CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epirubicin-Ebewe, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg epirubicyny chlorowodorku (*Epirubicini hydrochloridum*).

Każda fiolka 5 ml zawiera 10 mg epirubicyny chlorowodorku.
Każda fiolka 25 ml zawiera 50 mg epirubicyny chlorowodorku.
Każda fiolka 50 ml zawiera 100 mg epirubicyny chlorowodorku.
Każda fiolka 100 ml zawiera 200 mg epirubicyny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jeden ml koncentratu zawiera 0,154 mmol (3,54 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty czerwony roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w leczeniu szeregu chorób nowotworowych, w tym:
- raka piersi,
- raka jajnika,
- raka żołądka,
- raka płuca,
- raka głowy i szyi;
- raka okrężnicy i odbytnicy,
- szpiczaka mnogiego,
- złośliwych chłoniaków nieziarniczych,
- ostrych białaczek.

Po podawaniu chlorowodorku epirubicyny do pęcherza moczowego stwierdzono jego korzystne działanie w leczeniu następujących chorób:
- raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego
- raka *in situ* pęcherza moczowego

Dopęcherzowe podanie chlorowodorku epirubicyny po wycięciu przezcewkowym raka pęcherza moczowego stanowi element leczenia zapobiegającego wznowie procesu nowotworowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Chlorowodorek epirubicyny jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego lub do pęcherza moczowego. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności chlorowodorku epirubicyny u dzieci.

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia wynaczynienia substancji czynnej (patrz punkt 4.4). W razie wynaczynienia podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać.

Do przygotowania roztworu do infuzji chlorowodorku epirubicyny należy użyć 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Dawka konwencjonalna
Jeśli chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w monoterapii, zalecana dawka dla dorosłych wynosi 60-90 mg/m^2 powierzchni ciała. Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez 3-5 minut. Podanie dawki należy powtarzać co 21 dni w zależności od parametrów hematologicznych oraz czynności szpiku kostnego.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności (np. neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość, które mogą występować jeszcze w 21. dniu terapii), może być konieczna zmiana dawki lub opóźnienie następnego podania produktu leczniczego.

Dawka duża
Jeśli chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w wysokodawkowanej terapii raka płuca, należy postępować według następującego schematu:

- rak drobnokomórkowy płuca (uprzednio nieleczony): 120 mg/m^2 pc. pierwszego dnia cyklu, co 3 tygodnie.

W leczeniu wysokodawkowanym chlorowodorek epirubicyny można podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego przez 3 - 5 minut lub w postaci infuzji trwającej do 30 minut.

Rak piersi
W leczeniu adjuwantowym pacjentów z niezaawansowanym rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych zaleca się podawanie chlorowodorku epirubicyny dożylnie w dawce od 100 mg/m^2 pc. (jako pojedynczą dawkę pierwszego dnia terapii) do 120 mg/m^2 pc. (podzielonych na dwie dawki dnia 1. i 8.), co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z podawanymi dożylnie cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem oraz podawanym doustnie tamoksyfenem.

U pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego spowodowanymi wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, podeszłym wiekiem albo naciekiem nowotworowym szpiku kostnego, zaleca się stosowanie mniejszych dawek leku (60 - 75 mg/m^2 pc. w dawkowaniu konwencjonalnym oraz 105 - 120 mg/m^2 pc. w dawkowaniu wysokim). Całkowitą dawkę jednego cyklu leczenia można podzielić podając cząstkowe dawki przez 2 lub 3 kolejne dni.

Leczenie złożone
W razie stosowania chlorowodorku epirubicyny razem z innymi produktami cytotoksycznymi, należy odpowiednio zmniejszyć dawkę.

Poniższa tabela przedstawia dawki chlorowodorku epirubicyny stosowane zwykle w monoterapii oraz złożonej chemioterapii innych nowotworów niż wymienione:

Wskazanie (rodzaj nowotworu)	Dawka chlorowodorku epirubicyny (mg/m^2 pc.)*	
	Monoterapia	**Leczenie złożone**
Zaawansowany rak jajnika	60 – 90	50 – 100
Rak żołądka	60 – 90	50
Rak drobnokomórkowy płuca (SCLC)	120	120
Rak pęcherza moczowego	Podanie do pęcherza moczowego: 50 mg/50 ml lub 80 mg/50 ml (rak *in situ*) Zapobiegawczo: 50 mg/50 ml co tydzień przez 4 tygodnie, następnie co miesiąc przez 11 miesięcy	

* Dawki zazwyczaj stosowane dnia 1. lub dnia 1., 2. i 3., w odstępach co 21 dni.

Zaburzenia czynności wątroby
Eliminacja chlorowodorku epirubicyny odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy.
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego, dostosowując ją do stężenia bilirubiny w osoczu według następującego schematu:

Stężenie bilirubiny w osoczu	Aktywność AspAT	Zmniejszenie dawki o
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
>3 mg/100 ml	>4 razy górna granica normy	75%

Zaburzenia czynności nerek
Ze względu na ograniczoną ilość chlorowodorku epirubicyny wydalanego przez nerki, umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki. Może jednak zachodzić konieczność dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w osoczu >5 mg/dl.

