

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Episindan, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mg epirubicyny chlorowodorku (*Epirubicini hydrochloridum*).

Jedna fiolka produktu leczniczego Episindan 2 mg/ml o pojemności 5 ml zawiera 10 mg epirubicyny chlorowodorku, co odpowiada 9,35 mg epirubicyny.

Jedna fiolka produktu leczniczego Episindan 2 mg/ml o pojemności 10 ml zawiera 20 mg epirubicyny chlorowodorku, co odpowiada 18,7 mg epirubicyny.

Jedna fiolka produktu leczniczego Episindan 2 mg/ml o pojemności 25 ml zawiera 50 mg epirubicyny chlorowodorku, co odpowiada 46,75 mg epirubicyny.

Jedna fiolka produktu leczniczego Episindan 2 mg/ml o pojemności 50 ml zawiera 100 mg epirubicyny chlorowodorku, co odpowiada 93,5 mg epirubicyny.

Jedna fiolka produktu leczniczego Episindan 2 mg/ml o pojemności 100 ml zawiera 200 mg epirubicyny chlorowodorku, co odpowiada 187 mg epirubicyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera 3,54 mg/ml (0,154 mmola) sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty roztwór koloru czerwonego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epirubicyna stosowana jest w leczeniu wielu chorób nowotworowych, w tym:

- raka piersi
- zaawansowanego raka jajnika
- raka żołądka
- drobnokomórkowego raka płuc

Stwierdzono korzystne działanie epirubicyny podawanej dopęcherzowo w leczeniu:

- brodawkowatego raka pęcherza z nabłonka przejściowego
- raka pęcherza moczowego *in-situ*
- w profilaktyce nawrotów po resekcji przezcewkowej powierzchniowego raka pęcherza moczowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Episindan jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego lub dopęcherzowego.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

Podanie dożylnie

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Episindan przez cewnik we wlewie dożylnym kroplowym soli fizjologicznej, po uprzednim sprawdzeniu, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynaczynienia leku (patrz punkt 4.4). W przypadku wynaczynienia, wlew należy natychmiast przerwać.

Dawki standardowe

Jeżeli chlorowoderek epirubicyny stosowany jest w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała. Chlorowoderek epirubicyny powinien być podawany dożylnie przez okres 3 do 5 minut. Dawkę należy powtarzać w odstępach 21-dniowych w zależności od czynności szpiku kostnego i układu krwiotwórczego pacjenta.

W razie wystąpienia objawów toksyczności, w tym ciężkiej neutropenii lub gorączki neutropenicznej oraz trombocytopenii (które utrzymują się do dnia 21.), może być wymagana modyfikacja kolejnej dawki lub jej późniejsze podanie.

Duże dawki

W monoterapii raka płuc duże dawki chlorowodoru epirubicyny powinny być podawane według następującego schematu:

– Rak drobnokomórkowy płuc (poprzednio nieleczonej): 120 mg/m² pc. w dniu 1., co 3 tygodnie. W trakcie stosowania dużych dawek, chlorowoderek epirubicyny może być podawany w dożylnym bolusie przez 3 do 5 minut lub we wlewie trwającym do 30 minut.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym raka piersi we wczesnym stadium z przerzutami do węzłów chłonnych zaleca się dożylnie podawanie chlorowodoru epirubicyny w dawce od 100 mg/m² pc. (jako pojedyncza dawka w dniu 1.) do 120 mg/m² pc. (w dwóch dawkach podzielonych w dniu 1. i 8.) co 3-4 tygodnie, w połączeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem podawanymi dożylnie oraz tamoksyfenem podawanym doustnie.

U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego, spowodowanym wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, wiekiem lub nowotworowym naciekiem szpiku zaleca się podawanie mniejszych dawek (60-75 mg/m² pc. w leczeniu standardowym oraz 105-120 mg/m² pc. w leczeniu dużymi dawkami). Całkowita dawka przewidziana na cykl leczenia może być podzielona i podawana przez kolejne 2-3 dni.

Poniżej wymienione dawki chlorowodoru epirubicyny są powszechnie stosowane w monoterapii i leczeniu skojarzonym różnych nowotworów:

Wskazanie	Dawka chlorowodoru epirubicyny (mg/m ² pc.) ^a	
	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Zaawansowany rak jajnika	60–90	50–100
Rak żołądka	60–90	50
Drobnokomórkowy rak płuc	120	120
Rak pęcherza moczowego	50 mg/50 ml lub 80 mg/50 ml (rak <i>in situ</i>) Profilaktyka: 50 mg/50 ml co tydzień przez 4 tygodnie, następnie co miesiąc przez 11 miesięcy	

^a Dawki zwykle podawane w dniu 1. lub dniu 1., 2. i 3. w odstępach 21-dniowych

Leczenie skojarzone

Jeżeli chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w połączeniu z innymi lekami cytotoksycznymi, jego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Zwykle stosowane dawki wymienione są w powyższej tabeli.

Zaburzenia czynności wątroby

Główną drogą eliminacji epirubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zmniejszyć dawkę w zależności od stężenia bilirubiny lub AspAT w surowicy zgodnie z następującym schematem:

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (bilirubina 1,4-3 mg/100 ml) wymagają zmniejszenia dawki o 50%, a ciężkie zaburzenia (bilirubina >3 mg/100 ml) wymagają zmniejszenia dawki o 75%.

