

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epirubicin Ebewe 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 2 mg epirubisiinihydrokloridia.

5 ml injektiopullo sisältää 10 mg epirubisiinihydrokloridia.

25 ml injektiopullo sisältää 50 mg epirubisiinihydrokloridia.

50 ml injektiopullo sisältää 100 mg epirubisiinihydrokloridia.

100 ml injektiopullo sisältää 200 mg epirubisiinihydrokloridia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 millilitra sisältää 0,15 mmol (3,54 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

*Valmisteen kuvaus:* kirkas punainen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Laskimonsisäinen annostus

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

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

### *Tavanomainen aloitusannostus*

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

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

### *Suuret aloitusannokset*

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

Yhdistelmähoitossa suositeltu suuri aloitusannos (enintään 120 mg/m<sup>2</sup>/hoitojakso) on annettava 1. päivänä 3–4 viikon välein.

### Annosmuutokset

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Epirubicin Ebewe -annosta on pienennettävä seuraavasti:

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

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

#### *Muut erityisryhmät*

Aloitusannostuksen pienentämistä tai hoitovälin pidentämistä suositellaan, jos potilas on saanut aiemmin raskasta solunsalpaajahoidoa tai hänellä on neoplastinen infiltraatio luuytimessä (ks. myös kohta 4.4).

Iäkkäille potilaille on käytetty tavanomaisia aloitusannoksia ja hoito-ohjelmia.

### Virtsarakonsisäinen annostus (pinnallinen virtsarakkosyöpä)

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

### *Kerta-annostus*

Suositusannos on 80–100 mg heti virtsarakkokasvaimen resektion jälkeen.

### *4–8 viikon aloitushoito, jonka jälkeen anto kerran kuukaudessa*

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

Imetys.

#### Laskimonsisäinen annostus

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

#### Virtsarakonsisäinen annostus

- virtsatieinfektiot
- virtsarakon inflammatoriset tilat
- hematuria
- invasiiviset, virtsarakon läpäisevät tuumorit
- katetrintiongelmat.

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

#### Yleistä

Epirubicin Ebewe -hoitoa saa antaa vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

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

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

## Sydän

Sydäntoksisuus on antrasykliinihoidon riski, joka voi ilmetä hoidon alussa (akuutti toksisuus) tai myöhemmin (viivästynyt toksisuus).

### *Varhaiset (akuutit) sydäntapahtumat*

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

### *Viivästyneet sydäntapahtumat*

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

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

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

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

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

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

Trastutsumabin raportoitu puoliintumisaika on noin 28–38 vuorokautta ja lääkeainetta voi olla verenkierrossa jopa 27 viikkoa hoidon lopettamisesta. Niillä potilailla, jotka saavat antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) lopetettuaan trastutsumabin käytön, voi olla lisääntynyt sydäntoksisuuden riski. Siksi antrasykliinihoitoa on vältettävä jopa 27 viikon ajan trastutsumabihoidon lopettamisen jälkeen, jos mahdollista. Jos antrasykliinejä (esim. epirubisiinia) käytetään tätä aiemmin, sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti.

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

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

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

### Veri

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

### Sekundaarinen leukemia

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

### Maha-suolikanava

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

### Maksa

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

### Munuaiset

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

### Infuusiokohta

Lääkkeen infusointi pieneen suoneen tai toistuvasti samaan suoneen voi aiheuttaa laskimoskleroosia. Flebiitin/tromboflebiitin riski infuusiokohdassa voidaan minimoida noudattamalla lääkkeen antoa koskevia suosituksia (ks. kohta 4.2).

### Ekstravasaatio

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

### Muut

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

### Tuumorilyysioireyhtymä

Epirubisiinin voi aiheuttaa hyperurikemiaa, koska sen aikaansaamaan neoplastisten solujen nopeaan hajoamiseen liittyy voimakas puriinikatabolia (tuumorilyysioireyhtymä). Potilaalta on aloitushoidon jälkeen määritettävä veren virtsahappo-, kalium-, kalsiumfosfaatti- ja kreatiniinivärit.

Tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia komplikaatioita voidaan minimoida nestehoidolla, virtsan alkalisatiolla ja hyperurikemian estämiseksi annettavalla allopurinolilla.

### Immunosuppressanttivaikutukset/lisääntynyt infektioherkkyys

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

### Lisääntymisjärjestelmä

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

## **Lisävaroitukset ja varoimet koskien muita antoreittejä**

### Virtsarakonsisäinen annostus

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

### Epirubicin Ebewe sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,15 mmol (3,54 mg) natriumia per ml.

5 ml:n injektiopullo sisältää 0,77 mmol (17,7 mg) natriumia.

25 ml:n injektiopullo sisältää 3,85 mmol (88,5 mg) natriumia.

50 ml:n injektiopullo sisältää 7,7 mmol (177 mg) natriumia.

100 ml:n injektiopullo sisältää 15,4 mmol (354 mg) natriumia.

Tämä vastaa 0,89 % (5 ml injektiopullo), 4,43 % (25 ml injektiopullo), 8,85 % (50 ml injektiopullo) tai 17,7 % (100 ml injektiopullo) WHO:n suosittlemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä

enimmäissaannista aikuisille.

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

Epirubisiinia käytetään pääasiassa yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Kun epirubisiinia käytetään osana yhdistelmäkemoterapiaa, additiivista toksisuutta voi ilmetä erityisesti luuytimeen/vereen ja maha-suolikanavaan kohdistuvien vaikutusten suhteen (ks. kohta 4.4). Epirubisiinin samanaikainen käyttö sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat sydäntoksisia (esim. 5-fluorourasiili ja/tai syklofosfamidi) tai vaikuttavat sydämen toimintaan (esim. kalsiuminestäjät), edellyttää sydämen toiminnan tarkkaa seurantaan koko hoidon ajan.

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

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

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

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

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

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

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

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

Samanaikainen interferoni- $\alpha$ 2b:n anto voi pienentää sekä epirubisiinin terminaalista eliminaation puoliintumisaikaa että kokonaispuhdistumaa.

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

Antrasykliinin ja deksratsoksaanin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla luuydinsuppressio voi lisääntyä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

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

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

Epirubisiini voi aiheuttaa amenorreaa tai ennenaikaisen menopaussin premenopausaalisille naisille.