Podanie do pęcherza moczowego
W leczenia powierzchownego raka pęcherza moczowego oraz raka *in situ* chlorowodorek epirubicyny można podawać bezpośrednio do pęcherza moczowego. Nie należy podawać chlorowodorku epirubicyny do pęcherza moczowego w leczeniu inwazyjnych nowotworów, które przenikają całą ścianę pęcherza moczowego. W tych przypadkach bardziej odpowiednie jest leczenie ogólnoustrojowe lub operacyjne (patrz punkt 4.3). Chlorowodorek epirubicyny stosowano również skutecznie dopęcherzowo w leczeniu zapobiegającym nawrotom powierzchownego raka pęcherza moczowego po przezcewkowym wycięciu zmiany pierwotnej.

W leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego zaleca się przygotowanie rozcieńczeń zgodne z poniższą tabelą:

Tabela rozcieńczeń roztworów do podania do pęcherza moczowego

Wymagana dawka chlorowodorku epirubicyny	**Objętość roztworu chlorowodorku epirubicyny o stężeniu wyjściowym 2 mg/ml**	**Objętość rozcieńczalnika: wody do wstrzykiwań lub jałowego 0,9% roztworu NaCl**	**Całkowita objętość płynu wprowadzonego do pęcherza moczowego**
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Sposób podania
Jedna infuzja o stężeniu 50 mg/50 ml na tydzień (rozcieńczona w płynie fizjologicznym lub w wodzie do wstrzykiwań) przez 8 kolejnych tygodni.
W razie objawów toksyczności miejscowej zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml.

Rak *in situ*: do 80 mg/50 ml (w zależności od indywidualnej tolerancji u pacjenta). Zapobiegawczo: jeden wlew o stężeniu 50 mg/50 ml jeden raz na tydzień przez 4 kolejne tygodnie, a następnie jeden wlew w tej samej dawce co miesiąc przez 11 miesięcy.

Roztwór należy utrzymać w pęcherzu moczowym przez 1 do 2 godzin. Aby zapobiec niepożądanemu rozcieńczeniu roztworu przez mocz, pacjenta należy pouczyć, aby nie przyjmował płynów przez 12 godzin przed infuzją. Pacjenta z napełnionym pęcherzem moczowym należy od czasu do czasu obracać, a na zakończenie zabiegu zalecić oddanie moczu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na epirubicynę, inne antracykliny lub antracenediony, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią.

Podanie dożylne
- Utrzymujące się zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Kardiomiopatia.
- Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Wcześniejsze leczenie epirubicyną i (lub) innymi antracyklinami i antracenedionami w maksymalnych dawkach skumulowanych (patrz punkt 4.4)
- Ostre uogólnione zakażenia.
- Niestabilna dławica piersiowa.

Podanie do pęcherza moczowego
- Zakażenia dróg moczowych.
- Zapalenie pęcherza moczowego.
- Krwiomocz.
- Inwazyjne nowotwory przenikające ścianę pęcherza moczowego.
- Utrudnione cewnikowanie pęcherza.
- Zalegająca w pęcherzu duża ilość moczu.
- Obkurczenie zmienionego chorobowo pęcherza moczowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

Chlorowodorek epirubicyny należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty, z doświadczeniem w stosowaniu leków cytotoksycznych. Placówka prowadząca leczenie musi posiadać zaplecze umożliwiające szybką diagnostykę i leczenie ewentualnych powikłań hematologicznych, występujących szczególnie po leczeniu dużymi dawkami epirubicyny.

Leczenie chlorowodorkiem epirubicyny można rozpocząć dopiero po wyleczeniu ostrych objawów toksyczności spowodowanej wcześniejszym leczeniem cytotoksycznym (takich jak zapalenia jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenia).

Wprawdzie leczenie dużymi dawkami epirubicyny (np. ≥90 mg/m^2 pc. co 3 do 4 tygodni) wywołuje działania niepożądane zasadniczo podobne do działań obserwowanych po zastosowaniu dawek standardowych (<90 mg/m^2 pc. co 3 do 4 tygodni), ale nasilenie neutropenii i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zapalenia błon śluzowych może być większe. Stosowanie dużych dawek chlorowodorku epirubicyny wymaga szczególnego zwrócenia uwagi na możliwość wystąpienia powikłań klinicznych wynikających ze znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego.

Czynność serca
Ryzyko leczenia antracyklinami obejmuje działania kardiotoksyczne, które mogą przejawiać się w postaci zaburzeń wczesnych (tj. ostrych) lub zaburzeń odległych (tj. występujących z opóźnieniem).

