

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyf, lausn

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver millílítri af stungulyfi, lausn inniheldur 2 mg epirúbisínhýdróklóríð.

Eitt 5 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 10 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 9,35 mg af epirúbisíni.

Eitt 10 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 20 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 18,7 mg af epirúbisíni.

Eitt 25 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 50 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 46,75 mg af epirúbisíni.

Eitt 50 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 100 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 93,5 mg af epirúbisíni.

Eitt 100 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 200 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 187 mg af epirúbisíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: inniheldur natríum, 3,54 mg/ml (0,154 mmól) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, rauð lausn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Epirúbisín er notað til meðferðar á ýmsum æxlissjúkdómum þ.á m.:

- Brjóstakrabbameini
- Langt gengnu krabbameini í eggjastokkum
- Krabbameini í maga
- Smáfrumu lungnakrabbameini

Þegar epirúbisín er gefið í þvagblöðru þá hefur það reynst gagnlegt til meðferðar á:

- Krabbameini í þvagblöðru af totufrumugerð (papillary transitional cell carcinoma)
- Staðbundnu krabbameini í þvagblöðru
- Fyrirbyggjandi gegn endurkomu á yfirborðslægu krabbameini í þvagblöðru eftir skurðaðgerð um þvagrás.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Epirubicin Actavis er aðeins ætlað til notkunar í bláæð eða í þvagblöðru.

## Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun lyfsins hjá börnum.

### Gjöf í bláæð

Ráðlagt er að gefa Epirubicin Actavis um slöngu sem um flæðir saltlausn til innrennslis eftir að athugað hefur verið hvort nálin sé rétt staðsett inni í æðinni.

Varast þarf að lyfið berist út úr æðinni (sjá kafla 4.4).

Ef lyfið berst út úr æðinni þarf að hætta gjöfinni tafarlaust.

### *Venjulegur skammtur*

Þegar epirúbisín er gefið eitt sér er ráðlagður skammtur handa fullorðnum 60-90 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs. Gefa á epirúbisínhydróklóríði með inndælingu í bláæð á 3-5 mínútum.

Endurtaka á skammtinn á 21 dags fresti, eftir ástandi blóðmergs (haematomedullary status) hjá sjúklingnum.

Ef koma fram eitrunareinkenni, þ.á m. alvarleg daufkyrningafæð/hiti vegna daufkyrningafæðar og blóðflagnafæð (sem geta enn verið viðvarandi á 21. degi) getur þurft að breyta eða fresta síðari skömmtum.

### *Háskammtar*

Epirúbisín notað eitt sér í háskammtameðferð við lungnakrabbameini á að gefa eins og hér segir:

- Smáfrumu lungnakrabbamein (ómeðhöndlað): 120 mg/m<sup>2</sup> fyrsta dag, á þriggja vikna fresti.

Í háskammtameðferð má gefa epirúbisínhydróklóríði sem stakan skammt með inndælingu á 3-5 mínútum eða sem innrennslis á allt að 30 mínútum.

### *Brjóstakrabbamein*

Í hjálparmeðferð handa sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrstu stigum þar sem staðfestir eru hnútar í eitlum, eru ráðlagðir skammtar af epirúbisínhydróklóríði í bláæð á bilinu 100 mg/m<sup>2</sup> (í einum skammti á degi 1) til 120 mg/m<sup>2</sup> (skipt í tvo skammta á degi 1 og 8) á 3-4 vikna fresti, ásamt cýklófosfamíði og 5-flúoróúracíli í bláæð og tamoxífeni til inntöku.

Lægri skammtar (60-75 mg/m<sup>2</sup> fyrir venjulega meðferð og 105-120 mg/m<sup>2</sup> fyrir háskammtameðferð) eru ráðlagðir fyrir sjúklinga með vanstarfsemi í beinmerg vegna fyrri lyfja- eða geislameðferðar, vegna aldurs, eða æxlisíferðar í beinmerg (neoplastic bone marrow infiltration).

Skipta má heildarskammti fyrir hvern meðferðarkafli á 2-3 daga í röð.

Í einlyfjameðferð og samsettri lyfjameðferð við ýmsum gerðum æxla er algengt að nota eftirfarandi skammta af epirúbisínhydróklóríði:

	Skammtur af epirúbisínhydróklóríði (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
Gerð krabbameins	Einlyfjameðferð	Samsett meðferð
Langt gengið krabbamein í eggjastokkum	60–90	50–100
Krabbamein í maga	60–90	50
Smáfrumu lungnakrabbamein	120	120
Krabbamein í þvagblöðru	50 mg/50 ml eða 80 mg/50 ml (staðbundið krabbamein) Fyrirbyggjandi: 50 mg/50 ml vikulega í 4 vikur og síðan mánaðarlega í 11 mánuði	

<sup>a</sup> Skammtar venjulega gefnir á degi 1, eða degi 1, 2 og 3, á 21 dags fresti

### Samsett meðferð

Ef epirúbisínhydróklóríð er notað ásamt öðrum frumuskemmandi lyfjum þarf að minnka skammtinn í samræmi við það. Algengir skammtar eru sýndir í töflunni hér á undan.

### Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf epirúbisíns er aðallega um lifur og gall. Minnka á skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi miðað við magn gallrauða í sermi eða SGOT gildi sem hér segir:

Miðlungi mikið skert lifrarstarfsemi (bilirubin: 1,4-3 mg/100 ml) krefst 50% lækkunar á skammti, meðan nauðsynlegt er að lækka skammt um 75% við alvarlega skerta starfsemi (bilirubin >3 mg/100 ml).

SGOT*)	Skammtaminnkun
2-5 x venjuleg efri mörk	50%
>5 x venjuleg efri mörk	75%

\*) „Serum glutamic oxaloacetic transaminase“

### Skert nýrnastarfsemi

Miðlungs mikil skerðing á nýrnastarfsemi virðist ekki krefjast skammtaminnkunar ef lítið er til þess hversu lítið magn epirúbisíns skilst út eftir þessari leið. Skammtabreytingar geta samt verið nauðsynlegar hjá sjúklingum með >5 mg/dl kreatínínþéttni í sermi.