### Raskaus

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

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

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä hoidon aikana ja käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 6,5 kuukauden ajan viimeisen hoitoannoksen jälkeen.

Epirubicin Ebewe -valmistetta saavia miehiä on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 3,5 kuukauden ajan viimeisen hoitoannoksen jälkeen.

### Imetys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia epirubisiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu epirubisiinihoidon yhteydessä, ja niiden esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavasti:

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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Todennäköisesti yli 10 prosentille epirubisiinilla hoidetuista potilaista ilmaantuu haittavaikutuksia. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio, maha-suolikanavahaitat, ruokahaluttomuus, alopesia ja infektiot.

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Esiintymistiheys</i>	<i>Haittavaikutus</i>
Infektiot	Yleinen	Infektio.
	Tuntematon	Septinen sokki, sepsis, pneumonia.
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja	Harvinainen	Akuutti lymfosyyttinen leukemia, akuutti myelogeeninen leukemia.



polyypit)		
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuydinsuppressio (leukopenia, granulositytopenia ja neutropenia, anemia ja kuumeinen neutropenia).
	Melko harvinainen	Trombosytopenia.
	Tuntematon	Luuydinsuppressiosta johtuvat verenvuodot ja kudoshypoksia.
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaksia.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus, elimistön kuivuminen.
	Harvinainen	Hyperurikemia (ks. kohta 4.4).
Hermosto	Harvinainen	Heitehuimaus.
Silmät	Tuntematon	Konjunktiviitti, keratiitti.
Sydän	Harvinainen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (hengenahdistus, edeema, maksan suurentuma, askites, keuhkoedeema, pleuraaliefuusio, galoppirytmä, sydäntoksisuus (esim. EKG-poikkeavuudet, arytmiat, kardiomyopatia), kammioperäinen takykardia, bradykardia, eteis-kammiokatkos, haarakatkos.
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot.
	Melko harvinainen	Flebiitti, tromboflebiitti.
	Tuntematon	Sokki, tromboembolia, mukaan lukien keuhkoembolia.
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Limakalvotulehdus, ruokatorvitulehdus, suutulehdus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi.
	Tuntematon	Suun limakalvon pinnalliset haavaumat, suun haavaumat, suukipu, poltteleva tunne limakalvossa, verenvuoto suussa ja bukkaalinen pigmentaatio.
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Hiustenlähtö.
	Harvinainen	Nokkosihottuma.
	Tuntematon	Paikallinen toksisuus, ihottuma, kutina, ihomuutokset, ihon punoitus ja kuume, ihon ja kynsien hyperpigmentaatio, valoherkkyys, ihon yliherkkyys sädehoidolle.
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Virtsan värjäytyminen punaiseksi annostelua seuraavien 1–2 päivän ajaksi.
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Amenorrea, atsoospermia.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Antopaikan punoitus.
	Harvinainen	Sairaudentunne, voimattomuus, kuume, vilunväristykset.
	Tuntematon	Fleboskleroosi, paikallinen kipu, vaikea selluliitti, vahingossa tapahtuneen laskimonviereisen injektion jälkeinen kudonkuolio.
Tutkimukset	Harvinainen	Transaminaasiarvojen muutokset
	Tuntematon	Vasemman kammion ejektiofraktion oireeton pieneneminen.
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Kemiallista, joskus hemorragista, kystiittiä on havaittu virtsarakkoon annostelun jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Annostelu virtsarakkoon

Vain pieni määrä vaikuttavaa ainetta imeytyy verenkiertoon virtsarakkoon instillaation 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 vaikean luuydinsuppression (pääasiassa leukopenia ja trombosytopenia), maha-suolikanavan toksisia vaikutuksia (pääasiassa limakalvotulehdus) ja akuutteja sydänkomplikaatioita. Piilevää sydämen vajaatoimintaa on havaittu kuukausien tai jopa vuosien kuluttua antrasykliinihoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4). Potilaita on seurattava tarkoin. Jos ilmenee sydämen vajaatoiminnan oireita, potilasta on hoidettava konventionaalisten hoitosuositusten mukaisesti.

Hoito: Oireenmukainen. Epirubisiinia ei voida poistaa dialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annettu epirubisiini jakautuu nopeasti ja laajalti kudoksiin, kuten erittäin lyhyt jakautumisen puoliintumisaika ja vakaan tilan jakautumistilavuus (> 40 l/kg) osoittavat. Vaikka epirubisiinin jakautumistilavuus on suuri, se ei kuitenkaan läpäise veri-aivoestettä havaittavissa määrin. Epirubisiini sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, noin 77-prosenttisesti

lääkepitoisuudesta riippumatta. Epirubisiini näyttäisi konsentroituvan punasoluihin; pitoisuudet kokoveressä ovat noin kaksinkertaiset verrattuna pitoisuuksiin plasmassa.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi 0,9 %

Suolahappo, laimea

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Epirubisiini ei saa olla pitkään kosketuksissa emäksisiin liuoksiin, koska ne aiheuttavat sen hydrolyysin. Epirubisiinia ei saa sekoittaa hepariinin kanssa kemiallisen yhteensopimattomuuden vuoksi, sillä tietyssä sekoitussuhteessa voi tapahtua saostumista.

Tämän valmisteen sekoittamista samaan ruiskuun muiden lääkevalmisteiden kanssa ei voida suositella.

## 6.3 Kestoaika

Avaamaton myyntipakkaus: 2 vuotta.

Avattu pakkaus: käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Kertakäyttöön.

Käyttövalmis liuos:

Laimennettu valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 päivää 20 °C–25 °C:ssa tai 28 päivää valolta suojattuna jääkaapissa (2 °C–8 °C). Mikrobiologisista syistä tuote on käytettävä välittömästi. Ellei näin tapahdu, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 20 °C–25 °C:ssa, jos laimentamista ei ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Liuos on pakattu tyyppin I lasia olevaan injektiopulloon, ja se on suljettu harmaalla fluoropolymeeripäällysteisellä klooributyylimuovipallilla. Kumitulppa on varmistettu alumiinisetelillä.

Injektiopullot on pakattu joko suojamuovin sisään tai ilman sitä (”Onco-Safe” tai suojakalvo). ”Onco-Safe” tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suoja valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää lääkettä käsittelevien henkilöiden turvallisuutta.

Pakkauskoot: 5 ml, 5 x 5 ml, 25 ml, 50 ml ja 100 ml.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusionesteenä tulee käyttää 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä tai 5 % glukoosi-infuusionestettä.