Objawy wczesne (ostre)
Do wczesnych objawów działania kardiotoksycznego chlorowodorku epirubicyny należą głównie częstoskurcz zatokowy i (lub) zmiany w zapisie EKG, takie jak niespecyficzne zmiany odcinka ST i załamka T. Zgłaszano przypadki tachyarytmii (w tym przedwczesne skurcze komorowe i częstoskurcz komorowy), bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego i bloku odnogi pęczka Hisa. Wymienione stany najczęściej nie prognozują rozwoju kardiotoksyczności opóźnionej, rzadko mają znaczenie kliniczne i najczęściej nie są przyczyną przerwania leczenia chlorowodorkiem epirubicyny.

Objawy odległe (opóźnione)
Kardiotoksyczność opóźniona występuje zwykle w końcowej fazie leczenia chlorowodorkiem epirubicyny lub w ciągu 2 do 3 miesięcy od zakończenia leczenia, chociaż zgłaszano przypadki występujące kilka miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia objawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction – LVEF) i (lub) przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zastoinowej niewydolności serca, tj. duszność, obrzęk płuc, obrzęk ortostatyczny, powiększenie serca, powiększenie wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy. Zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywoływanej przez antracykliny i należy do grupy działań toksycznych ograniczających maksymalną dawkę skumulowaną leku.

Ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca zwiększa się szybko wraz ze zwiększeniem całkowitej dawki skumulowanej chlorowodorku epirubicyny powyżej 900 mg/m^2 pc. Jej przekroczenie wymaga zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 5.1).

Czynność serca należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem epirubicyny i monitorować ją w trakcie leczenia w celu zmniejszenia ryzyka ciężkich zaburzeń czynności serca. Ryzyko można zmniejszyć przez regularne monitorowanie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w trakcie leczenia i niezwłoczne przerwanie podawania chlorowodorku epirubicyny po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Właściwymi ilościowymi metodami powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) są angiografia bramkowa z zastosowaniem radionuklidu (ang. multi-gated radionuclide angiography, MUGA) oraz echokardiografia (ECHO). Zaleca się wykonanie badania EKG oraz MUGA lub ECHO przed rozpoczęciem leczenia, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka nasilonej kardiotoksyczności. Pomiary LVEF metodą MUGA lub ECHO należy powtarzać, zwłaszcza w przypadku leczenia dużymi skumulowanymi dawkami antracyklin. Do oceny LVEF należy stosować ten sam rodzaj badania w całym okresie obserwacji.

Ze względu na ryzyko kardiomiopatii, dawkę skumulowaną chlorowodorku epirubicyny większą niż 900 mg/m^2 pc. należy stosować z największą ostrożnością.

Czynnikami ryzyka kardiotoksyczności są m.in. czynna lub zaleczona choroba układu krążenia, wcześniejsza lub trwająca radioterapia śródpiersia lub okolic serca, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami oraz jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które mogą

hamować kurczliwość mięśnia sercowego lub działają kardiotoksycznie (np. trastuzumab, patrz punkt 4.5) ze zwiększonym ryzykiem u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów otrzymujących trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z antracyklinami (takimi jak chlorowodorek epirubicyny) obserwowano niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA). Jej nasilenie może być umiarkowane do ciężkiego i wiązać się ze zgonem.
Trastuzumabu i antracyklin (takich jak chlorowodorek epirubicyny) nie należy podawać w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem dobrze kontrolowanych badań klinicznych w warunkach zapewniających ścisłe monitorowanie czynności serca. Pacjenci leczeni uprzednio antracyklinami również obarczeni są ryzykiem kardiotoksyczności po podaniu trastuzumabu, chociaż ryzyko to jest mniejsze niż podczas jednoczesnego stosowania obu leków.

Okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28-38 dni; dlatego może on być obecny we krwi do 27 tygodni po przerwaniu leczenia. U pacjentów otrzymujących antracykliny (takie jak chlorowodorek epirubicyny) po odstawieniu trastuzumabu, może występować zwiększone ryzyko kardiotoksyczności. Dlatego, jeśli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania leczenia opartego na podawaniu antracyklin do 27 tygodni po odstawieniu trastuzumabu. Jeśli stosuje się antracykliny (np. chlorowodorek epirubicyny), należy ściśle monitorować czynność serca.

Jeśli podczas leczenia trastuzumabem poprzedzonym leczeniem chlorowodorkiem epirubicyny wystąpią objawy niewydolności serca, należy wdrożyć leczenie z zastosowaniem standardowych w tym wskazaniu leków.

Należy szczególnie uważnie monitorować czynność serca u pacjentów leczonych dużymi dawkami skumulowanymi i u pacjentów z czynnikami ryzyka. Kardiotoksyczne działanie chlorowodorku epirubicyny może jednak wystąpić po zastosowaniu mniejszych dawek skumulowanych, bez względu na obecność czynników ryzyka.

Istnieje prawdopodobieństwo, że toksyczne działanie chlorowodorku epirubicyny i innych antracyklin lub antybiotyków z grupy antracenodionów podlega kumulacji.