### Gjöf í þvagblöðru

Gefa má epirúbisínhydróklóríð í þvagblöðru til að meðhöndla yfirborðslægt krabbamein í þvagblöðru og staðbundið krabbamein. Það á ekki að gefa það í þvagblöðru til meðhöndlunar á ífarandi æxlum sem hafa farið inn í þvagblöðruvegginn, almenn meðferð eða skurðaðgerð á betur við í þeim tilvikum (sjá kafla 4.3). Epirúbisínhydróklóríð hefur einnig verið notað fyrirbyggjandi í þvagblöðru með góðum árangri til að koma í veg fyrir endurkomu eftir skurðaðgerð á yfirborðslægum æxlum um þvagrás.

Mælt er með eftirfarandi skömmtum til meðferðar á yfirborðslægu krabbameini í þvagblöðru. Taflan hér á eftir er notuð til leiðbeiningar um þynningu:

Ídreyping einu sinni í viku á 50 mg/50 ml (þynnt með saltlausn eða eimuðu sæfðu vatni) í 8 vikur. Ef kemur fram staðbundin eiturvekun: Ráðlagt er að minnka skammtinn í 30 mg/50 ml.

Staðbundið krabbamein: Allt að 80 mg/50 ml (fer eftir einstaklingsbundu þoli sjúklingsins).

Fyrirbyggjandi: 50 mg/50 ml gefið einu sinni í viku í 4 vikur og síðan sami skammtur einu sinni í mánuði í 11 mánuði.

### Tafla fyrir þynningu á lausn til ídreypingar í þvagblöðru

Nauðsynlegur skammtur af epirúbisínhydróklóríði	Rúmmál af 2 mg/ml epirúbisínhydróklóríðstungulyfi	Rúmmál af sæfðu vatni til þynningar fyrir inndælingu eða 0,9% sæfðri saltlausn.	Heildarrúmmál til ídreypingar í þvagblöðru
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Halda á lausninni í þvagblöðrunni í 1-2 klst. Til að forðast ótímabæra útþynningu með þvagi á að ráðleggja sjúklingnum að drekka ekki vökva í 12 klst. fyrir ídreypingu.

Meðan á ídreypingu stendur á að snúa sjúklingnum öðru hverju og ráðleggja honum að losa þvag í lok ídreypingartímans.

### 4.3 Frábendingar

Ekki á að gefa Epirubicin Actavis ef um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir öðrum antracyclínum eða antracenedíónum.
- Brjóstgjöf.

*Ekki á að gefa Epirubicin Actavis í bláæð í tilfellum:*

- Viðvarandi mergbælingar
- Marktækrar mergbælingar vegna fyrri meðferðar, annað hvort með öðrum æxlishefjandi lyfjum eða geislameðferð.
- Fyrri meðhöndlunar með uppsöfnuðum hámarksskömmtum af epirúbisíni og/eða öðrum antracyclínum (svo sem doxórúbicíni eða daunórúbicíni) og antracenedíónum (sjá kafla 4.4).
- Skertrar hjartastarfsemi eða sögu um skerta hjartastarfsemi, þ.á m.:
  - hjartabilun af flokki IV skv. flokkun New York Heart Association (NYHA),
  - brátt hjartadrep og fyrri hjartadrep sem hefur valdið hjartabilun af flokki III eða IV skv. NYHA,
  - bráður bólgusjúkdómur í hjarta
  - hjartsláttartruflanir með alvarlegum blóðafllfræðilegum áhrifum
- Óstöðugar hjartaangar
- Hjartavöðvakvilla
- Bráðra almennra sýkinga.
- Alvarlegrar skerðingar á lifrarástarfsemi.

*Ekki á að gefa Epirubicin Actavis í þvagblöðru í tilfellum:*

- Þvagrásarsýkingar
- Blóðmigu
- Ífarandi æxla sem fara inn í þvagblöðruvegginn.
- Þegar erfitt er að koma fyrir þvaglegg.
- Blöðrubólgu.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

*Almennt:* Gjöf á Epirubicin Actavis á aðeins að fara fram undir stjórn læknis sem hefur reynslu af notkun frumuskemmandi efna. Aðstaða til rannsókna og meðhöndlunar á að vera til taks svo að hægt sé hafa góða stjórn á meðferðinni og hugsanlegum vandamálum vegna mergbælingar, sérstaklega eftir meðferð með stórum skömmtum af epirúbisíni.

Áður en að meðferð með epirúbisíni hefst er nauðsynlegt að sjúklingurinn sé búinn að jafna sig eftir bráð eiturverkunareinkennum fyrri frumuskemmandi meðferðar (t.d. veruleg munnbólga eða slímbólga, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og almennar sýkingar).

Háskammtameðferð með epirúbisíni (t.d.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> 3.- 4. hverja viku) veldur almennt svipuðum aukaverkunum og venjulegir skammtar (<90 mg/m<sup>2</sup> 3.- 4. hverja viku), en alvarleikastig daufkyrningafæðar og munnbólgu/slímbólgu getur aukist.

Gæta skal sérstakrar varúðar við háskammtameðferð með epirúbisíni, með tilliti til hugsanlegra klínískra fylgikvilla vegna mikillar mergbælingar.

*Starfsemi hjartans:* Hætta er á eiturverkunum á hjarta við meðferð með antracyclínum.

Eiturverkanir geta komið fram sem snemmkomin (þ.e.a.s. bráð) eða síðkomin (þ.e.a.s. seinkuð) tilvik. *Snemmkomin (bráð) tilvik:* Snemmkomnar eiturverkanir epirúbisíns á hjarta eru einkum hraðtaktur (sinus tachycardia) og/eða óeðlilegt hjartalínurit, s.s. ósértækar breytingar á ST-T bylgju.

Einnig hefur verið greint frá hraðtaktsóreglu, þ. á m. ótímabærum sleglasamdrætti (premature ventricular contraction), sleglahraðtakti, hægtakti, sem og gáttasleglarofi og greinrofi (bundle branch block).

Þessi tilvik hafa venjulega ekki forspárgildi um þróun síðkominna eiturverkana á hjarta.

Þau hafa sjaldnast klínískt mikilvægi og eru venjulega ekki talin ástæða til að hætta meðferð með epirúbisíni.