Seuraavat turvallisuussuosituksot annetaan lääkeaineen toksisuuden takia:

- henkilökunnan on saatava opastusta oikeaan käyttöönvalmistus- ja käsittelytekniikkaan.
- raskaana olevien henkilökunnan jäsenten ei tule käsitellä tätä lääkeainetta.
- epirubisiinia käsittelevän henkilökunnan tulee käyttää suojavaatetusta: suojalaseja, suojatakia ja kertakäyttöisiä käsineitä sekä kasv suojaa.
- käyttöönvalmistukseen on varattava erillinen työskentelytila (mieluiten laminaarivirtauskaappi).
- työtaso tulee suojata kertakäyttöisellä, muovitetulla imukykyisellä paperilla.
- kaikki käyttöönvalmistukseen, lääkkeen antoon tai siivoukseen käytetyt välineet, myös käsineet, on pantava vaaralliselle jätteelle tarkoitettuun roska-astiaan ja hävitettävä polttamalla.
- kädet on pestävä aina suojakäsineiden poistamisen jälkeen.

Jos lääkeainetta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, se on välittömästi huuhdeltava pois runsaalla

vedellä, vedellä ja saippualla tai natriumbikarbonaattiliuoksella. Ihon rikki hankautumista on varottava. Silmiä on huuhdeltava vähintään 15 minuuttia. Tämän jälkeen on hakeuduttava lääkäriin.

Roiskeet ja vuodot on huuhdeltava laimealla natriumhypokloriittiliuoksella (1 % klooria) ja sen jälkeen vedellä.

Kaikki siivousvälineet on hävitettävä edellä kuvatulla tavalla.

Käsittelyssä on noudatettava solunsalpaajia koskevia ohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

20613

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.4.2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.6.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.03.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epirubicin Ebewe 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 2 mg epirubicinhydroklorid.

En 5 ml injektionsflaska innehåller 10 mg epirubicinhydroklorid.

En 25 ml injektionsflaska innehåller 50 mg epirubicinhydroklorid.

En 50 ml injektionsflaska innehåller 100 mg epirubicinhydroklorid.

En 100 ml injektionsflaska innehåller 200 mg epirubicinhydroklorid.

#### Hjälpämne med känd effekt

1 milliliter innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

*Beskrivning av läkemedlet:* en klar, röd lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer, icke-småcellig och småcellig lungecancer, tjocktarmscancer, rektalcancer, ovarialcancer, mjukdelssarkom, cancer i huvud- och halsområdet, ventrikelcancer, pankreascancer, non-Hodgkin-lymfom, urinblåsecancer och prostatacancer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Epirubicin Ebewe ska initieras av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling, alternativt i samarbete med en sådan läkare.

#### Intravenös administrering

Epirubicin Ebewe har ingen effekt om det administreras oralt. Det får inte heller ges intramuskulärt eller intratekalt. Det rekommenderas att läkemedlet i första hand infunderas via en venkateter samtidigt med natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml. Infusionen ska pågå i 3–20 minuter för att minimera risken för extravasering och för att säkerställa tillräcklig sköljning av blodkärlet efter administreringen av läkemedlet. Extravasering kan orsaka svår vävnadsskada och rentav nekros.

Vid intravenös administrering får en total dos på 900 mg/m<sup>2</sup> (kroppsyta) överskridas endast med iakttagande av stor försiktighet, eftersom högre doser än så märkbart ökar risken för kardiomyopati.

#### *Gängse initial dos*

När Epirubicin Ebewe ges som monoterapi till vuxna är den gängse initiala dosen 60–120 mg/m<sup>2</sup> givet

intravenöst. När epirubicinhydroklorid används i adjuvant behandling av patienter med lymfkörtel-positiv bröstcancer är den rekommenderade startdosen 100–120 mg/m<sup>2</sup>. Behandlingscykelns totaldos ges antingen som en intravenös engångsdos eller uppdelad på 2–3 på varandra följande dagar med 3–4 veckors intervall. Epirubicin Ebewe kan också ges i doser om 15–25 mg/m<sup>2</sup> per vecka.

Om epirubicinhydroklorid används i kombination med andra cytostatika som kan ha liknande toxicitet ska behandlingscykelns rekommenderade dos minskas enligt behov. Dosen ska minskas även vid nedsatt benmärgsfunktion.

### *Höga initiala doser*

Behandlingen med epirubicinhydroklorid kan inledas med hög dos vid bröstcancer och lungcancer. Vid monoterapi för vuxna ska den rekommenderade höga startdosen (högst 135 mg/m<sup>2</sup>/behandlingscykel) ges antingen på dag 1 eller fördelad på dag 1, 2 och 3 med 3–4 veckors intervall.

Vid kombinationsbehandling ska den rekommenderade höga startdosen (högst 120 mg/m<sup>2</sup>/behandlingscykel) ges på dag 1 med 3–4 veckors intervall.

### Dosjusteringar

#### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med nedsatt njurfunktion kan inga exakta dosrekommendationer ges, eftersom tillgängliga data är otillräckliga. Reducering av startdosen ska dock övervägas för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (plasmakreatinin > 440 mikromol/l).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dosen av Epirubicin Ebewe reduceras enligt följande:

	<i>Rekommenderad dos</i>
Serumbilirubin 20–50 mikromol/l eller ASAT 2–4 x övre normalnivån	50 % av rekommenderad startdos
Serumbilirubin > 50 mikromol/l eller ASAT > 4 x övre normalnivån	25 % av rekommenderad startdos

Användning av epirubicinhydroklorid hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning har inte undersökts.

#### *Övriga speciella grupper*

Reducering av startdosen eller förlängda behandlingsintervall rekommenderas för patienter som tidigare fått cytostatikabehandling i höga doser och för patienter med neoplastisk benmärgsinfiltration (se även avsnitt 4.4).

För äldre patienter har gängse startdoser och behandlingsprogram använts.

### Intravesikal administrering (ytlig urinblåsecancer)

För att undvika utspädning av läkemedlet med urin ska patienten instrueras att inte inta någon vätska inom 12 timmar före administrering av läkemedlet. Före administrering ska Epirubicin Ebewe-lösningen spädas ut med 25–50 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska. Epirubicinhydrokloridlösningen instilleras i urinblåsan via en kateter och får utöva sin verkan i 1 timme. Under denna tid ska patientens bäckenposition varieras så att lösningen kommer åt att påverka en så stor yta av urinblåsans slemhinna som möjligt. När behandlingen avslutats ska patienten uppmanas att tömma blåsan.