Toksyczność hematologiczna
Tak jak inne leki cytotoksyczne, chlorowodorek epirubicyny może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. Przed i w trakcie każdego cyklu leczenia chlorowodorkiem epirubicyny należy kontrolować parametry hematologiczne, w tym wzór odsetkowy krwinek białych. Główną postacią toksyczności hematologicznej po podaniu chlorowodorku epirubicyny jest zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia). Jest to jednocześnie najczęstszy czynnik ograniczający dawkę. Leukopenia i neutropenia są zazwyczaj cięższe po zastosowaniu większych dawek i w większości przypadków osiągają nadir po upływie 10 do 14 dni od rozpoczęcia podawania produktu leczniczego; jednak wartości te na ogół wracają do stanu wyjściowego przed upływem 21 dni. Mogą również wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Do klinicznych skutków ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą gorączka, zakażenie, posocznica, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka
U pacjentów leczonych antybiotykami z grupy antracyklin, w tym chlorowodorkiem epirubicyny, zgłaszano przypadki białaczki wtórnej z fazą przedbiałaczkową lub bez niej. Białaczka wtórna występuje częściej u pacjentów otrzymujących leki z tej grupy w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, u pacjentów intensywnie leczonych lekami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. Okres utajenia białaczki tego typu może wynosić od 1 roku do 3 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia żołądka i jelit
Chlorowodorek epirubicyny może wywoływać wymioty. Zapalenie błon śluzowych i (lub) zapalenie błony śluzowej jamy ustnej występuje krótko po podaniu produktu leczniczego, a w cięższej postaci może przekształcić się w ciągu kilku dni w owrzodzenie błon śluzowych. U większości pacjentów zapalenie przemija w trzecim tygodniu leczenia.

Czynność wątroby
Chlorowodorek epirubicyny jest eliminowany głównie przez wątrobę. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia chlorowodorkiem epirubicyny należy oznaczać stężenie bilirubiny w surowicy oraz aktywność AspAT. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub zwiększoną aktywnością AspAT zmniejszony może być klirens chlorowodorku epirubicyny i zwiększona jego ogólna toksyczność. U takich pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki chlorowodorku epirubicyny (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy podawać chlorowodorku epirubicyny (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek
Przed i podczas leczenia należy oceniać stężenie kreatyniny w osoczu. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >5 mg/dl konieczne jest zmniejszenie dawki chlorowodorku epirubicyny (patrz punkt 4.2).

Reakcje w miejscu podania
Wstrzyknięcie do małego naczynia krwionośnego lub wstrzykiwanie do tego samego naczynia krwionośnego może spowodować stwardnienie ścian żył. Stosowanie się do zaleceń dotyczących podawania produktu leczniczego może zmniejszyć ryzyko zapalenia żył lub zakrzepowego zapalenia żył w miejscu podania (patrz punkt 4.2).

Wynaczynienie
Wynaczynienie w czasie dożylnego podania chlorowodorku epirubicyny może spowodować ból w miejscu wynaczynienia, ciężkie zmiany w tkankach (powstawanie pęcherzy, ostre zapalenie tkanki łącznej) oraz martwicę. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy wynaczynienia w trakcie dożylnego podawania chlorowodorku epirubicyny, infuzję należy natychmiast przerwać. Działaniom niepożądanym spowodowanym wynaczynieniem antracyklin można zapobiec lub można je zmniejszyć, stosując natychmiast szczególne leczenie, np. podanie deksrazoksanu (patrz odpowiednia informacja dotycząca podania tego leku). Dolegliwości pacjenta można załagodzić przez chłodzenie bolesnego miejsca, podanie kwasu hialuronowego i sulfotlenku dimetylu (DMSO). Stan pacjenta należy w następnym okresie uważnie kontrolować, gdyż istnieje możliwość rozwoju martwicy nawet po kilku tygodniach po wynaczynieniu. Należy skonsultować się z chirurgiem plastycznym w sprawie ewentualnego leczenia.

Inne
Tak jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, podczas stosowania chlorowodorku epirubicyny zgłaszano występowanie zakrzepowego zapalenia żył i choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej (zakończonej w niektórych przypadkach zgonem).

Zespół rozpadu guza
Chlorowodorek epirubicyny może wywoływać hiperurykemię na skutek nasilonego rozpadu puryn, który towarzyszy szybkiej lizie komórek nowotworowych pod wpływem produktu leczniczego („zespół rozpadu guza”). Po rozpoczęciu leczenia należy kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi, stężenie potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny. Nawadnianie, alkalizacja moczu i profilaktyczne podawanie allopurynolu zapobiegające hiperurykemii mogą zmniejszyć potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza.

