

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epirubicin Mylan, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 2 mg chlorowodorku epirubicyny

- 1 fiolka zawierająca 25 ml roztworu zawiera 50 mg chlorowodorku epirubicyny
- 1 fiolka zawierająca 100 ml roztworu zawiera 200 mg chlorowodorku epirubicyny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 3,5 mg sodu

- 1 fiolka zawierająca 25 ml roztworu zawiera 88,5 mg sodu.
- 1 fiolka zawierająca 100 ml roztworu zawiera 354,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Przejrzysty czerwony roztwór o pH od 2,5 do 3,5 oraz osmolalnością od 240 do 340 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- raka sutka,
- raka żołądka.

Wykazano, że epirubicyna podawana dopęcherzowo działa korzystnie w leczeniu:

- brodawkowego raka przejściowokomórkowego pęcherza,
- raka pęcherza *in situ*;
- w dopęcherzowej profilaktyce nawrotu powierzchownego raka pęcherza po resekcji przezcewkowej.

W odniesieniu do stosowania dopęcherzowego pozytywny stosunek korzyści do ryzyka można było ustalić wyłącznie w przypadku pacjentów, u których zastosowanie żywej atenuowanej szczepionki BCG jest przeciwwskazane lub niewłaściwe.

Produkt leczniczy Epirubicin Mylan można stosować w schematach polichemioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epirubicyna jest przeznaczona wyłącznie do stosowania dożylnego lub dopęcherzowego.

Podawanie dożylnie

Wskazane jest wstrzykiwanie czerwonego roztworu, który powinien być klarowny i przejrzysty, przez cewnik do infuzji dożylniej 0,9% roztworu NaCl (9 mg/ml) lub 5% glukozy (50 mg/ml) w ciągu maksymalnie 30 minut (w zależności od dawki i objętości infuzji). Igła powinna być umieszczona w żyłę w sposób prawidłowy. Ta metoda zmniejsza ryzyko zakrzepicy i wydostania się leku poza żyłę, co mogłoby prowadzić do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej i martwicy. W przypadku wydostania się leku poza żyłę należy natychmiast przerwać podawanie leku. Wstrzykiwanie do małych żył i wielokrotne wstrzyknięcia do tej samej żyły mogą prowadzić do stwardnienia żyły.

Dawka standardowa

Jeżeli epirubicyna jest stosowana w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała. Epirubicynę należy wstrzykiwać dożylnie w ciągu 3-5 minut. Tę samą dawkę powtarza się w odstępach 21-dniowych.

Przy ustalaniu schematu dawkowania należy brać pod uwagę stan układu krwiotwórczego i szpiku kostnego pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności, w tym ciężka neutropenia i (lub) gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość (które mogłyby utrzymywać się w 21. dniu), może być wymagana modyfikacja dawki lub późniejsze podanie kolejnej dawki.

Duża dawka

W monoterapii raka sutka duże dawki epirubicyny należy podawać według następującego schematu:

W przypadku podawania dużych dawek, epirubicynę można stosować w dożylnym bolusie przez 3–5 minut lub w infuzji dożylniej trwającej 30 minut.

Rak sutka

W leczeniu uzupełniającym pacjentek z wczesnym rakiem piersi z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych zaleca się dożylnie podawanie epirubicyny w dawkach od 100 mg/m² (jako pojedyncza dawka w dniu 1.) do 120 mg/m² (w dwóch dawkach podzielonych w dniu 1. i 8.), co 3–4 tygodnie, w skojarzeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem.

U pacjentek z zaburzeniami czynności szpiku kostnego spowodowanymi wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, wiekiem lub nowotworowym naciekiem szpiku, zaleca się podawanie mniejszych dawek (60–75 mg/m² w leczeniu standardowym oraz 105–120 mg/m² w leczeniu dużymi dawkami) albo późniejsze podanie kolejnej dawki. Całkowita dawka przewidziana na cykl leczenia może być podzielona na 2–3 kolejne dni.