AspAT*)	Zmniejszenie dawki
2-5 x GGN	o 50%
>5 x GGN	o 75%

*) aminotransferaza asparaginianowa w surowicy

Zaburzenia czynności nerek

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki, ponieważ tylko niewielka ilość epirubicyny eliminowana jest tą drogą. Modyfikacja dawki może być konieczna u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi >5 mg/dl.

Podanie dopęcherzowe

Chlorowodorek epirubicyny może być stosowany dopęcherzowo w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego i raka *in situ*. Epirubicyny nie należy podawać dopęcherzowo w leczeniu guzów inwazyjnych, które penetrują ścianę pęcherza moczowego; w takich przypadkach bardziej właściwe jest zastosowanie terapii ogólnej lub leczenia chirurgicznego (patrz punkt 4.3). Chlorowodorek epirubicyny może być także skutecznie stosowany w profilaktyce nawrotów po zabiegu przezcewkowej resekcji nowotworów powierzchniowych pęcherza moczowego.

W leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego zalecany jest następujący schemat dawkowania, przy zastosowaniu poniższej tabeli rozcieńczeń:

Przez 8 tygodni jeden wlew tygodniowo o stężeniu 50 mg/50 ml (rozcieńczony w soli fizjologicznej lub jałowej wodzie destylowanej). W przypadku wystąpienia objawów toksyczności miejscowej zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml.

Rak *in situ*: dawka do 80 mg/50 ml (w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta).

Profilaktyka: 4 dawki 50 mg/50 ml co tydzień, następnie 11 takich samych dawek w odstępach comiesięcznych.

Tabela rozcieńczeń roztworów dla wlewów dopęcherzowych

Wymagana dawka chlorowodoru epirubicyny	Objętość roztworu do wstrzykiwań chlorowodoru epirubicyny 2 mg/ml	Objętość rozcieńczalnika - jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% jałowego roztworu soli fizjologicznej	Całkowita objętość wlewki dopęcherzowej
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Roztwór należy utrzymać w pęcherzu przez 1-2 godziny. Aby uniknąć niepotrzebnego rozcieńczenia roztworu przez moc, należy poinformować pacjenta, aby powstrzymał się od spożywania jakichkolwiek płynów przez 12 godzin przed wlewką. W czasie utrzymywania wlewu w pęcherzu pacjent powinien okresowo zmieniać pozycję ciała, a po upływie czasu przeznaczanego na wlew powinien oddać moc.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Episindan jest przeciwwskazany:

- W przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W przypadku nadwrażliwości na inne antracykliny lub antracenodiony.
- W okresie karmienia piersią.

Podanie dożylnie:

- Przedłużające się zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- U pacjentów ze znacznym zahamowaniem czynności szpiku w wyniku wcześniejszego stosowania innych leków przeciwnowotworowych lub radioterapii.
- Wcześniejsze leczenie maksymalnymi skumulowanymi dawkami epirubicyny i (lub) innych antracyklin (np. doksorubicyny lub daunorubicyny) i antracenodionów (patrz punkt 4.4).
- Trwające lub wcześniej występujące zaburzenia czynności serca, w tym:
 - niewydolność krążenia klasy IV wg. skali NYHA (NYHA - New York Heart Association Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne)
 - ostry zawał mięśnia sercowego lub przebyty zawał mięśnia sercowego z niewydolnością krążenia klasy III lub IV wg. skali NYHA
 - ostra choroba zapalna serca
 - zaburzenia rytmu z ciężkimi objawami hemodynamicznymi.
- Niestabilna dławica piersiowa.
- Kardiomiopatia.
- Ostre uogólnione zakażenia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Produkt leczniczy Episindan jest przeciwwskazany do podawania dopęcherzowego w przypadku:

- Zakażeń układu moczowego.
- Krwiomoczu.
- Guzów inwazyjnych penetrujących ścianę pęcherza moczowego.
- Problemów z cewnikowaniem pęcherza.
- Zapalenia pęcherza moczowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólnie: Produkt leczniczy Episindan należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza specjalisty, posiadającego doświadczenie w leczeniu cytostatykami. Powinny być dostępne środki diagnostyczne

i terapeutyczne w celu prowadzenia chemioterapii i leczenia możliwych powikłań związanych z zaburzeniami czynności szpiku, zwłaszcza wywołanych stosowaniem dużych dawek epirubicyny.

Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną, u pacjentów powinny ustąpić ostre objawy toksyczności związane z wcześniej zastosowaną chemioterapią (takie jak ciężkie zapalenie jamy ustnej lub błon śluzowych, neutropenia, trombocytopenia i uogólnione zakażenie).

Podczas leczenia dużymi dawkami epirubicyny (np. ≥ 90 mg/m² pc. co 3-4 tygodnie) występują działania niepożądane podobne do obserwowanych po podaniu dawek standardowych (< 90 mg/m² pc. co 3-4 tygodnie), jednak nasilenie neutropenii i (lub) zapalenia błony śluzowej jamy ustnej może się zwiększyć. Leczenie epirubicyną w dużych dawkach powoduje konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na możliwe powikłania kliniczne, zwłaszcza ciężką mielosupresję.

Czynność serca: leczenie antracyklinami wiąże się z ryzykiem wystąpienia kardiotoxyczności, której objawem mogą być wczesne (tj. ostre) lub późne (tj. opóźnione) działania niepożądane.

