). Potilasta on seurattava tarkoin. Jos merkkejä sydämen vajaatoiminnasta ilmenee, potilasta on hoidettava tavanomaisten hoitosuosituksen mukaisesti.

### **Hoito**

Oireenmukainen: Erittäin suurien epirubisiinin kerta-annosten voidaan odottaa aiheuttavan akuuttia sydänlihasrappeutumaa 24 tunnin sisällä ja vakavaa myelosuppressiota 10–14 päivän sisällä. Hoito on kohdistettava tukemaan potilasta tänä aikana ja siinä on käytettävä hyväksi esim. veren verensiirtoja ja suojaavaa eristämistä. Myöhemmin esiintyvää sydämen vajaatoimintaa on esiintynyt antrasykliinihoidon jälkeen jopa 6 kuukauden kuluttua yliannostuksesta. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja hoidettava

tavanomaisen käytännön mukaisesti, mikäli sydämen vajaatoiminnan merkkejä ilmenee. Epirubisiinia ei voi dialysoida.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antrasykliinit ja niihin liittyvät aineet  
ATC-koodi: L01D B03

Epirubisiinin toimintamekanismi liittyy sen kykyyn sitoutua DNA:han. Soluviljelytutkimukset ovat osoittaneet nopeaa solupenetraatiota, sijaintia tumassa sekä nukleinihapposynteesin ja mitotoosin inhibitiota. Epirubisiinin on todettu olevan aktiivinen monissa eri kokeellisissa kasvainmalleissa, mukaan lukien L1210 ja P388 leukemiat, sarkoomat SA180 (kiinteät ja askitesmuodot), B16 melanooma, maitorauhaskarsinoma, Lewis-keuhkokarsinoma ja koolonkarsinoma 38. Sen on todettu myös osoittavan aktiviteettia ihmisen kasvaimia vastaan, jotka on transplantoitu immuunikatohiiriin (melanooma, maitorauhas-, eturauhas- ja munasarjakarsinomat).

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Potilailla, joiden munuais- ja maksatoiminta on normaali, plasmatasot noudattavat lääkkeen 60-150 mg/m<sup>2</sup> suuruisen annoksen laskimoon injisoinnin jälkeen kolmoiseksponentiaalisesti laskevaa kaavaa, jossa ensimmäinen vaihe on erittäin nopea ja viimeinen vaihe hidaskas, ja keskimääräinen puoliintumisaika noin 40 tuntia. Nämä annokset ovat farmakokineettisen lineaarisuuden rajojen sisällä sekä plasman poistumisarvojen että metabolisen poistumisreitien osalta. Pääasialliset tunnistetut metaboliitit ovat epirubisinoli (13-OH epirubisiini) ja epirubisiinin ja epirubisinolin glukuronidit.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli virtsarakon in situ -karsinoma, plasmatasot epirubisiinin virtsarakkoon annostelun jälkeen olivat tyypillisesti alhaisia (<10 mg/ml). Huomattavaa systeemistä resorptiota ei tästä syystä ole odotettavissa. Resorptionopeuden lisääntymistä saattaa olla odotettavissa potilailla, joilla esiintyy virtsarakon limakalvon leesioita (esim. kasvain, kystiitti, leikkauksia).

4'-O-glukuronidaatio erottaa epirubisiinin doksorubisiinista ja voi olla syynä epirubisiinin nopeampaan poistumiseen ja toksisuuden vähenemiseen. Pääasiallisen metaboliitin, 13-OH johdannaisen (epirubisinoli), plasmatasot ovat vastaavasti alhaisempia ja käytännöllisesti katsoen samat kuin muuttumattoman lääkkeen.

Epirubisiini poistuu pääasiassa maksan kautta. Korkea plasmapuhdistuman arvo (0,9 l/m) osoittaa, että tämä hidaskas poistuminen johtuu huomattavasta kudoksiin jakautumisesta.

Annostellusta annoksesta poistuu noin 9-10 % virtsan kautta 48 tunnin kuluessa. Pääasiallinen poistumisreitti on sappi, noin 40 % annetusta annoksesta poistuu sappitiehyen kautta 72 tunnin kuluessa. Lääke ei ylitä veri-aivoestettä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvien epirubisiiniannosten jälkeen rotan, kaniinin ja koiran kohde-elimet olivat hemolymfopoeettinen järjestelmä, ruuansulatuskanava, munuainen, maksa ja sukuelimet. Epirubisiini oli myös kardiotoksinen rotalla, kaniinilla ja koiralla.