Następujące dawki epirubicyny są zwykle stosowane w monoterapii i leczeniu skojarzonym różnych nowotworów, jak przedstawiono:

Wskazanie w leczeniu raka	Dawka epirubicyny (mg/m ²)*	
	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Rak żołądka	60–90	50
Rak pęcherza	50 mg/50 ml lub 80 mg/50 ml (rak <i>in situ</i>) Profilaktyka: 50 mg/50 ml tygodniowo przez 4 tygodnie, następnie co miesiąc przez 11 miesięcy	

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

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania produktu leczniczego Epirubicin Mylan w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Dawki stosowane zazwyczaj przedstawiono w tabeli powyżej.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania epirubicyny u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności wątroby

Epirubicyna jest wydalana głównie przez wątrobę. Aby uniknąć nasilenia działania toksycznego, w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę według następującego schematu:

Stężenie bilirubiny w surowicy	Aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginowa)	Zmniejszenie dawki
1,4–3 mg/100 ml	2–4 razy przekraczająca górną granicę normy	Zmniejszenie dawki o 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 razy przekraczająca górną granicę normy	Zmniejszenie dawki o 75%

Zaburzenia czynności nerek

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki, ponieważ tylko ograniczona ilość epirubicyny jest eliminowana tą drogą. Zaleca się jednak zmniejszenie dawki w przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 450 µmol/l).

Podawanie dopęcherzowe

Instrukcje rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem – patrz również punkt 6.6.

W leczeniu powierzchownego raka pęcherza moczowego, raka *in situ* oraz w zapobieganiu nawrotowi po resekcji przezcewkowej epirubicyna może być podawana do pęcherza moczowego. Nie powinno się jej podawać do pęcherza w leczeniu guzów inwazyjnych, które penetrują ścianę pęcherza. W takich przypadkach należy raczej zastosować terapię ogólną lub leczenie chirurgiczne.

Stosuje się różne schematy dawkowania. Następujące schematy można stosować jako wytyczne:

Powierzchnowy rak pęcherza: cotygodniowe płukanie pęcherza roztworem 50 mg/50 ml

(rozcieńczone w soli fizjologicznej lub jałowej wodzie) przez 8 tygodni. W przypadku wystąpienia toksyczności miejscowej (chemiczne zapalenie pęcherza) zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml.

Rak in situ: do 80 mg/50 ml (w zależności od tolerowania leku przez pacjenta). Profilaktyka nawrotu po resekcji przezcewkowej: 4 dawki 50 mg/50 ml podawane co tydzień, a następnie 11 takich samych dawek w odstępach comiesięcznych.

TABELA ROZCIEŃCZEŃ ROZTWORÓW DO WLEWÓW DOPEŁCZOWYCH

Wymagana dawka epirubicyny	Objętość wstrzyknięcia epirubicyny 2 mg/ml	Objętość rozcieńczalnika – jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% (9 mg/ml) NaCl	Całkowita objętość wlewu dopełczowego
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 nadmiernego rozcieńczenia roztworu przez mocz, należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował żadnych płynów przez 12 godzin przed wlewem. W czasie wlewu, pacjent powinien okresowo zmieniać pozycję ciała i być poinstruowany, aby oddał mocz przy końcu przeznaczonego na wlew czasu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na epirubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne antracykliny lub antracenediony.

Karmienie piersią

Stosowanie dożylne

- uporczywa supresja czynności szpiku kostnego,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność serca (w tym klasa IV niewydolności serca w klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [New York Heart Association, NYHA], ostry atak serca i wcześniej przebyty atak serca z pozostałą niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA, ostre choroby zapalne serca),
- przebyty niedawno zawał mięśnia sercowego,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca,
- wcześniejsze leczenie maksymalnymi kumulacyjnymi dawkami epirubicyny i (lub) innych antracyklin oraz antracenedionów (patrz punkt 4.4),
- pacjenci z ostrymi zakażeniami układowymi,
- niestabilna dławica piersiowa,
- miokardiopatia.

Podawanie dopełczowe

- zakażenia dróg moczowych,
- zapalenie pęcherza moczowego,
- krwimocz,
- inwazyjne guzy penetrujące ściany pęcherza moczowego,
- problemy z cewnikowaniem,

- duża objętość zalegającego moczu,
- obkurczony pęcherz moczowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Ogólne – Epirubicynę należy podawać wyłącznie pod nadzorem wyspecjalizowanego lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Epirubicyny nie wolno podawać podskórnie ani domięśniowo.

Początkowe leczenie wymaga uważnego wyjściowego monitorowania różnych parametrów laboratoryjnych i czynności serca.

W razie podawania epirubicyny w infuzji ciągłej, lek powinno się najlepiej podawać przez cewnik założony do żyły centralnej.

Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną pacjent powinien być wyleczony z ostrych reakcji toksycznych (takich jak zapalenie jamy ustnej, zapalenia błon śluzowych, neutropenia, małopłytkowość i zakażenia uogólnione) na wcześniejsze leczenie cytotoksyczne.