Działania wczesne (tj. ostre): wczesna kardiotoxyczność epirubicyny dotyczy głównie tachykardii zatokowej i (lub) nieprawidłowości zapisu EKG, takich jak niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Obserwowano również tachyarytmie, w tym przedwczesne skurcze komorowe, częstoskurcz komorowy i bradykardię jak również blok przedsionkowo-komorowy oraz blok odnóg pęczka Hisa. Działania te zwykle nie wiążą się z rozwojem opóźnionej kardiotoxyczności, rzadko mają znaczenie kliniczne i na ogół nie powodują konieczności przerwania leczenia epirubicyną.

Działania późne (tj. opóźnione): opóźniona kardiotoxyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia epirubicyną lub w ciągu 2-3 miesięcy po zakończeniu leczenia, ale opisywano także późniejsze powikłania (występujące kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia). Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, takimi jak: duszność, obrzęk płuc, obrzęki obwodowe, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy. Zagrożająca życiu niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny i stanowi działanie toksyczne leku ograniczające maksymalną dawkę skumulowaną. Niewydolność serca może ujawnić się kilka tygodni po przerwaniu leczenia epirubicyną i może nie odpowiadać na konkretne postępowanie lecznicze.

Podczas ustalania maksymalnej dawki skumulowanej epirubicyny należy wziąć pod uwagę podawanie w leczeniu skojarzonym jakichkolwiek innych produktów leczniczych potencjalnie kardiotoxycznych. Stosując zarówno standardowe, jak i duże dawki epirubicyny, można przekroczyć skumulowaną dawkę 900 mg/m² pc. wyłącznie z zachowaniem najwyższej ostrożności. Podczas stosowania takich dawek znacząco wzrasta ryzyko nieodwracalnej zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

Zaleca się wykonanie badania EKG przed i po każdym cyklu leczenia. Zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie lub odwrócenie załamka, obniżenie odcinka ST lub zaburzenia rytmu serca, na ogół przemijające i odwracalne, nie muszą stanowić wskazań do przerwania leczenia.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca należy ocenić jego czynność przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną i musi być ona monitorowana przez cały czas leczenia. Kardiomiopatia wywołana stosowaniem antracyklin powoduje utrzymujące się obniżenie amplitudy zespołu QRS, wydłużenie poza granice normy podokresów skurczu lewej komory (PEP/LVET) oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej. U pacjentów przyjmujących epirubicynę monitorowanie czynności serca jest szczególnie istotne, dlatego zaleca się ocenę czynności serca technikami nieinwazyjnymi. Zmiany w zapisie EKG mogą być oznaką kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny, jednak badanie EKG nie jest czułą, ani swoistą metodą kontroli kardiotoxycznego działania antracyklin.

Obserwowano niewydolność mięśnia sercowego (wg klasyfikacji NYHA, ang. New York Heart Association – klasa II-IV), u pacjentów otrzymujących trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z antracyklinami, takimi jak epirubicyna. Może ona mieć nasilenie umiarkowane lub ciężkie

i prowadzić do zgonu pacjenta. Trastuzumab i antracykliny, takie jak epirubicyna nie powinny być obecnie stosowane w leczeniu skojarzonym, z wyjątkiem ściśle kontrolowanych badań klinicznych przebiegających z monitorowaniem czynności serca. Pacjenci uprzednio otrzymujący antracykliny są również zagrożeni ryzykiem kardiotoxyczności związanej z leczeniem trastuzumabem, chociaż ryzyko to jest mniejsze niż w przypadku jednoczesnego stosowania trastuzumabu i antracyklin.

Ze względu na okres półtrwania trastuzumabu wynoszący 28-38 dni, może być on obecny w krążeniu około 27 tygodni od zaprzestania jego podawania. Pacjenci otrzymujący antracykliny, takie jak epirubicyna po przerwaniu stosowania trastuzumabu mogą być narażeni na zwiększone ryzyko kardiotoxyczności. Jeżeli to możliwe, należy unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach w okresie do 27 tygodni po zakończeniu podawania trastuzumabu. W przypadku podawania antracyklin, takich jak epirubicyna należy uważnie monitorować czynność serca pacjenta.

Jeżeli podczas leczenia trastuzumabem rozwinie się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie.

Ryzyko poważnego zaburzenia czynności serca można zmniejszyć poprzez regularne monitorowanie frakcji wyrzutowej lewej komory (ocena LVEF) w czasie leczenia i niezwłoczne przerywanie leczenia epirubicyną po stwierdzeniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Zalecaną metodą okresowego badania czynności serca jest ocena LVEF metodą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA) lub echokardiografii (ECHO). Zalecana jest wyjściowa ocena czynności serca z badaniem EKG lub badaniem MUGA lub ECHO, szczególnie u pacjentów z czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF w badaniach MUGA lub ECHO, zwłaszcza gdy zwiększa się skumulowana dawka antracyklin. Ocenę czynności serca należy prowadzić z zastosowaniem tej samej metody badania przez cały okres obserwacji. Czynność serca musi być szczególnie ściśle monitorowana u pacjentów z czynnikami ryzyka, zwłaszcza otrzymującymi wcześniej antracykliny lub antracenodiony.