*Síðkomin (seinkuð) tilvik:* Síðkominar eiturverkanir á hjarta koma venjulega seint fram í meðferðarferlinu með epirúbisíni eða innan við 2-3 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum eftir nokkra mánuði eða nokkrum árum eftir að meðferð er hætt. Síðkomin hjartavöðvakvilli (delayed cardiomyopathy) einkennist af skertu útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction (LVEF)) og/eða merkjum og einkennum blóðríkishjartabilunar (CHF), s.s. mæði, lungnabjúgs, bjúgs á útlimum, hjartastækkunar og lifrarstækkunar, þvagþurrðar, skínholsvökva, fleiðruvökva (pleural effusion) og valhoppstakts (gallop rythm).

Alvarlegasti hjartavöðvakvilli sem antracyklín valda er lífshættuleg blóðríkishjartabilun, sem er dæmi um eiturverkun sem takmarkar uppsafnaða skammta lyfsins. Hjartabilun getur komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð með epirúbisíni er hætt og getur verið að hún svari ekki sérhæfðri lækni meðferð.

Þegar ákvarða á hámarks uppsafnaða skammta af epirubicíni á að taka tillit til meðferðar samhliða með lyfjum sem hugsanlega hafa eituráhrif á hjarta. Aðeins skal farið yfir 900 mg/m<sup>2</sup> af uppsöfnuðum skammti ef sýnd er ýtrasta varúð, bæði þegar gefnir eru venjulegir og háir skammtar af epirúbisíni. Hættan á óafturkræfri hjartabilun eykst mjög mikið séu stærri skammtar gefnir (sjá kafla 5.1). Mælt er með að tekið sé hjartarafrit fyrir og eftir hvern meðferðarkafli. Ekki þarf endilega að túlka breytingar á hjartarafriti, svo sem flatar eða viðsnúnar T-bylgjur, lækun á S-T bili eða hjartsláttartruflanir, venjulega tímabundnar og afturkræfar, sem ábendingu um að hætta þurfi meðferð.

Leggja þarf mat á hjartastarfsemi áður en meðferð með epirúbisíni hefst og hafa þarf nákvæmt eftirlit með starfseminni meðan á meðferð stendur til að lágmarka hættu á að hún hafi í för með sér alvarlega skerðingu á hjartastarfsemi.

Hjartavöðvakvilli af völdum antracyklína veldur lækun á QRS-spennu, lengingu á slagbilstíma (PEP/LVET) umfram venjuleg gildi og minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils.

Mjög mikilvægt er að fylgjast með hjartastarfsemi sjúklinga sem fá meðferð með epirúbisíni og það er ráðlagt að hjartastarfsemi sé metin með aðferðum sem ekki eru ífarandi. Breytingar á hjartarafriti geta gefið vísbendingar um hjartavöðvakvilla af völdum antracyklína, en hjartarafrit er ekki mjög nákvæm aðferð til að fylgjast með eiturverkun á hjartastarfsemi af völdum antracyklína.

Hjartabilun (flokkur II-IV skv. New York Heart Association (NYHA)) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með trastuzumabi einu sér eða ásamt antracyklínum svo sem epirúbicíni. Bilunin getur verið miðlungi alvarleg til alvarleg og hefur verið tengd dauðsföllum. Trastuzumab og antracyklín svo sem epirúbicín skal ekki nota saman nema undir nákvæmu eftirliti í klínískum rannsóknum með eftirliti með hjartastarfsemi. Sjúklingum sem hafa áður fengið antracyklín er einnig hætt við eiturverkunum á hjarta við meðferð með trastuzumabi, þó hættan sé minni en við samhliða-notkun trastuzumabs og antracyklína.

Þar sem helmingunartími trastuzumabs er u.þ.b. 28-38 dagar getur trastuzumab verið til staðar í blóðrásinni í allt að 27 vikur eftir að meðferð með trastuzumabi er hætt. Hætta á eiturverkunum á hjarta getur verið meiri hjá sjúklingum sem fá antracyklín svo sem epirúbicín eftir að meðferð með trastuzumabi er hætt. Ef mögulegt er eiga lækna að forðast meðferð sem byggist á antracyklínum í allt að 27 vikur eftir að notkun trastuzumabs er hætt. Ef antracyklín svo sem epirúbicín eru notuð skal hafa nákvæmt eftirlit með hjartastarfsemi sjúklingsins.

Ef hjartabilun með einkennum kemur fram meðan á meðferð með trastuzumabi stendur eftir meðferð með epirúbicíni skal meðhöndla hana með lyfjum sem almennt eru notuð í slíkum tilgangi.

Minnka má hættuna á alvarlegri skerðingu á hjartastarfsemi með reglulegum mælingum á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) meðan á meðferð stendur og hætta meðferð með epirúbisíni þegar í stað við fyrstu vísbendingar um að starfsemi sé skert. Ráðlögð aðferð fyrir reglulegt mat á hjartastarfsemi er útreikningur á LVEF sem mælt er með æðaskönnun (MUGA) eða hjartaómskoðun.

Mælt er með því að reikna út grunngildi fyrir hjartastarfsemi með hjartarafriti og MUGA-skönnun eða hjartaómskoðun, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir aukna eiturverkun á hjarta. Endurtaka á öðru hverju MUGA-skönnun eða hjartaómskoðun fyrir LVEF, sérstaklega með háum uppsöfnuðum antracyklínskömmtum. Tæknin sem notuð er við matið á að vera sú sama í gegnum allt ferlið. Hjá sjúklingum með áhættuþætti, sérstaklega fyrri notkun antracyklíns eða antrasendíóna, á að fylgjast mjög náið með hjartastarfsemi.

Vegna hættu á hjartavöðvakvilla á að gefa uppsafnaðan skammt epirúbisíns af 900 mg/m<sup>2</sup> aðeins með mikilli varúð.

Áhættuþættir fyrir eiturverkun á hjarta eru meðal annars virkur eða dulinn hjarta- og æðasjúkdómur, fyrri eða samhliða geislameðferð á miðmætis- (mediastinal)/gollurshússvæði, fyrri meðferð með öðrum antracyklínum eða antrasendíónum, samhliðameðferð með öðrum lyfjum sem geta haft hamlandi verkun á samdráttarkrafts hjartans, eða lyf sem hafa eiturverkun á hjarta (t.d. trastuzumab) (sjá kafla 4.5) og áhætta er meiri hjá öldruðum.