### *Engångsdosering*

Rekommenderad dos är 80–100 mg direkt efter resektion av tumören i urinblåsan.

### *4–8 veckor lång initial behandling, följt av administrering en gång i månaden*

Rekommenderad dos är 50 mg (i 25–50 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska) en gång i veckan i 8 veckor så att behandlingen inleds 2–7 dagar efter resektion av tumören i urinblåsan. Om patienten uppvisar tecken på lokal toxicitet (kemisk cystit) ska dosen reduceras till 30 mg. Patienten kan också ges 50 mg en gång i veckan i 4 veckor, följt av 50 mg en gång i månaden i 11 månader.

Patienterna ska informeras om att Epirubicin Ebewe kan färga urinen röd i 1–2 dagar efter administrering.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra antracykliner eller antracyklinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning.

### Intravenös administrering

- långvarig benmärgsdepression
- svår leverfunktionsnedsättning
- svår hjärtsvikt
- nyligen inträffad hjärtinfarkt
- svåra arytmier
- tidigare behandling med maximala kumulativa doser av epirubicinhydroklorid och/eller andra antracykliner eller antracyklinderivat (se avsnitt 4.4)
- akuta systemiska infektioner
- instabil angina pectoris
- kardiomyopati.

### Intravesikal administrering

- urinvägsinfektioner
- inflammatoriska tillstånd i urinblåsan
- hematuri
- invasiva tumörer som penetrerar urinblåsans vägg
- problem med kateterisering.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Allmänt

Behandling med Epirubicin Ebewe får ges endast under övervakning av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Akut toxicitet (t.ex. stomatit, neutropeni, trombocytopeni, systemiska infektioner) som uppkommit under tidigare behandling med cytostatika ska behandlas innan behandling med epirubicin inleds.

Även om behandling med höga doser epirubicinhydroklorid (t.ex.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> med 3–4 veckors intervall) vanligen ger upphov till liknande biverkningar som behandling med sedvanliga doser ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> med 3–4 veckors intervall) kan svårighetsgraden av neutropeni och stomatiten/mukositen vara förhöjd. Vid behandling med epirubicinhydroklorid i höga doser krävs särskild försiktighet, eftersom uttalad benmärgsdepression kan orsaka kliniska komplikationer.



## Hjärtfunktion

Kardiotoxicitet är en risk vid antracyclinbehandling som kan manifesteras sig i början av behandlingen (akut toxicitet) eller senare (fördröjd toxicitet).

### *Tidiga (akuta) hjärthändelser*

Akut kardiotoxicitet förorsakad av epirubicin visar sig huvudsakligen som sinustakykardi och/eller EKG-avvikelser (t.ex. ST-T-förändringar). Takyarytmier, inklusive prematura ventrikulära kontraktioner och ventrikulär takykardi, bradykardi samt atrioventrikulärt block och grenblock, har också rapporterats. Dessa effekter förutsäger vanligtvis inte en efterföljande utveckling av fördröjd kardiotoxicitet, de är endast sällan av klinisk betydelse och vanligen inte en anledning att avbryta behandlingen med epirubicin.

### *Fördröjda hjärthändelser*

Fördröjd kardiotoxicitet förorsakad av epirubicin utvecklas vanligen först i ett sent skede av behandlingen eller inom 2–3 månader efter att behandlingen avslutats. Fall som uppkommit ännu senare (flera månader eller år efter avslutad behandling) har också rapporterats. Fördröjd kardiomyopati visar sig som minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) och/eller som tecken och symtom på kongestiv hjärtsvikt (t.ex. dyspné, lungödem, benödem, kardiomegali och hepatomegali, oliguri, ascites, pleurautgjutning och galopptrytm). Livshotande kongestiv hjärtsvikt är den svåraste formen av antracyclininducerad kardiomyopati, och den representerar den kumulativt dosbegränsande toxiciteten för läkemedlet.

Risken för kongestiv hjärtsvikt ökar snabbt när den totala kumulativa dosen av epirubicinhydroklorid överstiger 900 mg/m<sup>2</sup>. Extrem försiktighet måste iaktas om denna kumulativa dos måste överskridas (se avsnitt 5.1).

Hjärtfunktionen måste utvärderas före behandling med epirubicin och följas under hela behandlingen för att minimera risken för kraftigt försämrad hjärtfunktion. Risken kan minskas genom regelbunden kontroll av LVEF under behandlingen och genom att omedelbart avbryta behandlingen med epirubicin om tecken på försämrad hjärtfunktion uppkommer. En lämplig kvantitativ metod för upprepad bedömning av hjärtfunktionen (LVEF) är MUGA (multigated radionuclide angiography, radioventrikulografi) eller ekokardiografi (ultraljudskardiografi, UKG). En utvärdering av hjärtfunktionen med EKG och antingen MUGA eller UKG rekommenderas när behandlingen inleds, särskilt om patienten har riskfaktorer för ökad kardiotoxicitet. Bestämning av LVEF med MUGA eller UKG ska göras regelbundet, särskilt om den kumulativa dosen av antracyclin som patienten får är hög. Den teknik som används för utvärdering ska alltid vara densamma.

På grund av risken för kardiomyopati ska extrem försiktighet iaktas om den kumulativa dosen (900 mg/m<sup>2</sup>) av epirubicinhydroklorid måste överskridas.

Riskfaktorer för kardiotoxicitet är aktiv eller latent hjärt- och kärlsjukdom, tidigare eller samtidig strålbehandling riktad mot mediastinum/perikardiet, tidigare behandling med andra antracycliner eller antracyclinderivat samt samtidig behandling med andra läkemedel med förmåga att hämma hjärtats kontraktilitet eller med kardiotoxiska läkemedel såsom trastuzumab (se avsnitt 4.5). Risken är högre hos äldre patienter.