Z uwagi na ryzyko kardiomiopatii dawkę skumulowaną epirubicyny 900 mg/m² pc. można przekraczać tylko z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności są aktywne lub utajone choroby serca, wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia okolicy śródpiersia lub osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenodionami oraz jednoczesne stosowanie innych produktów zaburzających czynność skurczową serca lub leki kardiotoxyczne (np. trastuzumab) (patrz punkt 4.5) i podeszły wiek.

Czynność serca musi być szczególnie ściśle monitorowana u pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka. Nie mniej jednak, kardiotoxyczność może wystąpić po mniejszych dawkach skumulowanych (< 900 mg/m² pc.) niezależnie od obecności czynników ryzyka. Prawdopodobnie toksyczność epirubicyny i innych antracyklin lub antracenodionów sumuje się. Jeśli wystąpi niewydolność serca, leczenie epirubicyną należy przerwać.

Układ rozrodczy: epirubicyna może mieć działanie genotoksyczne. Należy poinformować pacjentów płci męskiej, aby stosowali skuteczne metody antykoncepcji i jeśli to wskazane i dostępne, aby zasięgnęli opinii odnośnie zabezpieczenia nasienia przed leczeniem z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności po leczeniu epirubicyną.

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia epirubicyną. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety leczeni epirubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. Pacjenci pragnący mieć potomstwo po zakończeniu leczenia powinni zasięgnąć porady konsultanta genetyka, jeśli jest to wskazane i dostępne (patrz punkt 4.6).

Działania w miejscu wstrzyknięcia: stwardnienie ścian żyły może wynikać ze wstrzyknięcia w małe naczynia lub wielokrotnie powtarzanie wstrzyknięcia w tą samą żyłę. Przestrzeganie zalecanych

procedur podawania może zminimalizować ryzyko zapalenia żyły lub zakrzepowego zapalenia żyły w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

Wynacznienie: wynacznienie epirubicyny w trakcie wstrzyknięcia dożylnego może powodować miejscowy ból, ciężkie uszkodzenie tkanek (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki podskórnej) i martwicę. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych wynacznienia podczas dożylnego podania epirubicyny należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu. Działaniu niepożądanemu z powodu wynacznienia antracyklin można zapobiegać lub zmniejszać przez bezpośrednie wdrożenie określonego leczenia np. deksrazoksanem (należy zapoznać się z odpowiednią informacją dotyczącą stosowania produktu leczniczego). Ból można złagodzić przez ochłodzenie powierzchni i utrzymanie schłodzenia, zastosowanie kwasu hialuronowego i DMSO (dimetylosulfoksyd). W późniejszym okresie pacjent powinien być ściśle monitorowany, ponieważ martwica może wystąpić kilka tygodni po wystąpieniu wynacznienia. Jeśli to konieczne, należy skonsultować się z chirurgiem plastycznym z uwagi na możliwość wycięcia zmiany.

Toksyczność hematologiczna: podobnie jak inne produkty cytotoksyczne, epirubicyna może spowodować supresję szpiku. Należy dokładnie monitorować liczbę czerwonych i białych krwinek, neutrofilów oraz płytek krwi, zarówno przed, jak i w trakcie każdego kursu terapii. Zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) jest głównym objawem toksyczności hematologicznej epirubicyny i najczęstszym ostrym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę tego produktu.

Leukopenia i neutropenia są na ogół cięższe po stosowaniu schematów z dużymi dawkami produktu. Leukopenia i neutropenia zazwyczaj są maksymalnie nasilone od 10. do 14. dnia po podaniu produktu leczniczego; działanie to jest zwykle przemijające a liczba leukocytów lub neutrofilów wraca w większości przypadków do wartości prawidłowych około 21. dnia. Może również wystąpić trombocytopenia ($<100\ 000$ płytek/ mm^3) i niedokrwistość. Klinicznymi następstwami ciężkiej supresji szpiku mogą być: gorączka, zakażenia, posocznica lub sepsa, wstrząs septyczny, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka: u pacjentów leczonych antracyklinami, w tym epirubicyną, opisywano wtórne białaczki, z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej u pacjentów, u których produkty te podaje się w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi uszkodzającymi DNA, w skojarzeniu z radioterapią, wcześniej intensywnie leczonych produktami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać od 1 do 3 lat (patrz punkt 5.1).

Zespół rozpadu guza: podobnie jak inne produkty cytotoksyczne, epirubicyna może powodować hiperurykemię, w wyniku nasilenia katabolizmu puryn towarzyszącemu gwałtownemu rozpadowi komórek nowotworowych spowodowanych działaniem produktu leczniczego (zespół lizy guza). Z tego powodu należy po rozpoczęciu leczenia kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny, aby w porę rozpoznać i prawidłowo leczyć ten stan. Nawadnianie, alkalizacja moczu oraz profilaktyczne stosowanie allopurynolu w celu uniknięcia hiperurykemii może zmniejszyć możliwe powikłania zespołu rozpadu guza.

Działanie immunosupresyjne lub zwiększona podatność na zakażenia: podanie żywej lub żywej atenuowanej szczepionki u pacjentów z obniżoną przez chemioterapeutyki odpornością, w tym epirubicynę, może powodować poważne lub nawet śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.5). Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących epirubicynę. Zabite lub inaktywowane szczepionki mogą być stosowane; nie mniej jednak reakcja na taką szczepionkę może być osłabiona.