Hafa á náið eftirlit með hjarta hjá sjúklingum sem fá stóra uppsafnaða skammta og sjúklingum með áhættuþætti. Eiturverkanir á hjarta vegna epirúbisíns geta þó komið fram við minni uppsafnaða skammta (<900 mg/m<sup>2</sup>), með eða án fyrirbyggjandi áhættuþátta. Eiturverkanir epirúbisíns og annarra antracyklína eða antrasendíóna eru hugsanlega samleggjandi (additive).

Þegar um er að ræða skerta hjartastarfsemi á að hætta meðferð með epirúbisíni.

Tilkynnt hefur verið um einstaka tilfelli af eiturverkun á hjarta fósturs og /eða nýbura, þar með talið fósturdauða, eftir útsetningu fyrir epirúbisíni í legi (sjá kafla 4.6.)

Æxlunarferi: Epirúbisín getur haft eiturverkanir á erfðarefni. Þess vegna er körlum sem eru á meðferð með epirúbisíni ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og ef við á og hægt er, að leita sér ráðgjafar varðandi geymslu sæðis áður en meðferð hefst vegna hugsanlegrar ófrjósemi vegna epirúbisín meðferðar.

Konur eiga ekki að verða þunguðar meðan á meðferð með epirúbisíni stendur.

Karlar og konur sem eru á meðferð með epirúbisíni skulu nota öruggar getnaðarvarnir .

Sjúklingum, sem vilja eignast börn eftir að meðferð lýkur, á að ráðleggja að leita sér erfðafræðilegra ráðlegginga, ef við á og sé hún í boði (sjá kafla 4.6).

Einkenni frá stungustað: Inndæling í litlar æðar eða endurteknar inndælingar í sömu bláæð geta leitt til langvinnrar bláæðabólgu (phlebosclerosis). Minnka má hættu á bláæðarbólgu/segabláæðabólgu á stungustað með því að fylgja ráðleggingum varðandi lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Berist lyf utan æðar (extravasation): Ef epirúbisín fer utan æðar við inndælingu í bláæð getur það orsakað staðbundna verki, alvarlegar vefjaskemmdir (blöðrumyndun, alvarlega húðbeðsbólgu) og drep. Verði vart merkja eða einkenna um að lyfið hafi farið utan æðar þegar epirúbisín er gefið í bláæð skal lyfjagjöfinni hætt þegar í stað. Koma má í veg fyrir eða draga úr aukaverkunum vegna epirúbisíns sem fer utan æðar með því að hefja strax sértæka meðferð t.d. með dexrazoxani (sjá viðeigandi upplýsingar varðandi notkun). Lina má verki sjúklings með því að kæla svæðið og halda því kældu, nota hýalúrónsýru og DMSO. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingnum í kjölfarið þar sem drep getur komið fram nokkrum vikum síðar. Berist lyf utan æðar skal kalla til lýtalækni ef nauðsynlegt þykir, með tilliti til mögulegs brottskurðar.

Eiturverkanir á blóðmynd: Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf, getur epirúbisín valdið mergbælingu. Meðan á meðferð með epirúbisíni stendur á að fylgjast vel með fjölda rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna, daufkyrninga og blóðflagna bæði fyrir og meðan á hverri meðferðarlothu stendur. Skammtaháð afturkræf hvítfrumnaefnd og/-eða kyrningafæð (daufkyrningafæð) eru aðalbirtingarmynd eiturverkunar á blóðmynd og þeir þættir sem oftast takmarka skammta lyfsins. Hvítfrumnaefnd og daufkyrningafæð eru yfirleitt alvarlegri við háa skammta og ná hámarki í flestum tilfellum 10-14 dögum eftir meðferð. Þetta er venjulega skammvinnt fyrir hvítu blóðkorna/daufkyrninga fjölda sem ná eðlilegum gildum, í flestum tilfellum, á 21. degi.

Einnig getur komið fram blóðflagnafæð (< 100.000 blóðflögur/mm<sup>3</sup>) og blóðleysi.

Klínískar afleiðingar alvarlegrar mergbælingar geta verið hiti, sýkingar, blóðeitrun (sepsis/septicemia), blóðeitrunarlost, blæðingar, súrefnisskortur í vefjum eða dauðsföll.

Fylgihvítblæði (secondary leukemia): Greint hefur verið frá fylgihvítblæði, með eða án undangengins hvítblæðis (preleukemic phase) hjá sjúklingum í antracyklínmeðferð, þ.á m. epirúbisíni.

Fylgihvítblæði er algengara, þegar slík lyf eru gefin samhliða öðrum æxlishefjandi lyfjum sem hafa skaðleg áhrif á DNA, samhliða geislameðferð, þegar sjúklingurinn fær kröftuga lyfjaforgjöf með frumuskemmandi lyfjum, eða við skammtaaukningu antracyklíns. Eitt til þrjú ár geta liðið þar til slík hvítblæði koma fram (sjá kafla 5.1).

Æxlislýsuheilkenni (tumor-lysis syndrome): Eins og á við um önnur frumuskemmandi efni getur epirúbisín valdið þvagsýrudreyra vegna mikilla púrínefnaskipta sem fylgja hröðu niðurbroti æxlisfrumna (æxlislýsuheilkenni). Því á að fylgjast með og meta þvagsýrugildi í blóði, kalcíum, kalsíumfosfat og kreatínín eftir upphafsmeðferð þannig að unnt sé að greina þetta fyrirbæri og bregðast við með viðeigandi hætti. Vökvagjöf, afsýring þvags og fyrirbyggjandi allópúrínól til að koma í veg fyrir þvagsýrudreyra getur dregið úr líkum á fylgikvillum í tengslum við leysingu á æxlisfrumum.

Ónæmisbælandi verkun/aukið næmi fyrir sýkingum: Ef sjúklingum, sem eru ónæmisbældir vegna frumuhemjandi lyfja, þ. á m epirúbisíns, er gefið lifandi- eða veiklað bóluefni, getur það leitt til alvarlegra eða banvænna sýkinga (sjá kafla 4.5). Fordæst skal bólusetningu með lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá epirúbicín. Deydd eða óvirkjuð bóluefni má gefa; svörun við slíkum bóluefnum getur hins vegar verið skert.