Leczenie dużymi dawkami epirubicyny (np. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ co 3–4 tygodnie) powoduje występowanie zdarzeń niepożądanych na ogół podobnych do zdarzeń niepożądanych obserwowanych przy dawkach standardowych ($< 90 \text{ mg/m}^2$ co 3–4 tygodnie); stopień ciężkości neutropenii i zapalenia jamy ustnej lub błon śluzowych może być większy. Leczenie dużymi dawkami epirubicyny wymaga zwracania specjalnej uwagi na możliwe powikłania kliniczne spowodowane głęboką supresją czynności szpiku kostnego.

Czynność serca – Kardiotoksyczność to zagrożenie związane z leczeniem antracyklinami, które może objawiać się zdarzeniami wczesnymi (tzn. ostrymi) lub późnymi (tzn. opóźnionymi).

Obejmują one utrzymujące się zmniejszenie woltażu zespołu QRS, wydłużenie poza granice normy czasu przerwy skurczowej (PEP/LVET) oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Wydaje się, że niezbędne do skutecznego leczenia naparstnicą, lekami moczopędnymi, lekami rozszerzającymi obwodowe naczynia krwionośne, dietą niskosodową oraz odpowiednim wypoczynkiem jest wczesne rozpoznanie kliniczne niewydolności serca wywołanej środkami cytostatycznymi. Z tego powodu bardzo ważne jest monitorowanie czynności serca pacjentów otrzymujących leczenie epirubicyną. Wskazana jest ocena czynności serca za pomocą technik nieinwazyjnych.

Zdarzenia wczesne (tzn. ostre) Wczesne działanie kardiotoksyczne epirubicyny obejmuje głównie tachykardię zatokową i (lub) zaburzenia elektrokardiogramu (EKG), takie jak niespecyficzne zmiany zespołu ST-T. Zgłaszano tachyarytmie, w tym przedwczesne skurcze komorowe, tachykardię komorową oraz bradykardię, jak również blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Działania te nie zapowiadają zazwyczaj późniejszego wystąpienia opóźnionej kardiotoksyczności, rzadko są istotne klinicznie i ogólnie nie powodują rozważenia przerwania leczenia epirubicyną.

Zdarzenia późne (tzn. opóźnione) Opóźniona kardiotoksyczność występuje zazwyczaj późno w trakcie leczenia epirubicyną lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu leczenia, ale zgłaszano również zdarzenia późniejsze (kilka miesięcy lub lat po ukończeniu leczenia). Opóźniona

kardiomiopatia objawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawów przedmiotowych i podmiotowych zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure* – CHF), takich jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk ortostatyczny, kardiomegalia i hepatomegalia, oliguria, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy. Zagrożająca życiu CHF jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny i stanowi ograniczającą dawkę kumulacyjną toksyczność leku.

Ryzyko wystąpienia CHF wzrasta gwałtownie przy wzroście łącznej skumulowanej dawki epirubicyny ponad 900 mg/m² lub mniejszej skumulowanej dawki w przypadku pacjentów, którzy byli poddawani radioterapii okolicy okołosercowej. Tę dawkę skumulowaną można przekraczać wyłącznie z zachowaniem nadzwyczajnej ostrożności (patrz punkt 5.1).

Czynność serca należy ocenić przed poddaniem pacjentów leczeniu epirubicyną i trzeba monitorować (za pomocą EKG, echokardiografii lub oceny frakcji wyrzutowej z zakresu medycyny nuklearnej [za pomocą angiografii radionuklidowej]) w ciągu całego leczenia w celu zminimalizowania ryzyka narażenia na ciężką niewydolność serca. Ryzyko można zmniejszyć, regularnie monitorując LVEF podczas leczenia oraz niezwłocznie przerywając podawanie epirubicyny przy pierwszym objawie upośledzenia czynności. Właściwa ilościowa metoda wielokrotnej oceny czynności serca (oceny LVEF) obejmuje wielobramkową wentrykulografię radioizotopową (ang. *multigated radionuclide angiography* – MUGA) lub echokardiografię (ECHO). Zalecana jest wyjściowa ocena serca za pomocą EKG oraz badania MUGA lub echokardiografii, szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka nasilonej kardiotoxyczności. Należy wykonywać wielokrotne oceny LVEF za pomocą badania MUGA lub echokardiografii, szczególnie przy większych skumulowanych dawkach antracyklin. Przy wszystkich badaniach kontrolnych należy stosować tę samą technikę oceny.