Działanie immunosupresyjne / zwiększona podatność na zakażenia
Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek (takich jak przeciw żółtej febrze) pacjentom ze zmniejszoną odpornością wskutek stosowania chemioterapeutyków, w tym chlorowodorku epirubicyny, może być przyczyną ciężkich lub zakończonych zgonem zakażeń (patrz punkt 4.5). Należy unikać podawania szczepionek żywych pacjentom otrzymujących chlorowodorek epirubicyny. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

Układ rozrodczy
Chlorowodorek epirubicyny wykazuje działanie genotoksyczne. Dlatego kobiety i mężczyźni poddani działaniu chlorowodorku epirubicyny powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji. Pacjentom planującym posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia należy zalecić konsultację w poradni genetycznej.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące innych dróg podania:

Podanie do pęcherza moczowego
Chlorowodorek epirubicyny może wywołać objawy chemicznego zapalenia pęcherza (takie jak bolesne oddawanie moczu, wielomocz, nykturia, odczucie pieczenia w cewce moczowej, krwiomocz, odczucie dyskomfortu w pęcherzu moczowym, martwica ściany pęcherza) i obkurczanie się pęcherza. Konieczne jest zwracanie szczególnej uwagi na problemy związane z cewnikowaniem (np. zwężenie cewki moczowej na skutek masywnych guzów pęcherza moczowego).

Podanie dotętnicze
Dotętnicze podanie chlorowodorku epirubicyny (wewnątrztętnicza embolizacja w przypadku miejscowego lub regionalnego leczenia pierwotnego raka wątrobowokomórkowego lub przerzutów do wątroby) może spowodować (poza toksycznością układową jakościowo zbliżoną do obserwowanej po dożylnym podaniu chlorowodorku epirubicyny) miejscowe lub regionalne zdarzenia, w tym owrzodzenia żołądka i dwunastnicy (prawdopodobnie na skutek refluksu leku do tętnicy żołądkowej) i zwężenia przewodów żółciowych w wyniku stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Taka droga podania może prowadzić do rozsianej martwicy tkanek.

Przez jeden lub dwa dni po podaniu chlorowodorku epirubicyny mocz może mieć czerwone zabarwienie.

Produkt leczniczy zawiera 0,154 mmol (3,54 mg) sodu w 1 ml koncentratu.
Produkt leczniczy zawiera 17,7 mg sodu w fiolce 5 ml, co odpowiada 0,88% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Produkt leczniczy zawiera 88,5 mg sodu w fiolce 25 ml, co odpowiada 4,42% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Produkt leczniczy zawiera 177 mg sodu w fiolce 50 ml, co odpowiada 8,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Produkt leczniczy zawiera 354 mg sodu w fiolce 100 ml, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek epirubicyny można stosować jednocześnie z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi. Natomiast nie zaleca się mieszania roztworu Epirubicin-Ebewe z roztworami innych produktów leczniczych w jednej infuzji/iniekcji.

Chlorowodorek epirubicyny stosowany jest głównie w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi. Możliwe jest addycyjne działanie toksyczne: dotyczy to zwłaszcza działania na szpik kostny i układ krwiotwórczy, a także przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Stosowanie chlorowodorku epirubicyny w skojarzeniu z innymi potencjalnie kardiotoksycznymi produktami leczniczymi, a także z produktami leczniczymi działającymi na serce (takimi jak antagonisci kanałów wapniowych), wymaga monitorowania czynności serca podczas całego procesu leczenia.

Chlorowodorek epirubicyny podlega znacznemu metabolizmowi w wątrobie. Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych wpływających na czynność wątroby może również wpływać na metabolizm lub na właściwości farmakokinetyczne chlorowodorku epirubicyny, a w wyniku tego na jej skuteczność i (lub) toksyczność (patrz punkt 4.4).

Nie należy podawać antracyklin (w tym chlorowodorku epirubicyny) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu kardiotoksycznym, jeśli czynność serca pacjenta nie jest ściśle kontrolowana. U pacjentów, którzy otrzymują antracykliny po zakończeniu leczenia innymi lekami o działaniu kardiotoksycznym, zwłaszcza z długim okresem półtrwania (takimi jak trastuzumab), ryzyko działań kardiotoksycznych może być zwiększone.
Ponieważ okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28-38 dni, lek może utrzymywać się we krwi do 27 tygodni. U pacjentów otrzymujących antracykliny (takie jak chlorowodorek epirubicyny) po odstawieniu trastuzumabu, może występować zwiększone ryzyko kardiotoksyczności. Należy w miarę możliwości unikać leczenia opartego na antracyklinach przez okres do 27 tygodni po odstawieniu trastuzumabu. Jeśli antracykliny stosowane są przed upływem tego czasu, zaleca się uważne monitorowanie czynności serca.

Ryzyko kardiotoksyczności zwiększa się u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmowali preparaty kardiotoksyczne (takie jak: 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, cisplatyna, taksany) lub którzy byli poddawani jednocześnie (albo wcześniej) radioterapii obszaru śródpiersia.

Jednoczesne przyjmowanie chlorowodorku epirubicyny oraz przeciwciał monoklonalnych, takich jak np. trastuzumab, może zwiększyć ryzyko zaburzeń czynności serca.

Należy unikać jednoczesnego stosowania chlorowodorku epirubicyny ze szczepionkami żywych drobnoustrojów atentowanych. Można podawać szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane drobnoustroje, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Dotychczas zaobserwowano interakcje epirubicyny z cymetydyną, dekswerapamilem, deksrazoksanem, docetakselem, interferonem α2b, paklitakselem oraz chininą.

Cymetydyna zwiększa o 50% wartość AUC epirubicyny, dlatego nie należy jej stosować podczas leczenia chlorowodorkiem epirubicyny.