Áhrif á meltingarfæri: Epirúbisín er uppsöluvaldandi. Slímþolga/munnþolga koma yfirleitt fljótt fram eftir gjöf og geta í alvarlegum tilfellum leitt til sáramyndunar í slímhúðinni á nokkrum dögum. Flestir sjúklingar finna fyrir bata á þriðju viku meðferðar.

Lifrarstarfsemi: Brotthvarf epirúbisíns er aðallega um lifur. Áður en meðferð með epirúbisíni er hafin, og á meðferðartíma ef mögulegt er, á að meta lifrarstarfsemi (AST, SGT, alkalískan fosfatasa, heildar gallrauða í sermi). Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi getur komið fram hægari úthreinsun lyfsins með aukinni hættu á eitrunum. Mælt er með því að lækka skammta hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að fá epirúbisín (sjá kafla 4.3).

Nýrnastarfsemi: Athuga á kreatínínþéttni í sermi reglulega fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Mælt er með því að skammtar séu minnkaðir hjá sjúklingum með aukið kreatínín í sermi (>5 mg/dl) (sjá kafla 4.2).

Annað: Eins og við á um önnur frumuskemmandi lyf, hafa komið fram einstaka tilfelli segabláæðabólgu og segareks, þ.á m. lungnasegareks (í sumum tilvikum banvænt) við notkun epirúbisíns.

Epirúbisín getur gefið þvagi rauðan blæ í einn eða tvo daga eftir gjöf.

## Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur fyrir aðrar leiðir við gjöf

*Gjöf í þvagblöðru:* Epirúbisíngjöf í þvagblöðru getur leitt til einkenna efnablöðrubólgu (s.s. þvaglátstregðu, ofmigu, næturmigu, dropamigu, blóðmigu, óþæginda frá blöðru, drep í blöðruvegg) og blöðrusamdráttar. Sérstaklega þarf að gæta að vandamálum tengdum þvaglegg (t.d. fyrirstöðu í þvagrás vegna umfangsmikilla æxla í þvagblöðru).

*Gjöf í slagæð:* Epirúbisíngjöf í slagæð (innvarp um slagæðalegg fyrir staðbundna eða svæðisbundna meðferð á frumkomnu lifrarfrumkrabbameini eða meinvörpum í lifur) getur (til viðbótar við altæk eiturhrif lík þeim sem koma fram við epirúbisíngjöf í bláæð) haft staðbundnar eða svæðisbundnar verkanir eins og maga-skeifugarnarsár (hugsanlega vegna bakflæðis lyfjana inn í magaslagæðina) og þrengingar í gallrásum vegna gallrásaherslisbólgu (sclerosing cholangitis) af völdum lyfjanna. Þessi leið við gjöf getur leitt af sér útbreitt drep í gegnflæddum vefjum.

### Hjálparefni

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur 18 mg af natríum í hverju 5 ml hettuglasi sem jafngildir 0,9 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 35 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi sem jafngildir 1,8 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 89 mg af natríum í hverju 25 ml hettuglasi sem jafngildir 4,4 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 177 mg af natríum í hverju 50 ml hettuglasi sem jafngildir 8,9 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 354 mg af natríum í hverju 100 ml hettuglasi sem jafngildir 17,7 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Epirúbisín er aðallega notað samtímishliðaöðrum frumuskemmandi lyfjum. Samleggjandi eiturverkanir geta komið fram, einkum hvað varðar áhrif á beinmerg/blóðmynd og meltingarfæri (sjá kafla 4.4).

Hafa þarf eftirlit með hjartastarfsemi allan meðferðartímann við samhliðameðferð með epirúbisíni og öðrum lyfjum sem hugsanlega geta haft eiturverkun á hjarta (t.d. 5-flúróúracil, cyclofosfamíð, cisplatin, taxón) eða þegar um er að ræða samhliða (fyrri) geislameðferð á miðmætissvæði, sem og þegar um er að ræða samhliðameðferð með lyfjum sem verka á hjartað (t.d. kalsíumgangalokum).

Epirúbisín umbrottnar aðallega í lifur. Breytingar á lifrarstarfsemi vegna samhliðameðferða geta haft áhrif á efnaskipti eða lyfjahvörf epirúbisíns, virkni meðferðar og/eða eiturverkanir (sjá kafla 4.4).

Antracyklín, þ.á m. epirúbisín, á ekki að gefa í samhliðameðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjarta, nema fylgst sé gætilega með hjartastarfsemi sjúklingsins.

Sjúklingar sem fá meðferð með antracyklínum eftir að meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta lýkur, einkum þeim sem hafa langan helmingunartíma, s.s. trastuzumab, geta einnig verið í aukinni hættu á að fá eiturverkun á hjarta. Helmingunartími trastuzumabs er u.þ.b. 28-38 sólarhringar og lyfið getur verið til staðar í blóðrásinni í allt að 27 vikur.

Því skulu lækna, þegar mögulegt er, forðast meðferð sem byggir á antracyklínum í allt að 27 vikur eftir að meðferð með trastuzumabi lýkur. Ráðlagt er að hafa nákvæmt eftirlit með hjartastarfsemi, ef antracyklín eru notuð fyrir þennan tíma

Forðast skal notkun lifandi bóludefnis hjá sjúklingum sem fá epirúbisín.

Nota má dautt eða óvirkt bóludefni, en svörun við slíkum tegundum bóludefna getur verið minnkuð.

Dexverapamíl getur breytt lyfjahvörfum epirúbisíns og hugsanlega aukið beinmergsbælandi áhrif þess.

Í rannsókn kom í ljós að dócetaxel getur aukið plasmaþéttni umbrotsefna epirúbisíns þegar það er gefið strax á eftir epirúbisíni.

Samhliðagjöf interferón  $\alpha_2b$  getur valdið styttingu á lokahelmingunartíma brotthvarfs og minnkun á heildarúthreinsun epirúbisíns.

Gjöf paklitaxels, fyrir gjöf epirúbisíns, getur valdið aukinni plasmaþéttni óbreytts epirúbisíns og umbrotsefna þess (t.d. epirubisínól). Umbrotsefnin eru þó hvorki eiturvirk né virk. Samhliðameðferð með paklitaxel eða dócetaxel hafði ekki áhrif á lyfjahvörf epirúbisíns, ef epirubisín var gefið á undan taxönunum. Rannsókn hefur sýnt fram á að epirúbisín minnkar úthreinsun paklitaxels. Samsetninguna má nota ef lyfin eru ekki gefin samtímis. Gefa á epirúbisín inndælingu og paklitaxel inndælingu með a.m.k. 24 klst. millibili.