Hjärtsvikt (NYHA-klass II–IV) har rapporterats hos patienter som fått trastuzumab som monoterapi eller i kombination med antracycliner (t.ex. epirubicin). Hjärtsvikten kan vara måttlig till svår och har också associerats med dödsfall. Trastuzumab och antracycliner (t.ex. epirubicin) ska inte användas i kombination, förutom i väl kontrollerade kliniska prövningar som innefattar hjärtövervakning. Patienter som tidigare fått antracycliner löper också risk för kardiotoxicitet under behandling med trastuzumab, även om risken är lägre än vid samtidig användning av trastuzumab och antracycliner.

Den rapporterade halveringstiden för trastuzumab är cirka 28–38 dygn, och läkemedlet kan finnas kvar i blodloppet i upp till 27 veckor efter avslutad behandling. Patienter som får antracycliner (t.ex. epirubicin) efter avslutad behandling med trastuzumab kan ha en förhöjd risk för kardiotoxicitet. Antracyclinbehandling ska därför om möjligt undvikas i upp till 27 veckor efter avslutad behandling

med trastuzumab. Om antracykliner (t.ex. epirubicin) används tidigare än så ska patientens hjärtfunktion övervakas noga.

Om symtomatisk hjärtsvikt utvecklas under behandling med trastuzumab efter epirubicinbehandling ska den behandlas med sedvanliga läkemedel för detta ändamål.

Hjärtfunktionen måste följas särskilt noga hos patienter som får höga kumulativa doser och hos patienter med riskfaktorer. Kardiotoxicitet orsakad av epirubicin kan dock uppstå redan vid lägre kumulativa doser oavsett om patienten har hjärtrelaterade riskfaktorer eller inte.

Toxiciteten orsakad av epirubicin och andra antracykliner eller antracyklinderivat är sannolikt additiv.

#### Hematologisk toxicitet

Liksom andra cytostatika kan epirubicin ge upphov till benmärgsdepression. Blodbilden, inklusive differentialräkning av leukocyter, ska utvärderas före och under varje behandlingscykel med epirubicin. Den hematologiska toxiciteten orsakad av epirubicin tar sig i huvudsak uttryck i en dosberoende, reversibel leukopeni och/eller granulocytopeni (neutropeni); det är den vanligaste akuta, dosbegränsande toxiciteten av epirubicin. Leukopenin och neutropenin är vanligen mest uttalade vid högdosbehandling: antalet celler är i de flesta fall som lägst 10 till 14 dagar efter administrering av läkemedlet. Minskningen i antalet leukocyter och neutrofiler är dock vanligen reversibel, och värdena återgår i de flesta fall till normala nivåer inom 21 dagar efter att behandlingen inletts. Trombocytopeni och anemi kan också uppkomma. Kliniska följder av svår benmärgsdepression är feber, infektion, sepsis/septikemi, septisk chock, blödningar, hypoxi och dödsfall.

#### Sekundär leukemi

Sekundär leukemi med eller utan en preleukemisk fas har rapporterats hos patienter som fått behandling med med antracykliner, inklusive epirubicin. Sekundär leukemi är vanligare när patienten utöver antracykliner också får behandling med antineoplastiska läkemedel som skadar DNA eller samtidig strålbehandling, när patienten först har fått behandling med höga doser cytostatika eller när antracyklindosen har ökat. Sekundär leukemi kan ha en latensperiod på 1–3 år (se avsnitt 5.1).

#### Gastrointestinal påverkan

Epirubicin ger upphov till kräkningar. Mukosit/stomatit uppkommer vanligtvis tidigt efter administrering av läkemedlet och kan i svåra fall utvecklas till ulceration av slemhinnor på ett par dagar. De flesta patienter återhämtar sig från denna biverkning senast under den tredje behandlingsveckan.

#### Leverfunktion

Epirubicin metaboliseras huvudsakligen i levern. Totalt serumbilirubin och ASAT ska fastställas före och under behandlingen med epirubicin. Vid förhöjda bilirubin- eller ASAT-värden kan clearance för epirubicin minska och den totala toxiciteten öka. Lägre doser rekommenderas för dessa patienter (se avsnitten 4.2 och 5.2). Patienter med svår leverfunktionsnedsättning ska inte få behandling med epirubicin (se avsnitt 4.3).

#### Njurfunktion

Serumkreatinin ska fastställas både före och under behandling. Dosjustering är nödvändig hos patienter med serumkreatinin > 440 mikromol/l (se avsnitt 4.2).

#### Effekter vid infusionsstället

Infusion av läkemedlet i små blodkärl eller upprepade infusioner i samma blodkärl kan orsaka fleboskleros. Risken för flebit/tromboflebit vid infusionsstället kan minimeras om rekommendationerna angående administrering av läkemedlet följs (se avsnitt 4.2).

#### Extravasering

Extravasering av epirubicin under intravenös infusion kan ge upphov till lokal smärta, svåra vävnadsskador (vesikulation, svår cellulit) och nekros. Om tecken eller symptom på extravasering uppkommer under intravenös administrering av epirubicin ska tillförseln av läkemedel omedelbart avbrytas.

Biverkningarna av extravasering av antracykliner kan förhindras eller minskas genom omedelbar användning av en specifik behandling, t.ex. dexrazoxan (se närmare information i produktresumén i fråga). Patientens smärta kan lindras genom att kyla ner det drabbade hudområdet och använda hyaluronsyra eller dimetylsulfoxid (DMSO). Patienten ska övervakas noga efter infusionen, eftersom nekros kan uppkomma flera veckor efter administreringen. Vid extravasering av epirubicin måste det drabbade området eventuellt snabbt avlägsnas. En kirurg ska konsulteras omedelbart med tanke på ett eventuellt ingrepp.

### Övrigt

Liksom med andra cytostatika har enstaka fall av tromboflebit och tromboemboliska händelser, inklusive lungemboli (i några fall med dödlig utgång), rapporterats i samband med användning av epirubicin.

### Tumörlyssyndrom

Epirubicin kan ge upphov till hyperurikemi till följd av den omfattande purinkatabolism som åtföljer snabb läkemedelsinducerad lys av neoplastiska celler (tumörlyssyndrom). Nivåerna av urinsyra, kalium, kalciumfosfat och kreatinin i blodet ska fastställas efter den inledande behandlingen. Vätsketillförsel, alkalisering av urinen och profylax med allopurinol för att förebygga hyperurikemi kan minimera de eventuella komplikationerna av tumörlyssyndrom.