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: epirubicyna może powodować wymioty. Zwykle wkrótce po podaniu produktu leczniczego występuje zapalenie błon śluzowych lub zapalenie jamy ustnej, które w ciężkich postaciach po kilku dniach może przejść w owrzodzenia błon śluzowych. U większości pacjentów to działanie niepożądane ustępuje po około trzech tygodniach leczenia.

Czynność wątroby: epirubicyna jest eliminowana głównie przez wątrobę. Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną i, jeśli jest to możliwe, w trakcie jej stosowania, należy monitorować czynność wątroby (aktywność AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej, całkowite stężenie bilirubiny). Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą mieć obniżony klirens kreatyniny i nasilone działanie toksyczne. U tych pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 5.2). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni przyjmować epirubicyny (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy powinno być regularnie oznaczane przed i w trakcie leczenia. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny (>5 mg/dl) należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Inne: podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, podczas stosowania epirubicyny obserwowano zakrzepowe zapalenie żył z powikłaniami zatorowymi, w tym zatorowością płucną (w niektórych przypadkach prowadzącą do śmierci).

Epirubicyna może powodować czerwone zabarwienie moczu przez 1 lub 2 dni po podaniu.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące innych dróg podawania produktu leczniczego

Podanie dopęcherzowe: dopęcherzowe podanie epirubicyny może wywołać objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (takie jak: trudności w oddawaniu moczu, wielomocz, oddawanie moczu w nocy, bolesne oddawanie moczu, krwimocz, dyskomfort w obrębie pęcherza moczowego, martwica ściany pęcherza moczowego) oraz obkurczenie pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (np. zwężenie cewki moczowej z powodu dużych guzów pęcherza).

Podanie dotętnicze: podanie dotętnicze epirubicyny (przezcewnikowa embolizacja tętnicza w zlokalizowanej lub miejscowej terapii pierwotnego raka wątroby lub przerzutów raka wątroby) może wywołać (oprócz toksycznych działań układowych podobnych do obserwowanych po podaniu dożylnym epirubicyny) zlokalizowane lub miejscowe zdarzenia, które obejmują owrzodzenie żołądka i dwunastnicy (prawdopodobnie spowodowane refluksiem leków do tętnicy żołądkowej) i zwężenie dróg żółciowych z powodu indukowanego lekiem stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Wykorzystanie tej drogi podania produktu leczniczego może doprowadzić do rozległej martwicy nacieczonej tkanki.

Episindan zawiera 3,54 mg sodu na ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Epirubicyna jest zwykle stosowana w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi. Objawy toksyczności, szczególnie ze strony szpiku kostnego lub układu krwiotwórczego oraz układu pokarmowego, mogą się sumować (patrz punkt 4.4). Stosowanie epirubicyny w leczeniu skojarzonym z innymi produktami kardiotoksycznymi (np. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, cisplatyna, taksany) lub jednoczesna (lub wcześniej prowadzona) radioterapia okolicy śródpiersia, jak również jednoczesne stosowanie innych leków kardioktywnych (np. leków blokujących kanał wapniowy), powoduje konieczność monitorowania czynności serca przez cały czas leczenia.

Epirubicyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Zaburzenia czynności wątroby wywołane przez inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą wpływać na metabolizm, farmakokinetykę, skuteczność i (lub) toksyczność epirubicyny (patrz punkt 4.4).

Antracyklin, w tym epirubicyny nie należy podawać w połączeniu z innymi produktami kardiotoksycznymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana. U pacjentów otrzymujących antracykliny po zaprzestaniu leczenia z innymi produktami działającymi

kardiotoksycznie, zwłaszcza tych o długim okresie półtrwania, takich jak trastuzumab może występować zwiększone ryzyko rozwoju kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28-38 dni i może on być w krwiobieg do 27 tygodni. Dlatego też należy unikać leczenia antracyklinami, przez okres do 27 tygodni po zakończeniu podawania trastuzumabu, jeśli to możliwe. Jeśli antracykliny są stosowane przed upływem tego czasu, zalecane jest dokładne monitorowanie czynności serca.

Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących epirubicynę. Zabite lub inaktywowane szczepionki mogą być stosowane; nie mniej jednak reakcja na taką szczepionkę może być osłabiona.

Deksverapamil może zmieniać farmakokinetykę epirubicyny i prawdopodobnie zwiększać działanie hamujące czynność szpiku.

W jednym z badań zaobserwowano, że docetaksel może zwiększać stężenie metabolitów epirubicyny w osoczu, jeżeli jest podawany bezpośrednio po epirubicynie.

Jednoczesne podanie interferonu α_2b może powodować zarówno zmniejszenie końcowego okresu półtrwania w fazie eliminacji jak i całkowitego klirensu epirubicyny.

Paklitaksel podawany przed epirubicyną może powodować wzrost stężenia niezmięionej epirubicyny i jej metabolitów w surowicy (epirubicynolu), choć metabolity te nie są ani toksyczne, ani aktywne. Jednoczesne podawanie paklitakselu lub docetakselu nie wpływało na farmakokinetykę epirubicyny w przypadku podawania epirubicyny przed taksanem. W jednym z badań wykazano, że klirens paklitakselu jest zmniejszany przez epirubicynę.

Takie skojarzenie może być stosowane, jeśli zostanie zachowany odstęp czasu pomiędzy obydwooma produktami. Infuzję epirubicyny i paklitakselu należy wykonać z zachowaniem, co najmniej 24-godzinne odstęp czasu pomiędzy dwoma produktami.