Kínín getur í byrjun hraðað dreifingu epirúbisíns úr blóði í vefi og getur haft áhrif á skiptingu rauðra blóðkorna af völdum epirúbisíns.

Címetidín, 400 mg tvisvar á dag, gefið á undan epirúbisíni, 100 mg/m<sup>2</sup> á þriggja vikna fresti, olli 50% stækkun á AUC fyrir epirúbisín og 41% stækkun á AUC fyrir epirúbisínól (hið síðara  $p < 0,05$ ). AUC fyrir 7-deoxý-doxorubicínól aglýkon og blóðflæði í lifur minnkaði ekki, þannig að niðurstöðurnar skýrast ekki af minnkaðri virkni cytókróms P450. Hætta á gjöf címetidíns meðan á meðferð með epirubisíni stendur.

Það verður að hafa í huga að marktæk truflun getur orðið á blóðkornamyndun þegar notuð er (for-) meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á beinmerg (þ.e. frumuhemjandi lyfjum, súlfónamíði, klóramfenikóli, difenýlhýdantóíni, amídópýrín-afleiðum, lyfjum gegn retróveirum).

Aukin beinmergsbæling getur komið fram hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með antracyklínunum og dexrazoxani.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Takmarkað magn er af upplýsingum um notkun epirúbisíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á eiturveikun við æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki ætti að nota Epirubicin Actavis á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Forðast skal notkun epirúbisíns á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Tiltæk gögn frá mönnum sýna ekki fram á tilvist eða fjarveru alvarlegra fæðingargalla og fósturláts vegna notkunar á epirúbisíns á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu.

Einstaka tilkynningar hafa borist um skammvinna sleglavanhreyfni (ventricular hypokinesia) hjá fósturum og/eða nýburum, tímabundna hækkun á hjartaensímum og fósturdauða vegna gruns um eiturrhifa á hjarta af völdum anthracyclín eftir útsetningu fyrir epirúbisíni í móðurkviði á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Fylgjast þarf með fósturinu og/eða nýburanum með tilliti til eiturvekana á hjarta og framkvæma prófanir í samræmi við umönnunarstaðla.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort epirúbisín skilst út í brjóstamjól. Þar sem mörg lyf, m.a. önnur anthracyclín, skiljast út í brjóstamjól og þar sem hætta er á alvarlegum aukaverkunum af epirúbisíni fyrir börn á

brjósti, skal ráðleggja konum með barn á brjósti að hafa ekki barn á brjósti meðan á meðferð með epirúbisíni stendur yfir og í a.m.k. 7 daga eftir síðasta skammt.

#### Skerðing á frjósemi

Epirúbisín gæti orsakað litningaskemmdir í sáðfrumum manna. Karlar í meðferð með epirúbisíni eiga að leita sér ráðgjafar um varðveislu sæðis vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi af völdum meðferðarinnar.

Upplýsa þarf bæði karla og konur sem fá epirúbisín um mögulega hættu á aukaverkunum á æxlun. Epirúbisín getur valdið tíðateppu eða ótímabærum tíðahvörfum hjá konum á barneignaaldri.

#### Konur á barneignaaldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaaldri að forðast þungun meðan á meðferð stendur og að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir síðasta skammt.

Ráðleggja skal körlum sem eru í meðferð með epirúbisíni að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammt.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Áhrif epirúbisíns á hæfni til aksturs eða notkunar véla hefur ekki verið metið kerfisbundið.

Epirúbisín getur valdið ógleði og uppköstum sem geta valdið tímabundinni skerðingu á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram og tilkynnt hefur verið um meðan á epirúbisínmeðferð stendur með eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); örsjaldan koma fyrir ( $\leq 1/10.000$ ) tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Yfir 10% sjúklinga í meðferð geta búist við að finna fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanir eru mergbæling, aukaverkanir í meltingarvegi, lystarleysi, hárlós, sýkingar.

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Algengar	Sýkingar.
	Tíðni ekki þekkt	Lungnabólga, blóðsýking og blóðsýkingarlost geta orðið vegna mergbælingar.
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Mjög sjaldgæfar	Brátt eitilfrumuhvítblæði, brátt kyrningahvítblæði. Annars stigs brátt kyrningahvítblæði með eða án for-hvítblæðisfasa hjá sjúklingum í meðferð með epirúbisíni ásamt æxlishefjandi lyfjum sem valda DNA skemmdum. Þessar gerðir hvítblæðis hafa stuttan (1-3 ár) dvalatíma.
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Mergbæling* (hvítkornafæð, kyrningafæð og daufkyrningafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð með hita).
	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð
	Tíðni ekki þekkt	Blæðingar og súrefnisskortur í vefjum geta komið fyrir (sem afleiðing af mergbælingu).
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmisviðbrögð eftir gjöf í þvagblöðru.
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi (bráðaofnæmi/bráðaofnæmisviðbragð með eða án losts, þ.m.t. húðútbrot, kláði, hiti og hrollur).
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi, ofþornun.
	Mjög sjaldgæfar	Þvagsýrudreyri (sem afleiðing af hröðu niðurbroti