Podawanie cymetydyny w dawce 400 mg dwa razy na dobę przed podaniem chlorowodorku epirubicyny 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie prowadziło do zwiększenia AUC chlorowodorku epirubicyny o 50% oraz AUC epirubicynolu o 41% ($p < 0,05$). Ponieważ nie zaobserwowano zmniejszenia AUC aglikonu 7-deoksy-doksorubicynolu ani zmiany przepływu krwi w wątrobie, nie można wyjaśnić obserwowanego zjawiska zmniejszoną czynnością cytochromu P450.

Paklitaksel może wpływać na farmakokinetykę chlorowodorku epirubicyny i epirubicynolu – metabolitu epirubicyny. Wykazano, że paklitaksel podany przed chlorowodorkiem epirubicyny może zwiększać stężenie epirubicyny i jej metabolitów w osoczu (metabolity te nie są czynne ani toksyczne). Natomiast podanie paklitakselu lub chlorowodorku docetakselu po epirubicynie nie wpływa na farmakokinetykę epirubicyny.

Skojarzenie takie można stosować, jeśli zachowane jest naprzemienne podawanie obu produktów. Infuzje chlorowodorku epirubicyny i paklitakselu należy wykonywać z zachowaniem co najmniej 24-godzinnego odstępu między podaniem każdego z produktów leczniczych.

Dekswerapamil może zmieniać właściwości farmakokinetyczne chlorowodorku epirubicyny i może nasilać jego działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

W jednym z badań dowiedziono, że podanie docetakselu bezpośrednio po chlorowodorku epirubicyny może zwiększyć stężenie metabolitów epirubicyny w osoczu.

Chinina może przyspieszyć początkową redystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek i w ten sposób wpłynąć na rozkład epirubicyny przez czerwone krwinki.

Jednoczesne podawanie chlorowodorku epirubicyny z interferonem α-2b może spowodować zarówno skrócenie końcowego okresu półtrwania w fazie eliminacji, jak i zmniejszenie klirensu całkowitego produktu leczniczego.

Uprzednie podanie większych dawek deksrazoksanu (900 mg/m^2 i 1200 mg/m^2) może spowodować zwiększenie ogólnoustrojowego klirensu epirubicyny, a w wyniku tego zmniejszenie pole pod krzywą stężeń (AUC). Jednoczesne stosowanie antracykliny i deksrazoksanu może spowodować nasilenie mielosupresji.

Należy wziąć pod uwagę możliwość znacznego zaburzenia hematopoezy podczas jednoczesnego (lub wcześniejszego w stosunku do chlorowodorku epirubicyny) podawania preparatów wpływających na szpik kostny (takich jak: cytostatyki, sulfonamidy, chloramfenikol, difenylohydantoina, pochodne amidopiryny, leki przeciwretrowirusowe).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zaburzenia płodności
Chlorowodorek epirubicyny może powodować uszkodzenie chromosomów w ludzkich plemnikach. Mężczyznom leczonym chlorowodorkiem epirubicyny należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji i ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności udzielić porady na temat możliwości przechowania nasienia. U kobiet przed okresem menopauzy chlorowodorek epirubicyny może spowodować brak miesiączki lub przedwczesną menopauzę.

Ze względu na działanie genotoksyczne chlorowodorku epirubicyny, pacjentom planującym posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia należy zalecić konsultację w poradni genetycznej.

Ciąża

Dane z badań na zwierzętach wskazują, że chlorowodorek epirubicyny podawany kobiecie w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Jeśli chlorowodorek epirubicyny stosowany jest podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży. Chlorowodorek epirubicyny należy stosować w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy chlorowodorek epirubicyny przenika do mleka kobiecego. Ze względu na to, że szereg leków, w tym inne antracykliny, przenikają do mleka kobiecego i ze względu na możliwość wystąpienia u karmionego piersią niemowlęcia ciężkich działań niepożądanych, należy zrezygnować

z karmienia piersią przed i podczas leczenia chlorowodorkiem epirubicyny.

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn
Kobiety w wieku rozrodczym należy poinstruować, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia i stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 6,5 miesiąca po ostatniej dawce.

Mężczyznom leczonym produktem leczniczym Epirubicin-Ebewe należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3,5 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych

Nie ma doniesień o szczególnych działaniach niepożądanych związanych ze zdolnością prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych, które obserwowano i zgłaszano podczas stosowania chlorowodorku epirubicyny, była następująca: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Można założyć, że działania niepożądane wystąpią u ponad 10% pacjentów leczonych chlorowodorkiem epirubicyny. Najczęściej występującymi działaniami są mielosupresja, działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit, jadłowstręt, łysienie i zakażenie.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
	Częstość nieznana	Wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, granulocytopenia i neutropenia, niedokrwistość i gorączka neutropeniczna)
	Niezbyt często	Małopłytkowość
	Częstość nieznana	Krwotok i niedotlenienie tkanek na skutek mielosupresji
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt, odwodnienie
	Rzadko	Hiperurykiemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Zaburzenia serca	Rzadko	Zastoinowa niewydolność serca (duszność, obrzęk, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, rytm cwałowy), kardiotoksyczność (np. zmiany w EKG, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia), częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi

		pęczka Hisa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył
	Częstość nieznana	Wstrząs, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, w tym zator płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, biegunka, nudności
	Częstość nieznana	Nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej, odczucie pieczenia błony śluzowej, krwawienie w obrębie jamy ustnej, przebarwienie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie
	Rzadko	Pokrzywka
	Częstość nieznana	Miejscowe działanie toksyczne, wysypka, świąd, zmiany na skórze, rumień, zaczerwienienie skóry, nadmierna pigmentacja skóry i paznokci, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość skóry wcześniej napromienianej (reakcja po radioterapii (ang. „radiation recall reaction")
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Czerwone zabarwienie moczu przez 1 do 2 dni po podaniu produktu leczniczego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Brak miesiączki, brak plemników w nasieniu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Rumień w miejscu podania
	Rzadko	Złe samopoczucie i (lub) osłabienie, gorączka, dreszcze
	Częstość nieznana	Stwardnienie żyły, miejscowy ból, ciężkie zapalenie tkanki łącznej, martwica tkanki po przypadkowym wstrzyknięciu pozanaczyniowym
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zmiany aktywności aminotransferaz
	Częstość nieznana	Bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Po dopęcherzowym podaniu produktu leczniczego obserwowano chemiczne i czasami krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. (patrz punkt 4.4)

Podanie dopęcherzowe

Ponieważ tylko niewielka ilość substancji czynnej wchłaniana jest po podaniu dopęcherzowym, rzadkie są ciężkie ogólnoustrojowe działania niepożądane i reakcje alergiczne. Często zgłaszane są miejscowe reakcje, takie jak odczucie pieczenia i częste oddawanie moczu (częstomocz). Notowano bakteryjne lub chemiczne zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4). Te działania niepożądane są zazwyczaj odwracalne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie chlorowodorku epirubicyny prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku (głównie z leukopenią i małopłytkowością), toksycznego działania na przewód pokarmowy (głównie zapalenie błony śluzowej) i ostrych powikłań kardiologicznych. Bardzo duże, jednorazowe dawki chlorowodorku epirubicyny mogą powodować ostre uszkodzenie mięśnia serca podczas pierwszych 24 godzin, zaś w ciągu 10-14 dni – ciężkie zahamowanie czynności szpiku. Po kilku miesiącach, a nawet kilku latach od zakończenia leczenia antracyklinami obserwowano opóźnioną niewydolność serca (patrz punkt 4.4). Stan pacjentów trzeba uważnie monitorować. Jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, pacjentów należy leczyć zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Leczenie jest objawowe. Chlorowodorku epirubicyny nie można usunąć metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne.
Kod ATC: L01DB03

Epirubicyna jest antybiotykiem z grupy antracyklin o właściwościach cytotoksycznych. Mechanizm działania chlorowodorku epirubicyny polega na zdolności wiązania DNA. Badania na hodowlach komórkowych wykazały szybkie przenikanie leku do komórek, umiejscowienie w jądrze komórki i hamowanie syntezy kwasu nukleinowego oraz mitozy. Udowodniono skuteczność chlorowodorku epirubicyny wobec szerokiego spektrum eksperymentalnych nowotworów, jak np. białaczka L1210 i P388, mięsaki SA180 (odmiany lite i puchlinowe), czerniak B16, rak gruczołu sutkowego, rak płuca Lewisa oraz rak jelita grubego 38. Wykazano również skuteczność chlorowodorku epirubicyny przeciw ludzkim nowotworom (czerniak, rak gruczołu sutkowego, płuca, gruczołu krokowego i jajnika) przeszczepionym szczepom genetycznie modyfikowanych nagich myszy pozbawionych grasicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek, po dożylnym wstrzyknięciu produktu leczniczego w dawce 60-150 mg/m^2 pc., jego stężenie w osoczu zmienia się zgodnie z malejącą funkcją trójwykładniczą o bardzo szybkiej pierwszej fazie i powolnej fazie końcowej, o średnim okresie półtrwania około 40 godzin. Dawki te mieszczą się w granicach liniowości farmakokinetycznej zarówno pod względem wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. W dawkach między 60 a 120 mg/m^2 pc. farmakokinetyka ma charakterystykę liniową, podczas gdy dawka 150 mg/m^2 pc. znajduje się na granicy liniowości dawek. Główne dotychczas zidentyfikowane metabolity epirubicyny to: epirubicynol (13-OH-epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu.

W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem *in situ* pęcherza moczowego stwierdzono swoiście małe stężenia epirubicyny w osoczu (<10 ng/ml) po podaniu leku do pęcherza moczowego. Świadczy to o nieistotnym wchłanianiu się leku i jego działaniu ogólnoustrojowym. Większego wchłaniania leku można oczekiwać u pacjentów z uszkodzoną błoną śluzową pęcherza moczowego

(np. z powodu nowotworu, zapalenia pęcherza moczowego lub operacji).