Chinina może przyspieszać początkową dystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek oraz wpływać na przechodzenie epirubicyny do krwinek czerwonych.

Cymetydyna w dawce 400 mg dwa razy dziennie, podawana przed epirubicyną w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie, powoduje zwiększenie AUC epirubicyny o 50% oraz zwiększenie AUC epirubicynolu o 41% (końcowe p<0,05). AUC aglikonu 7-deoksy-doksorubicynolu oraz przepływ krwi przez wątrobę nie były zmniejszone, tak więc efektu nie można tłumaczyć zmniejszeniem aktywności cytochromu P-450. Podawanie cymetydyny należy przerwać podczas podawania epirubicyny.

Należy brać pod uwagę występowanie nasilonych zaburzeń hemopoezy, gdy rozważa się wcześniejsze stosowanie produktów wpływających na czynność szpiku kostnego (np. cytostatyków, sulfonamidów, chloramfenikolu, difenylhydantoiny, pochodnych amidopirydyny, leków przeciwko retrowirusom).

U pacjentów przyjmujących skojarzone leczenie antracykliną i deksrazoksanem może wystąpić zwiększona mielosupresja.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia i stosowały skuteczne metody antykoncepcji.

Dane eksperymentalne z badań na zwierzętach wskazują, że epirubicyna podana ciężarnej kobiecie może spowodować uszkodzenie płodu (patrz punkt 5.3). Jeżeli epirubicyna jest stosowana podczas ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu i należy rozważyć możliwość konsultacji genetycznej. Brak jednoznacznych informacji, czy epirubicyna może powodować działanie

teratogenne. Jak większość produktów przeciwnowotworowych, epirubicyna wykazuje działanie mutagenne i rakotwórcze u zwierząt (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet ciężarnych. Epirubicyna powinna być stosowana podczas ciąży tylko wówczas, gdy potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epirubicyna przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym inne antracykliny, przenika do mleka matki oraz z uwagi na możliwość wywołania przez epirubicynę poważnych działań niepożądanych u dziecka, matka powinna przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania tego produktu.

Płodność

Brak jednoznacznych informacji czy epirubicyna wpływa niekorzystnie na płodność u człowieka. Epirubicyna może wywoływać uszkodzenie chromosomów w ludzkich plemnikach. Mężczyźni poddani leczeniu epirubicyną powinni stosować skuteczną antykoncepcję i jeśli to wskazane oraz dostępne, aby zasięgnęli opinii odnośnie zgromadzenia nasienia przed leczeniem z powodu ryzyka wystąpienia nieodwracalnej niepłodności po leczeniu epirubicyną. Zarówno mężczyźni jak i kobiety przyjmujące epirubicynę powinni być poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia niekorzystnego wpływu na reprodukcję. Epirubicyna może powodować brak miesiączki lub przedwczesną menopauzę u kobiet przed menopauzą.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ epirubicyny na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie został poddany systematycznej ocenie. Epirubicyna może powodować epizody nudności i wymiotów, które mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano i raportowano podczas leczenia epirubicyną z poniższymi częstościami występowania: bardzo często ($1 \geq 1/10$); często ($1 \geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($1 \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($1 \geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10000$), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Więcej niż 10% leczonych pacjentów może oczekiwać, że rozwiną się u nich działania niepożądane. Większość działań niepożądanych to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, jądłowstręt, łysienie, zakażenie.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenie
	Częstość nieznana	zapalenie płuc, sepsa i wstrząs septyczny, które mogą wystąpić jako rezultat zahamowania czynności szpiku
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	Rzadko	ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa; wtórna ostra białaczka szpikowa z lub bez okresu przedleukemicznego u pacjentów, którzy byli leczeni epirubicyną w połączeniu z produktami przeciwnowotworowymi uszkodzającymi DNA; ta postać białaczki ma krótki (1-3 lat) okres latencji
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku* (leukopenia, granulocytopenia i neutropenia, niedokrwistość i neutropenia z gorączką)
	Niezbyt często	trombocytopenia