		æxlisfrumna) (sjá kafla 4.4).
<b>Taugakerfi</b>	Sjaldgæfar	Höfuðverkur.
	Mjög sjaldgæfar	Svimi.
<b>Augu</b>	Tíðni ekki þekkt	Tárubólga, glærubólga.
<b>Hjarta</b>	Mjög sjaldgæfar	Hjartaeitrun (óeðlilegt hjartarafrit, hraðtaktur, taktruflanir, hjartavöðvakvilli, hjartabilun (mæði, bjúgur, stækkun á lifur, skinuholsvökvi, lungnabjúgur, fleiðruvökvi, valhoppstaktur), slegla hraðtaktur, hægtaktur, gátta-sleglarof, greinrof (sjá kafla 4.4).
<b>Æðar</b>	Algengar	Hitakóf.
	Sjaldgæfar	Bláæðabólga, segabláæðabólga.
	Tíðni ekki þekkt	Lost, tilfallandi segareksatburðir (þ.m.t. lungnablóðrek (í einangruðum tilfellum banvænt)) hafa komið fyrir.
<b>Meltingarfæri</b>	Algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur sem getur leitt til ofþornunar, lystarleysi og kviðverkir. Slímabólga (getur komið fram 5-10 dögum eftir að meðferð hefst og venjulega fylgir munnbólga með sársaukafullum fleiðrum, sáramyndunum og blæðingum, aðallega meðfram hlið tungunnar og á slímhúð undir tungu), munnbólga, vélindabólga og oflitun á slímhúð í munni getur einnig komið fyrir.
	Tíðni ekki þekkt	Sársauki í munni, brunatilfinning í slímhúð.
<b>Húð og undirhúð</b>	Mjög algengar	Hárlos, venjulega afturkræft, gerist hjá 60-90% meðferðartilfella; einnig fylgir stöðvun á skeggvexti hjá körlum.
	Sjaldgæfar	Oflitun á húð og nögglum, roðapot, ljósnæmi, ofnæmi í geislaðri húð (geislunar endursvörun).
	Mjög sjaldgæfar	Ofsakláði
	Tíðni ekki þekkt	Staðbundin eitrun, útbrot, kláði, húðbreytingar, roðnun.
<b>Nýru og þvagfæri</b>	Mjög algengar	Rauðlitað þvag í 1 til 2 daga eftir gjöf.
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	Mjög sjaldgæfar	Tíðateppa, geldsæði.
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Algengar	Roði meðfram innrennslisæð, staðbundin bláæðabólga, bláæðarhersli. Staðbundnir verkir og vefjadrep geta komið fyrir (ef lyfið lendir fyrir slyzni utan æðar við inndælingu).
	Mjög sjaldgæfar	Hiti, hrollur, háhiti, lasleiki, máttleysi.
	Tíðni ekki þekkt	Alvarleg húðbeðsbólga.
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	Mjög sjaldgæfar	Breytingar á transamínasagildum.
	Tíðni ekki þekkt	Einkennalaus minnkun á útfallsbroti vinstri slegils.
<b>Áverkar og eitranir</b>	Algengar	Efnablöðrubólga, stundum með blæðingum, hefur sést eftir gjöf í þvagblöðru (sjá kafla 4.4).

\*Stórir skammtar epirúbisíns hafa með öruggum hætti verið gefnir fjölda ómeðhöndlaðra sjúklinga með ýmis æxli, án þess að aukaverkanir hafi verið frábrugðnar aukaverkunum eftir venjulega skammta, að frátalinni afturkræfri alvarlegri daufkyrningafæð (< 500 daufkyrningar/mm<sup>3</sup> fyrir < 7 daga), sem kom fram hjá flestum sjúklinganna. Aðeins fáir sjúklinganna þörfuðust sjúkrahúsvistar og stuðningsmeðferðar vegna alvarlega sýkinga eftir stóra skammta.

### Gjöf í þvagblöðru:

Þar sem aðeins lítill hluti virka efnisins endurfrásogast eftir ídreypingu í þvagblöðru eru alvarlegar altækar aukaverkanir sjaldgæfar og það á einnig við um ofnæmisviðbrögð. Oft er greint frá staðbundnum viðbrögðum eins og brunatilfinningu og tíðum þvaglátum.

Greint hefur verið frá stöku tilfellum blöðrubólgu af völdum baktería eða efna (sjá kafla 4.4).

Þessar aukaverkanir ganga yfirleitt til baka.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Bráð ofskömmun epirúbisíns getur valdið alvarlegri mergbælingu (aðallega hvítfrumnaefæð og blóðflagnafæð) innan 10-14 daga og eiturvekunum á meltingarfæri (aðallega slím bólgu) og bráðum fylgikvillum í hjarta. Síðbúin hjartabilun hefur sést nokkrum mánuðum til ári eftir að meðferð með antracyklínnum er lokið (sjá kafla 4.4) Fylgjast á vel með sjúklingum og ef merki um hjartabilun koma fram á að meðhöndla þá samkvæmt hefðbundnum leiðbeiningum.

### Meðferð:

Meðferð við einkennum: Meðferð á að miða að því að veita sjúklingi stuðning á þessu tímabili og beita á meðferð á borð við sýklalyfjagjöf, blóðgjöf og einangrun.

Epirúbisín er ekki hægt að fjarlægja með skilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Antracyklín og skyld efni, ATC flokkur: L01D B03

Verkunarmáti epirúbisíns tengist hæfileika þess til að bindast DNA. Rannsóknir á frumum í ræktun hafa sýnt að lyfið fer hratt inn í frumur, binst í frumukjarnanum og hamlar myndun og skiptingu kjarnsýra. Epirúbisín hefur reynst virkt gegn breiðum hópi tilraunaæxla, þar á meðal eru L1210 og P388 hvítblæðiaxli, SA180 sarkmein (föst og í skínuholsvökva), B16 sortuæxli, brjóstakrabbamein, Lewis-lungnakrabbamein og ristilkrabbamein 38. Það hefur einnig reynst virkt gegn æxlum úr mönnum sem flutt hafa verið í hóstakirtilslausar (athymic), hárlausar mýs (sortuæxli, brjóstakrabbamein, lungnakrabbamein, krabbamein í blöðruhálskirtli og eggjastokkum).

### **5.2 Lyfjahvörf**

Hjá sjúklingum með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi minnkar plasmabéttni eftir gjöf á 60-150 mg/m<sup>2</sup> í bláæð eftir þriggja fasa veldisfalli, með mjög hraðan fyrsta fasa og hægan lokafasa, með u.þ.b. 40 klst. meðalhelmingunartíma. Þessir skammtar eru innan marka línulegra lyfjahvarfa, bæði hvað varðar plasmaúthreinsun og efnaskiptaferli. Lyfjahvörfin eru mjög línuleg fyrir skammta á bilinu 60 til 120 mg/m<sup>2</sup> en hámarksskammtur fyrir línuleika er 150 mg/m<sup>2</sup>. Helstu umbrotsefni epirúbisíns sem hafa greinst eru epirúbisínól (13-OH-epirúbisín) og glúkúróníð epirúbisíns og epirúbisínóls.