### Immunsuppressiva effekter/ökad infektionskänslighet

Administrering av vacciner innehållande levande, försvagade patogener till patienter som är immunsupprimerade till följd av behandling med kemoterapeutiska läkemedel, inklusive epirubicin, kan resultera i allvarliga eller rentav dödliga infektioner (se avsnitt 4.5). Vaccination med vacciner som innehåller levande patogener ska undvikas hos patienter som får behandling med epirubicin. Vacciner med avdödade eller inaktiverade patogener kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara försvagat.

### Reproduktionssystemet

Epirubicin kan ha genotoxisk effekt. Män och kvinnor som får behandling med epirubicin ska använda en lämplig preventivmetod. Patienter som önskar att få barn efter avslutad behandling ska rådås att söka genetisk rådgivning om sådan finns tillgänglig.

## **Ytterligare varningar och försiktighetsåtgärder beträffande andra administreringsvägar**

### Intravesikal administrering

Administrering av epirubicin kan ge upphov till symtom på kemisk cystit (t.ex. dysuri, polyuri, nokturi, stranguri, hematuri, obehagskänsla i urinblåsan, nekros i urinblåsans vägg) och konstriktion av urinblåsan. Särskild uppmärksamhet är nödvändig vid kateteriseringsproblem (t.ex. vid uretraobstruktion på grund av en massiv intravesikal tumör).

### Epirubicin Ebewe innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 0,15 mmol (3,54 mg) natrium per ml.

En 5 ml injektionsflaska innehåller 0,77 mmol (17,7 mg) natrium.

En 25 ml injektionsflaska innehåller 3,85 mmol (88,5 mg) natrium.

En 50 ml injektionsflaska innehåller 7,7 mmol (177 mg) natrium.

En 100 ml injektionsflaska innehåller 15,4 mmol (354 mg) natrium.

Detta motsvarar 0,89 % (5 ml injektionsflaska), 4,43 % (25 ml injektionsflaska), 8,85 % (50 ml injektionsflaska) eller 17,7 % (100 ml injektionsflaska) av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Epirubicin används huvudsakligen i kombination med andra cancerläkemedel. När epirubicin används som en del av kombinationskemoterapi kan additiv toxicitet uppstå, särskilt i fråga om effekter på benmärg/blod och gastrointestinala effekter (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av epirubicin och läkemedel som är kardiotoxiska (t.ex. 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid) eller påverkar hjärtfunktionen (t.ex. kalciumblockerare) förutsätter att hjärtfunktionen övervakas noga under hela

behandlingen.

Epirubicin metaboliseras huvudsakligen i levern. Läkemedel som ges samtidigt och som påverkar leverfunktionen kan också påverka epirubicins metabolism eller farmakokinetik och därmed dess effekt och/eller toxicitet (se avsnitt 4.4).

Antracykliner, inklusive epirubicin, får inte ges i kombination med andra kardiotoxiska läkemedel, såvida inte patientens hjärtfunktion övervakas nogga (se avsnitt 4.4). Patienter som får antracykliner efter avslutad behandling med andra kardiotoxiska läkemedel (särskilt läkemedel med lång halveringstid, t.ex. trastuzumab) kan ha en ökad risk för kardiotoxicitet. Den rapporterade halveringstiden för trastuzumab är cirka 28–38 dygn, och läkemedlet kan finnas kvar i blodomloppet i upp till 27 veckor efter avslutad behandling. Antracyklinbehandling ska därför om möjligt undvikas i upp till 27 veckor efter avslutad behandling med trastuzumab. Om antracykliner används tidigare än så ska patientens hjärtfunktion övervakas nogga.

Vaccination med vacciner som innehåller levande patogener ska undvikas hos patienter som får behandling med epirubicin. Vacciner med avdödade eller inaktiverade patogener kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara försvagat.

Cimetidin ökar AUC för epirubicin med 50 %. Behandling med cimetidin ska avslutas för den tid som behandling med epirubicin pågår.

Paklitaxel som administrerats före epirubicin kan öka plasmakoncentrationerna av oförändrat epirubicin och dess metaboliter. Metaboliterna är dock varken toxiska eller aktiva. Samtidig administrering av paclitaxel eller docetaxel påverkade inte epirubicins farmakokinetik när epirubicin administrerades före taxanen.

Kombinationen kan användas om administreringen av de två läkemedlen sker stegvis. Infusionerna av epirubicin och paklitaxel ska genomföras med minst 24 timmars mellanrum.

Dexverapamil kan förändra epirubicins farmakokinetik och möjligen öka dess benmärgs-supprimerande effekt.

En studie visade att docetaxel kan öka plasmakoncentrationerna av epirubicinmetaboliter om det ges omedelbart efter epirubicin.

Kinin kan öka den initiala distributionen av epirubicin från blodet till vävnaderna samt påverka det epirubicininducerade sönderfallet av erythrocyter.

Samtidig behandling med interferon alfa-2b kan leda till reduktion av såväl terminal halveringstid som total clearance för epirubicin.

Risken för betydande störningar i hematopoesen ska beaktas vid användning av läkemedel (eller om patienten tidigare använt läkemedel) som påverkar benmärgen (t.ex. cytostatika, sulfonamider, kloramfenikol, difenylhydantoin, amidopyrinderivat, antiretrovirala läkemedel).

Ökad benmärgsdepression kan förekomma hos patienter som får kombinationsbehandling med antracyklin och dexrazoxan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertilitet

Epirubicin kan orsaka kromosomskador i humana spermatozoer. Män som får behandling med epirubicin ska använda tillförlitliga preventivmetoder och om möjligt överväga spermakonservering på grund av risken för att behandlingen orsakar permanent infertilitet.

Patienter som får behandling med epirubicin ska oavsett kön varnas för potentiella negativa effekter på fertiliteten.

Epirubicin kan orsaka amenorré eller för tidig menopaus hos premenopausala kvinnor.

#### Graviditet

Data från djurstudier tyder på att epirubicin kan orsaka fosterskador om det ges till gravida kvinnor. Om epirubicin används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingens gång, ska patienten informeras om de möjliga riskerna för fostret.

Det finns inga studier av läkemedlets effekter hos gravida kvinnor. Epirubicin får användas under graviditet endast om den potentiella nyttan av behandlingen överstiger de potentiella riskerna för fostret.

#### Fertila kvinnor/Preventivmetoder för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska rådats att undvika graviditet under behandlingen och använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 6,5 månader efter den sista behandlingsdosen. Män som behandlas med Epirubicin Ebewe ska rådats att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 3,5 månader efter den sista behandlingsdosen.