	Częstość nieznana	może wystąpić krwotok i niedotlenienie tkanek (jako wynik zahamowania czynności szpiku)
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	reakcje alergiczne po podaniu dopęcherzowym
	Rzadko	anafilaksja (reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne z lub bez wstrząsu, w tym wysypka skórna, świąd, gorączka i dreszcze)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	jadłowstręt, odwodnienie
	Rzadko	hiperurykemia (jako wynik szybkiego rozpadu komórek nowotworowych) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy
	Rzadko	zawroty głowy
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Zaburzenia serca	Rzadko	kardiotoksyczność (zmiany w zapisie EKG, tachykardia, arytmia, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca (duszność, obrzęki, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, rytm cwałowy), częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Często	uderzenia gorąca
	Niezbyt często	zapalenie żyły, zakrzepowe zapalenie żył
	Częstość nieznana	wstrząs, mogą wystąpić przypadkowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zatorowość płucna (w pojedynczych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym))
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności, wymioty, biegunka, które mogą prowadzić do odwodnienia, utrata apetytu i bóle brzucha; zapalenie błony śluzowej (może wystąpić 5-10 dni po rozpoczęciu leczenia i zwykle obejmuje zapalenie jamy ustnej z obszarami bolesnych nadżerek, owrzodzenia i krwawienia, głównie po bokach języka i błony śluzowej podjęzykowej), zapalenie jamy ustnej; może również wystąpić zapalenie przełyku i przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej
	Częstość nieznana	ból w jamie ustnej, pieczenie w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysienie, zwykle odwracalne, występujące u 60-90% pacjentów; towarzyszy mu zahamowanie wzrostu owłosienia na twarzy u mężczyzn
	Niezbyt często	przebarwienia skóry i paznokci, rumień, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość skóry po radioterapii („nawrót objawów po napromienianiu”).
	Rzadko	pokrzywka
	Częstość nieznana	toksyczność miejscowa, wysypka, zmiany skórne, zaczerwienienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	czerwony kolor moczu pierwszego lub drugiego dnia po podaniu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	brak miesiączki, brak plemników w nasieniu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	zaczerwienie wzdłuż żyły, do której podaje się lek; miejscowe zapalenie żył, stwardnienie żył; miejscowy ból i martwica tkanki (po przypadkowym podaniu leku poza żyłę)
	Rzadko	gorączka, dreszcze, bardzo wysoka gorączka, złe samopoczucie, osłabienie
	Częstość nieznana	ciężkie zapalenie tkanki łącznej
Badania diagnostyczne	Rzadko	zmiany w aktywności aminotransferaz
	Częstość nieznana	bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	chemiczne zapalenie pęcherza moczowego, w niektórych przypadkach krwotoczne, występujące po podaniu do pęcherza moczowego (patrz punkt 4.4)

* Duże dawki epirubicyny stosowano bezpiecznie u znacznej liczby wcześniej nieleczonych pacjentów z różnymi guzami litymi i powodowały występowanie działań niepożądanych, które nie różniły się od tych, obserwowanych u pacjentów leczonych dawkami konwencjonalnymi, z wyjątkiem przemijającej ciężkiej neutropenii (<500 neutrofilów/mm³ przez okres <7 dni), występującej u większości pacjentów. Tylko kilku pacjentów wymagało hospitalizacji i leczenia podtrzymującego z powodu ciężkich powikłań infekcyjnych po stosowaniu dużych dawek.

Podanie dopecherzowe:

Ponieważ tylko niewielkie ilości substancji czynnej są absorbowane po podaniu dopecherzowym, rzadko występują ciężkie ogólnoustrojowe działania niepożądane. Często donoszono o miejscowych działaniach niepożądanych, jak uczucie pieczenia i częsta mikcja (objaw częstego lub stałego parcia do oddawania moczu). W pojedynczych przypadkach obserwowano bakteryjne lub chemiczne zapalenie pęcherza (patrz punkt 4.4). Są to działania niepożądane w większości 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie epirubicyny może spowodować ciężkie zahamowanie czynności szpiku (głównie leukopenia i trombocytopenia) w ciągu 10-14 dni, toksyczne działanie na przewód pokarmowy (głównie zapalenie błony śluzowej) i ostre powikłania kardiologiczne. Stwierdzano występowanie opóźnionej niewydolności serca kilka miesięcy po zakończeniu leczenia antracyklinami (patrz punkt 4.4). Pacjenta należy uważnie obserwować, a w przypadku objawów rozwijającej się niewydolności serca zastosować standardowe postępowanie.

Leczenie:

Objawowe. Leczenie w tym okresie powinno być podtrzymujące i z wykorzystaniem takich środków zaradczych jak antybiotyki, transfuzja krwi i izolacja pacjenta. Epirubicyna nie może być usuwana przy pomocy dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01D B03

Mechanizm działania epirubicyny związany jest z jej zdolnością do wiązania się z DNA. Badania hodowli komórkowych wykazały, że produkt leczniczy szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę.

Udowodniono szeroki zakres działania epirubicyny w nowotworach eksperymentalnych, w tym w białaczkach L1210 i P388, w mięsakach SA 180 (formy lite i wysiękowe), w czerniaku B16, w raku piersi; w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy 38. Wykazano także działanie produktu na ludzkie guzy przeszczepione myszom bez grasicy (czerniak, rak piersi, rak płuc, rak prostaty i rak jajnika).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U chorych z prawidłową czynnością wątroby i nerek po podaniu dożylnym produktu w dawce 60-150 mg/m² pc., następuje trójfazowa eliminacja leku z surowicy, bardzo szybka w fazie początkowej; wolna w fazie końcowej. Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin. Dawki te mieszczą się z zakresie farmakokinetyki liniowej, zarówno odnośnie wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. Pomiędzy dawką 60 a 120 mg/m² pc. obserwuje się znaczącą liniowość farmakokinetyki, a dawka 150 mg/m² pc. jest granicą dla liniowości dawki. Głównymi metabolitami są epirubicynol (13-OH epirubicyna) oraz glukuronian epirubicyny i epirubicynolu.

W trakcie badań farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego *in situ*, stężenie epirubicyny w osoczu po podaniu dopęcherzowym było zwykle niskie (<10 ng/ml). Dlatego zakłada się brak mającego znaczenie wchłaniania ogólnoustrojowego. U pacjentów z uszkodzeniami błony śluzowej pęcherza moczowego (np. na skutek guza, zapalenia pęcherza, zabiegów operacyjnych) należy spodziewać się zwiększonego nasilenia wchłaniania ogólnoustrojowego.