Í rannsókn á lyfjahvörfum í sjúklingum með staðbundið krabbamein í þvagblöðru var plasmabéttni epirúbisíns eftir gjöf í þvagblöðru venjulega lág (<10 ng/ml). Það er því ekki gert ráð fyrir marktæku almennu uppsogi. Hjá sjúklingum með vefskemmdir í þvagblöðru (t.d. af völdum æxla, blöðrubólgu eða skurðaðgerða) má búast við auknum uppsogshraða.

Það er 4'-O-glúkúrontengingin sem skilur epirúbisín frá doxórúbisíni og skýrir e.t.v. hraðara brotthvarf epirúbisíns og minni eiturverkun þess. Plasmabéttni meginumbrotsefnisins, 13-OH-afleiðunnar (epirúbisínóls) er ávallt lægri en þéttni lyfsins í óbreyttu formi en fylgir henni nánast algerlega.

Brotthvarf epirúbisíns fer aðallega fram í gegnum lifur en hröð plasmaúthreinsun (0,9 l/mín.) gefur til kynna að þetta hæga brotthvarf sé vegna mikillar dreifingar í vef. U.þ.b. 9-10% af gefnum skammti skilst út með þvagi á 48 klst.

Stærstur hluti brotthvarfs er með gallútskilnaði en u.þ.b. 40% af gefnum skammti kemur fram í galli á 72 klst. Lyfið berst ekki yfir blóð-heilaþröskuldinn.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Helstu marklíffæri í rottum, kaninum og hundum eftir endurtekna gjöf epirúbisíns voru blóðfrumu- og eitilfrumumyndandi líffæri, meltingarvegur, nýru, lifur og æxlunarfæri. Epirúbisín hafði einnig eiturverkandi áhrif á hjarta í rottum, kaninum og hundum.

Epirúbisín, eins og önnur antracyklín, hafði stökkbreytandi áhrif, eituráhrif á erfðæfni, eituráhrif á fósturvísi og krabbameinsvaldandi áhrif í rottum.

Ekki sást nein vansköpun hjá rottum eða kaninum en það verður að gera ráð fyrir að epirúbisín hafi hugsanlega vansköpunarvaldandi áhrif eins og önnur antracyklín og frumuskemmandi lyf.

Rannsókn sem gerð var á músum og rottum sýndi að við staðbundna notkun veldur lyfið vefjadrepi, berist það út úr æð.

## 6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

### 6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð  
Saltsýra (til að stilla sýrustig (pH))  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Forðast á langvarandi blöndun við alkalískar lausnir (þ.á m. lausnir sem innihalda bíkarbónat) þar sem það leiðir til vatnsrofs lyfsins. Aðeins á að nota til þynningar lausnir sem taldir eru upp í kafla 6.6.

Hvorki á að blanda stungulyfslausninni né þynntri lausn við önnur lyf.  
Tilkynnt hefur verið um efnafræðilegan ósamrýmanleika við heparín.  
Ekki á að blanda epirúbisíni við önnur lyf.

### 6.3 Geymsluþol

*Geymsluþol vörunnar í sölupakkningu:*  
3 ár.

*Geymsluþol eftir að umbúðirnar hafa verið rofnar:*  
Hettuglösin eru einnota og farga verður ónotuðum hluta eftir notkun. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir að gúmmítappinn hefur verið rofinn. Sé það ekki notað þegar í stað er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

*Geymsluþol eftir þynningu lausnarinnar fyrir inndælingu:*

Nota á lyfið tafarlaust eftir að gúmmítappinn hefur verið rofinn. Sé það ekki notað þegar í stað er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (við 2°C – 8°C).

Varðandi geymsluskilyrði eftir að umbúðirnar hafa verið rofnar og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hettuglas úr gleri (gerð I) með brómóbútýlgúmmítappa og hettu úr málmi (áli) með pólýprópýlenskífu. Epirubicin Actavis hettuglasi er pakkað með eða án hlífðarplastfilmu.

*Pakkningastærðir:*

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

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

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

*Gjöf í bláæð:* Ráðlagt er að gefa Epirubicin Actavis um slöngu sem um flæðir saltlausn til innrennslis (sjá kafla 4.2).

*Gjöf í þvagblöðru:* Epirubicin Actavis á að þynna fyrir gjöf í sæfðu vatni til inndælingar eða 0,9% sæfðri saltlausn (sjá kafla 4.2).

Lausn til inndælingar inniheldur engin rotvarnarefni og ónotuðu innihaldi hettuglassins á að farga tafarlaust.

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun og förgun æxlishefjandi lyfja:

1. Þegar blanda á innrennslislausn, þá á að gera það af sérþjálfuðu starfsfólki að viðhafðri smitgát.
2. Undirbúningur innrennslislausnar á að fara fram við þar til gerðar smitsæfðar aðstæður.
3. Klæðast á viðeigandi einnota hlífðarhönskum, hlífðargleraugum, slopp og andlitsgrímu.
4. Gera áviðeigandi ráðstafanir til að forðast að lyfið komist óvart í snertingu við augu. Ef lyfið kemst í snertingu við augu á að skola þau með miklu vatni og/eða 0,9% natríumklóríðlausn. Síðan á að leita hjálpar hjá lækni.
5. Ef lyfið kemst í snertingu við húð á að þvo viðkomandi svæði vandlega með sápu og vatni eða natríumbíkarbónatlausn. Það má þó ekki rispa húðina með því að nota burstu. Þvoðið alltaf hendurnar þegar hanskar hafa verið fjarlægðir.
6. Ef lyfið hellist eða lekur niður skal nota þynnta natríumhýpóklórítlausn (1% virkur klór) við þrif, helst skal láta hana liggja um tíma og síðan skola með vatni.

- Farga skal öllu sem notað er til þrifa skv. leiðbeiningunum hér á eftir.
7. Þungaðar konur eiga ekki að meðhöndla frumuskemmandi lyf.
  8. Sýna á viðeigandi aðgát við förgun hluta (sprauta, nála o.þ.h.) sem notaðir eru við upplausn og/eða þynningu frumuskemmandi lyfja. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/07/012/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. mars 2008.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 4. nóvember 2013.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

4. apríl 2024..