#### Amning

Det är okänt om epirubicin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel (inklusive andra antracykliner) utsöndras i bröstmjolk, och eftersom epirubicin kan orsaka allvarliga biverkningar hos ammande barn, måste pågående amning avslutas innan behandling med detta läkemedel inleds.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende epirubicins inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar har observerats och rapporterats i samband med behandling med epirubicin, och deras frekvenser är följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mer än 10 % av de patienter som får behandling med epirubicin kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna är benmärgsdepression, gastrointestinala biverkningar, aptitlöshet, alopeci och infektioner.

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
	Ingen känd frekvens	Septisk chock, sepsis, pneumoni
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Akut lymfatisk leukemi, akut myeloisk leukemi
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmärgsdepression (leukopeni, granulocytopeni och neutropeni, anemi och febril neutropeni)
	Mindre vanliga	Trombocytopeni
	Ingen känd frekvens	Blödningar och vävnadshypoxi orsakade av benmärgsdepression
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet, dehydrering
	Sällsynta	Hyperurikemi (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera	Sällsynta	Yrsel

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
nervsystemet		
Ögon	Ingen känd frekvens	Konjunktivit, keratit
Hjärtat	Sällsynta	Kongestiv hjärtsvikt (dyspné, ödem, hepatomegali, ascites, lungödem, pleura-utgjutning, galopptrytm), kardiotoxicitet (t.ex. EKG-avvikelser, arytmier, kardiomyopati), ventrikulär takykardi, bradykardi, atrioventrikulärt block, grenblock
Blodkärl	Vanliga	Vallningar
	Mindre vanliga	Flebit, tromboflebit
	Ingen känd frekvens	Chock, tromboembolism inklusive lungembolism
Magtarmkanalen	Vanliga	Mukosit, esofagit, stomatit, kräkningar, diarré, illamående
	Ingen känd frekvens	Ytlig sårbildning i munnens slemhinna, sår i munnen, smärta i munnen, brännande känsla i slemhinnan, blödning i munnen, buckal pigmentering
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci
	Sällsynta	Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Lokal toxicitet, utslag, pruritus, hudförändringar, erytem och värmekänsla i huden, hyperpigmentering i hud och naglar, fotosensitivitet, strålningsinducerad överkänslighetsreaktion
Njuror och urinvägar	Mycket vanliga	Rödfärgning av urinen i 1–2 dagar efter administrering
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Amenorré, azoospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Erytem vid infusionsstället
	Sällsynta	Sjukdomskänsla, asteni, feber, frossa
	Ingen känd frekvens	Fleboskleros, lokal smärta, svår cellulit, vävnadsnekros efter oavsiktlig paravenös injektion
Undersökningar	Sällsynta	Förändrade transaminasnivåer
	Ingen känd frekvens	Asymtomatisk minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Kemisk cystit, ibland hemorragisk, har observerats efter intravesikal administrering (se avsnitt 4.4)

#### Intravesikal administrering

Eftersom endast en liten mängd aktiv substans upptas i blodomloppet efter intravesikal instillation är svåra systemiska biverkningar och allergiska reaktioner sällsynta. Vanligt förekommande biverkningar är lokala reaktioner, t.ex. brännande känsla och frekvent urinering (pollakisuri). Enstaka fall av bakteriell cystit och kemisk cystit har rapporterats (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar är vanligen reversibla.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Akut överdosering av epirubicin resulterar i svår benmärgsdepression (främst leukopeni och trombocytopeni), gastrointestinala toxiska effekter (främst mukositt) och akuta hjärtkomplikationer. Latent hjärtsvikt har observerats flera månader eller rentav flera år efter avslutad antracyclin-behandling (se avsnitt 4.4). Patienterna ska övervakas noga. Om symtom på hjärtsvikt uppkommer ska patienten vårdas enligt konventionella behandlingsrekommendationer.

Behandling: Symtomatisk. Epirubicin kan inte avlägsnas genom dialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytotoxiska antibiotika och närbesläktade substanser, ATC-kod: L01DB03

Även om det är känt att antracycliner kan interferera med många biokemiska och biologiska funktioner hos eukaryota celler har den exakta mekanismen bakom epirubicins cytotoxiska och/eller antiproliferativa egenskaper inte helt utretts. Cellodlingsstudier har visat att epirubicin snabbt penetrerar cellen och huvudsakligen hittas i cellkärnan. Epirubicin kan bilda komplex på molekylnivå med DNA genom interkalation i DNA:ts dubbelhelix, med inhibition av nukleinsyrasyntesen (DNA och RNA) och proteinsyntesen som följd. Bildandet av ett sådant komplex kan också framkalla DNA-klyvning katalyserad av topoisomeras II, vilket resulterar i en allvarlig störning av DNA:ts tertiärstruktur. Liksom doxorubicin kan också epirubicin involveras i redoxreaktioner, som ger upphov till starkt reaktiva och toxiska fria radikaler. Den antiproliferativa och cytotoxiska effekten av epirubicin kan delvis basera sig på de ovannämnda mekanismerna.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Epirubicin absorberas inte från magtarmkanalen. Eftersom läkemedlet är extremt vävnadsirriterande måste det ges intravenöst. Även intravesikal administrering har konstaterats vara gångbar vid ytlig urinblåsecancer, eftersom passagen av epirubicin till den systemiska cirkulationen från urinblåsan är minimal.

#### Distribution

Efter intravenös tillförelse distribueras epirubicin snabbt och i stor utsträckning i vävnaderna, något som indikeras av den mycket korta distributionshalveringstiden och av distributionsvolymen vid steady state ( $> 40$  l/kg). Även om epirubicin har en stor distributionsvolym passerar läkemedlet inte blod-hjärnbarriären i detekterbara mängder. Bindningsgraden till plasmaproteiner, i huvudsak albumin, för epirubicin är cirka 77% oberoende av läkemedelskoncentrationen. Epirubicin verkar koncentreras i erytrocyterna; koncentrationerna i helblod är cirka tvåfaldiga jämfört med plasmakoncentrationerna.