Epirubisiini, kuten muut antrasykliinit, oli genotoksinen, embryotoksinen ja karsinogeeninen rotalla.

Rotalla tai kaniinilla ei havaittu epämuodostumia, mutta muiden antrasykliinien ja sytotoksisten lääkkeiden tavoin epirubisiinia on pidettävä mahdollisesti teratogeenisenä.

Rotalla ja hiirellä suoritettu paikallinen siedettävyytustutkimus osoitti, että epirubisiinin ekstravasaatio aiheuttaa kudoksetekroosia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Suolahappo (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmisteen pitkäaikaista kontaktia minkä tahansa pH-arvoltaan emäksisen liuoksen kanssa (mukaan lukien natriumbikarbonaattiliuokset) on vältettävä, sillä se aiheuttaa vaikuttavan aineen hydrolyysia (hajoamista). Ainoastaan kohdassa 6.6 mainittuja laimenninaineita saa käyttää.

Injektiota tai mitään laimennettua liuosta ei saa sekoittaa minkään muun lääkkeen kanssa. Fysikaalista yhteensopimattomuutta hepariinin kanssa on raportoitu. Epirubisiinia ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

Myyntipakkauksessa olevan valmisteen kesto aika: 2 vuotta.

Kesto aika pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Injektiopullot ovat ainoastaan kertakäyttöä varten, ja käyttämätön osa tulee hävittää käytön jälkeen. Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi kumitulpan ensimmäisen puhkaisun jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, kesto aika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika injektionesteen laimentamisen jälkeen:

Epirubisiinihydrokloridi 2 mg/ml -injektioneste voidaan laimentaa aseptisissä olosuhteissa 5-prosenttisellä glukosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridilla ja annostella laskimoinfuusiona.

Mikrobiologisesti kannalta katsottuna tuote pitäisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, jollei laimennusta ole suoritettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.  
Säilytä injektio pullon ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 ja 10 ml:n injektiopullot: tyyppin I putkimainen lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen repäisysuljin.

25 ml:n injektiopullo: tyyppin I putkimainen lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen/sininen ("royal blue") repäisysuljin.

50 ml:n injektiopullo: tyyppin I kirkas puristelasipullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen sininen ("royal blue") repäisysuljin.

100 ml:n injektiopullo: tyyppin I kirkas puristelasipullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu 20 mm:n RTS-tulppa ja alumiininen valkoinen/sininen ("royal blue") repäisysuljin.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Epirubisiinihydrokloridi 2 mg/ml -injektioneste voidaan laimentaa 5-prosenttisellä glukosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridilla ja annostella laskimonsisäisenä infuusiona. Lisätietoja infuusionesteiden säilyvyydestä on kohdassa 6.3.

Injektio- tai infuusioneste liuosta varten ei sisällä säilöntäaineita, ja käyttämätön valmiste on hävitettävä välittömästi paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevat ohjeet:

1. Infuusionesteen saa valmistaa ainoastaan koulutettu henkilökunta aseptisissä olosuhteissa.
2. Infuusionesteen valmistus on suoritettava määritetyllä aseptisellä alueella.
3. On käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä, laseja, takkia ja maskia, jotka suojaavat riittävästi.
4. Varotoimiin on ryhdyttävä, jotta lääkevalmistetta ei pääse vahingossa silmiin. Mikäli sitä pääsee silmiin, huuhtelee runsaalla määrällä vettä ja/tai 0,9 prosenttisella natriumkloridi-liuoksella. Käänny sen jälkeen lääkärin puoleen.
5. Jos lääkevalmistetta pääsee kosketuksiin ihon kanssa, pese kohdealue perusteellisesti vedellä ja saippualla tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Älä kuitenkaan hankaa ihoa harjalla. Pese kädet aina käsineiden poistamisen jälkeen.
6. Roiskeet ja vuodot on käsiteltävä laimennetulla natriumhypokloriittiliuoksella (1 % klooria) mieluummin liottamalla, ja sitten vedellä. Kaikki puhdistusmateriaalit on hävitettävä alla annettujen ohjeiden mukaisesti.
7. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä sytotoksista valmistetta.
8. Riittävää huolellisuutta ja varotoimia on noudatettava sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamiseen ja/tai laimentamiseen käytettyjen tarvikkeiden (ruiskut, neulat jne.) hävittämisessä. Kaikki käyttämätön tuote ja jättemateriaali on hävitettävä paikallisten säädösten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT nr: 23539

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.08.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.03.2019