Glukuronidacja w miejscu 4'-O odróżnia epirubicynę od doksorubicyny i w ten sposób może się przyczyniać do szybszej eliminacji epirubicyny oraz do zmniejszenia jej toksyczności. Stężenie w osoczu głównego metabolitu epirubicyny, pochodnej 13-hydroksy (epirubicynol), zmniejszania się stale i praktycznie odpowiada stężeniu niezmienionej substancji czynnej.

Epirubicyna jest eliminowana głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu w osoczu (0,9 l/min) wskazują na to, że powolna eliminacja spowodowana jest szeroką dystrybucją leku w tkankach. Około 9 do 10% podanej dawki zostaje wydalane w moczu w ciągu 48 godzin.

Wydalanie drogami żółciowymi stanowi główny szlak eliminacyjny. Około 40% podanej dawki stwierdza się w żółci w ciągu 72 godzin. Substancja czynna nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu chlorowodorku epirubicyny szczurom, królikom i psom, substancję czynną oznaczano w następujących narządach: układzie krwiotwórczym, przewodzie pokarmowym, nerkach, wątrobie i narządach rozrodczych. Chlorowodorek epirubicyny okazał się także kardiotoksyczny u szczurów, królików i psów.

Podobnie jak inne antracykliny, chlorowodorek epirubicyny działała mutagennie, genotoksycznie, embriotoksycznie i rakotwórczo u szczurów.

Chociaż podawanie chlorowodorku epirubicyny szczurom i królikom nie wywoływało wad rozwojowych u ich potomstwa, to substancję tę należy traktować jako potencjalnie teratogenną, podobnie jak inne antracykliny i cytotoksyczne substancje czynne.

W badaniu tolerancji miejscowej na szczurach i myszach wykazano, że wynaczynienie chlorowodorku epirubicyny powoduje martwicę tkanki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

0,9% roztwór chlorku sodu
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać koncentratu ani rozcieńczonego roztworu epirubicyny z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

Chlorowodorek epirubicyny można rozcieńczać w warunkach aseptycznych w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu i podać w infuzji dożylnej. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność roztworu do infuzji przechowywanego w workach PVC, pojemnikach polipropylenowych, polietylenowych lub opakowaniach szklanych przez 96 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C), niezależnie od ekspozycji na światło.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zastosować natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8ºC, chyba że rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

Przechowywanie rozcieńczonego produktu; patrz punkt 6.3.

Przechowywanie w stanie schłodzonym (w lodówce) może spowodować, że produkt leczniczy zmieni postać na żelową. Pozostawiony w kontrolowanej temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C) na 2 do maksymalnie 4 godziny powróci do postaci od lekko lepkiego do płynnego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste szklane fiolki zamknięte korkiem chlorobutylowym w tekturowym pudełku. Fiolki mogą być umieszczone w przezroczystych opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleeving).

Wielkość opakowań:
1 fiolka (5 ml) zawiera 10 mg epirubicyny chlorowodorku.
1 fiolka (25 ml) zawiera 50 mg epirubicyny chlorowodorku.
1 fiolka (50 ml) zawiera 100 mg epirubicyny chlorowodorku.
1 fiolka (100 ml) zawiera 200 mg epirubicyny chlorowodorku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- Roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez wyszkolony personel w warunkach aseptycznych.
- Roztwór do infuzji powinien być w miejscu określonym jako aseptyczne.
- Podczas pracy z produktem leczniczym należy stosować właściwe środki ochrony osobistej: jednorazowe rękawiczki, fartuch, okulary oraz maskę ochronną.
- Należy zapobiegać przypadkowemu zetknięciu się produktu leczniczego z oczami przez stosowanie odpowiednich środków bezpieczeństwa. W razie kontaktu leku z gałką oczną należy oko natychmiast przepłukać dużą ilością wody i (lub) 0,9% roztworem chlorku sodu oraz niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza okulisty.
- Skażenie skóry wymaga dokładnego umycia miejsca zanieczyszczenia mydłem i wodą lub roztworem wodorowęglanu sodu. Nie należy szorować skóry twardą szczotką. Ręce umyć natychmiast po zdjęciu rękawiczek.
- Rozlany produkt leczniczy należy najpierw zalać rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (zawierającym 1% chloru), najlepiej przez nasączenie, a następnie zmyć wodą. Wszystkie materiały użyte do czyszczenia należy utylizować w sposób opisany niżej.
- Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z preparatami cytotoksycznymi.
- Podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, kaniul itd.) używanych do odtworzenia i (lub) rozcieńczenia cytotoksycznych produktów leczniczych należy zachować ostrożność i przedsięwziąć odpowiednie środki bezpieczeństwa osobistego. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z miejscowymi przepisami.
- Produktów leczniczych nie należy wyrzucać do kanalizacji lub koszy przeznaczonych do magazynowania odpadów komunalnych. Takie postępowanie ma na celu zapewnienie ochrony

środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11043

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.10.2023 r.