#### Metabolism

Epirubicin metaboliseras huvudsakligen i levern. De huvudsakliga metaboliterna är epirubicinol (13-hydroxi-epirubicin), som besitter en ringa antitumöraktivitet, och glukuronider av epirubicin och epirubicinol. Plasmakoncentrationen av epirubicinol är lägre än den av icke-metaboliserat epirubicin. 4'-O-glukuroniseringen skiljer epirubicin från doxorubicin och kan vara orsaken till att epirubicin har lägre toxicitet.

#### Eliminering

När lever och njurar fungerar normalt minskar plasmakoncentrationen av epirubicinhydroklorid exponentiellt efter intravenös administrering (60–150 mg/m<sup>2</sup>). Terminalfasen är långsam,  $T_{1/2\gamma}$  30–40 timmar. Dosererna ligger inom gränserna för en linjär farmakokinetik. Den terminala halverings-

tiden för epirubicinol är densamma som för epirubicin. Plasmaclearance är 0,9–1,4 l/min. Epirubicin elimineras huvudsakligen via levern: cirka 38 % av dosen når gallan inom 24 timmar, antingen som oförändrat epirubicin (cirka 19 %), epirubicinol eller i form av någon annan metabolit. På samma tid utsöndras endast 9–12 % av dosen i urinen, också som epirubicin och metaboliter. När det har gått 72 timmar efter administreringen är andelen som återfinns i galla och urin 43 % respektive 16 %.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

LD<sub>50</sub> för epirubicinhydroklorid är 29,3 mg/kg hos möss, 14,2 mg/kg hos råttor och cirka 2,0 mg/kg hos hundar. De huvudsakliga målorganen för toxiciteten av en enkeldos är det hematopoetiska och lymfatiska systemet och, särskilt hos hundar, i magtarmkanalen. Toxiska effekter orsakade av upprepade dosering av epirubicin har undersökts hos råttor, kaniner och hundar, och hos dessa var de huvudsakliga målorganen för toxiciteten det hematopoetiska och lymfatiska systemet, magtarmkanalen, njurarna, levern och reproduktionsorganen.

Studier inriktade på subakut toxicitet och kardiotoxicitet har visat att epirubicin är kardiotoxiskt hos alla de djurarter som undersöktes.

Liksom andra antracykliner och cytotoxiska läkemedel har också epirubicin konstaterats vara karcinogent hos råttor. Epirubicin har i de flesta *in vitro*- och *in vivo*-tester som utförts visat sig vara genotoxiskt, toxiskt för reproduktionsorganen och embryotoxiskt hos råttor. Inga missbildningar sågs hos vare sig råttor eller kanin.

Epirubicin, liksom andra antracykliner och cytotoxiska läkemedel, måste anses vara potentiellt teratogent. Inga betydande effekter sågs hos råttor som fick epirubicinhydroklorid under den peri- och postnatale perioden i en dos om 0,15 mg/kg/dag för moderdjuren och 0,50 mg/kg/dag för avkomman. Det är okänt om epirubicin utsöndras i bröstmjolk.

Studier på mus och råttor har visat att extravasering av epirubicin orsakar vävnadsnekros.

Djurstudier indikerar att epirubicin har ett bättre terapeutiskt index och lägre kardiotoxicitet och systemisk toxicitet än doxorubicin.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid 0,9 %  
Utspädd saltsyra  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Långvarig kontakt med alkaliska lösningar måste undvikas, eftersom de orsakar hydrolys av epirubicin. Epirubicin får inte blandas med heparin på grund av kemisk inkompatibilitet, eftersom utfällning kan ske vid vissa blandningsförhållanden.

Att blanda detta läkemedel i samma spruta som andra läkemedel kan inte rekommenderas.

### 6.3 Hållbarhet

Öppnad läkemedelsförpackning: 2 år.

Öppnad förpackning: läkemedlet ska användas omedelbart efter att förpackningen öppnats. Avsett för engångsbruk.

Färdigberedd lösning:



Utspädd lösning är kemiskt och fysikaliskt stabil i 2 dagar i 20 °C–25 °C eller i 28 dagar skyddad från ljus i kylskåp (2 °C–8 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt ska preparatet användas omedelbart. Om preparatet inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållandena före administrering på användarens ansvar och får normalt inte överskrida 24 timmar vid 20 °C–25 °C, såvida inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaring av utspädd läkemedelslösning, se avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Lösningen är förpackad i en injektionsflaska av typ I-glas med en grå klorbutylgummipropp täckt med fluoropolymer. Gummiproppen har en aluminiumförsegling.

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan plastskydd ("Onco-Safe" eller skyddsfolie). "Onco-Safe" och skyddsfolien är inte i kontakt med läkemedlet, utan skyddar preparatet under transport, vilket ökar säkerheten för personerna som hanterar läkemedlet.

Förpackningsstorlekar: 5 ml, 5 x 5 ml, 25 ml, 50 ml och 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Natriumklorid 0,9 % infusionsvätska eller glukos 5 % infusionsvätska ska användas som infusionsvätska.

Följande säkerhetsrekommendationer ges på grund av läkemedlets toxicitet:

- personalen måste få utbildning i korrekt beredning och hantering av läkemedlet
- gravida kvinnor får inte hantera läkemedlet
- personalen som hanterar epirubicin måste använda skyddsutrustning: skyddsglasögon, skyddsrock, engångshandskar och ansiktsskydd
- en särskild plats ska avsättas för beredningen (helst i dragskåp)
- arbetsytan ska täckas med ett plastbeklätt absorberande papper för engångsbruk
- alla föremål, inklusive handskar, som har använts för beredning, administrering av läkemedlet eller rengöring ska placeras i avfallskärl avsedda för högriskavfall för att förstöras genom förbränning
- händerna måste alltid tvättas efter att skyddshandskarna tagits av.

Om läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med huden eller ögonen ska det omedelbart sköljas bort med en riklig mängd vatten, tvål och vatten eller natriumbikarbonatlösning. Försiktighet ska iakttas för att undvika att huden gnuggas sönder. Ögonen ska sköljas i minst 15 minuter. Därefter ska läkare kontaktas.

Stänk eller läckage av läkemedel ska sköljas bort med utspädd natriumhypokloritlösning (1 % klor) och därefter med vatten.

Allt rengöringsmaterial ska förstöras som beskrivits ovan.

Vid hanteringen av läkemedlet ska anvisningar som gäller cytostatika följas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Österrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20613

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.4.2006  
Datum för den senaste förnyelsen: 13.6.2011

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.03.2023