Proces 4'-O-glukuronizacji odróżnia epirubicynę od doksorubicyny i może odpowiadać za szybszą eliminację epirubicyny i jej mniejszą toksyczność. Stężenie w osoczu głównego metabolitu leku - pochodnej 13-OH (epirubicynol) jest niższe i zależy od stężenia leku niezmienionego.

Epirubicyna jest wydalana głównie przez wątrobę; wysokie wartości klirensu surowicy (0,9 l/min) wskazują, że powolne wydalanie jest spowodowane nasiloną dystrybucją leku do tkanek. Około 9-10% podanej dawki wydalane jest z moczem w ciągu 48 godzin.

Wydzielanie do żółci uważane jest za główną drogę eliminacji leku, w ciągu 72 godzin w żółci wykrywa się około 40% podanej dawki. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu epirubicyny, narządami docelowymi u szczurów, królików i psów był układ krwiotwórczy, układ pokarmowy, nerki, wątroba i narządy rozrodcze. Epirubicyna wykazywała także działanie kardiotoksyczne u szczurów, królików i psów.

Epirubicyna, tak jak inne antracykliny, wykazywała działanie mutagenne, genotoksyczne, embriotoksyczne i rakotwórcze u szczurów.

Nie stwierdzono malformacji u szczurów i królików, jednak tak jak w przypadku innych antracyklin i leków cytotoksycznych, epirubicynę należy uważać za lek o potencjalnym działaniu teratogennym.

Badanie tolerancji miejscowej u szczurów i myszy wykazało, że wynacznienie epirubicyny powoduje martwicę tkanek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać dłuższego kontaktu z jakimkolwiek roztworem o zasadowym pH (w tym roztworów zawierających sodu dwuwęglan), ponieważ może on powodować hydrolizę leku. Należy stosować wyłącznie rozcieńczalniki wymienione w punkcie 6.6.

Produktu leczniczego Episindan, zarówno przed przygotowaniem do użycia, jak i gotowego do użycia roztworu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi. Zgłaszano fizyczną niezgodność z heparyną.

Epirubicyny nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego w opakowaniu przygotowanym do sprzedaży:
3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika:

Fiolki leku są wyłącznie do jednorazowego wykorzystania, a każda niewykorzystana część leku musi być usunięta. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy wykorzystać niezwłocznie po pierwszym przekłuciu gumowego korka.

Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania produktu odpowiada osoba podająca lek.

Okres ważności po przygotowaniu roztworu do użycia:

Produkt należy wykorzystać niezwłocznie po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania produktu odpowiada osoba podająca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka za szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutylowej oraz metalowym (aluminiowym) wieczkiem z polipropylenową nakładką. Fiolka produktu leczniczego Episindan może być zapakowana w plastikową folię zabezpieczającą.

Wielkości opakowań:

1 fiolka po 5 ml fiolka (10 mg/5 ml)
1 fiolka po 10 ml fiolka (20 mg/10 ml)
1 fiolka po 25 ml fiolka (50 mg/25 ml)
1 fiolka po 50 ml fiolka (100 mg/50 ml)

1 fiołka po 100 ml fiołka (200 mg/100 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Podanie dożylnie: zaleca się podawanie produktu leczniczego Episindan przez cewnik we wlewie dożylnym kroplowym soli fizjologicznej (patrz punkt 4.2).

Podanie dopęcherzowe: produkt leczniczy Episindan należy uprzednio rozcieńczyć w jałowej wodzie do wstrzykiwań lub 0,9% jałowym roztworze chlorku sodu bezpośrednio przed użyciem (patrz punkt 4.2).

Roztwór do wstrzykiwań nie zawiera środków konserwujących, dlatego każda niewykorzystana porcja leku powinna być niezwłocznie usunięta.

Wytyczne dotyczące bezpiecznego przygotowywania i usuwania leków przeciwnowotworowych:

1. Przygotowanie roztworu do wlewu powinno być przeprowadzone w sterylnych warunkach przez odpowiednio wyszkolony personel.
2. Przygotowanie roztworu do wlewu należy przeprowadzać w wyznaczonym sterylnym pomieszczeniu.
3. Personel powinien nosić odpowiednie ochronne rękawiczki, okulary, ubranie i maskę.
4. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. W razie kontaktu leku z oczami, należy przepłukać je dużą ilością wody i (lub) 0,9% roztworem chlorku sodu. Następnie należy skonsultować się z lekarzem.
5. W przypadku kontaktu produktu leczniczego ze skórą, należy starannie umyć skażony obszar mydłem i wodą lub roztworem dwuwęglanu sodu. Jednakże nie należy trzeć skóry szczotką. Należy zawsze umyć ręce po zdjęciu rękawiczek.
6. Wyciek lub rozlany lek należy usunąć stosując rozcieńczony roztwór podchlorynu sodu (1% dostępnego chlorynu), najlepiej przez zmoczenie a następnie splukanie wodę. Wszystkie użyte środki czyszczące należy usunąć zgodnie z poniższą instrukcją.
7. Kobiety w ciąży nie mogą przygotowywać do użycia leków cytostatycznych.
8. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności przy usuwaniu materiałów (strzykawki, igły, itp.) stosowanych przy przygotowywaniu i (lub) rozcieńczaniu leków cytotoksycznych. Niewykorzystany produkt leczniczy i jakiegokolwiek jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnie ustalonymi wytycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.09.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**