Kardiomiopatia wywołana przez antracykliny jest związana z utrzymującym się zmniejszeniem woltażu zespołu QRS, wydłużeniem poza granice normy czasu przerwy skurczowej (PEP) oraz zmniejszeniem frakcji wyrzutowej (LVEF). Zmiany w elektrokardiogramie (EKG) mogą wskazywać na kardiomiopatię wywołaną przez antracykliny, ale EKG nie jest czułą ani swoistą metodą kontrolowania kardiotoxyczności wywołanej przez antracykliny.

Ze względu na ryzyko kardiomiopatii skumulowaną dawkę 900 mg/m² epirubicyny należy przekraczać wyłącznie przy zachowaniu nadzwyczajnej ostrożności.

Podczas ustalania maksymalnej dawki skumulowanej epirubicyny należy wziąć pod uwagę każdą terapię towarzyszącą lekami o możliwym działaniu kardiotoxycznym. Skumulowana dawka 900-1000 mg/m² epirubicyny, zarówno przy standardowych, jak i dużych dawkach, może być przekroczona tylko przy zachowaniu najwyższej ostrożności. Powyżej tej granicy ryzyko wystąpienia nieodwracalnej zastoinowej niewydolności serca bardzo wzrasta.

Czynniki ryzyka toksycznego działania na serce obejmują czynną lub uśpioną chorobę układu krążenia, wcześniejszą lub towarzyszącą radioterapię okolicy śródpiersiowej lub osierdziowej, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami oraz towarzyszące stosowanie innych leków, które mogą zmniejszać kurczliwość serca lub leków kardiotoxycznych (np. trastuzumabu) (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie czynności serca musi być szczególnie rygorystyczne w przypadku pacjentów otrzymujących duże skumulowane dawki oraz pacjentów z czynnikami ryzyka. Ryzyko kardiotoxyczności jest również większe w przypadku osób w podeszłym wieku, dzieci i pacjentów podających w wywiadzie chorobę serca.

Jednakże, kardiotoxyczność może wystąpić przy leczeniu epirubicyną w mniejszych dawkach

skumulowanych niezależnie od występowania czynników ryzyka. Prawdopodobna jest addycja toksyczności epirubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów.

Toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy – Podobnie jak w przypadku innych środków cytotoksycznych, epirubicyna może powodować supresję szpiku kostnego. Przed i podczas każdego cyklu leczenia epirubicyną należy wykonywać badania hematologiczne, w tym wzór odsetkowy (rozmaz) białych krwinek (ang. *white blood cells* – WBC). Dominującym objawem toksycznego wpływu epirubicyny na układ krwiotwórczy jest zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia). Stanowi ona najczęstsze ostre działanie toksyczne ograniczające dawkę tego leku. Leukopenia i neutropenia są zazwyczaj cięższe w trakcie stosowania dużych dawek leku, nadir występuje między 10. a 14. dniem po podaniu leku. Są one zazwyczaj przemijające, a liczba WBC/neutrofilów wraca do wartości prawidłowych w większości przypadków do 21. dnia leczenia. Możliwe jest również występowanie małopłytkowości i niedokrwistości. Następstwa kliniczne ciężkiej supresji szpiku kostnego obejmują gorączkę, zakażenie, posocznicę, wstrząs septyczny, krwotok, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka – W przypadku pacjentów leczonych antracyklinami, w tym epirubicyną zgłaszano wtórną białaczkę, z fazą przedbiałaczkową lub bez niej. Wtórna białaczka jest częstsza przy podawaniu takich leków w połączeniu ze środkami przeciwnowotworowymi powodującymi uszkodzenie DNA, w połączeniu z radioterapią, gdy pacjenci byli poddawani intensywnemu leczeniu wstępnemu lekami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. Okres latencji tych białaczek może wynosić 1–3 lat. (Patrz punkt 5.1.)

Układ pokarmowy – Epirubicyna powoduje wymioty. Zapalenie błon śluzowych lub jamy ustnej na ogół występuje wcześniej po podaniu leku oraz, w ciężkich przypadkach, może w ciągu kilku dni postępować do owrzodzeń błon śluzowej. U większości pacjentów to zdarzenie niepożądane ustępuje do trzeciego tygodnia leczenia.

Czynność wątroby – Główną drogą eliminacji epirubicyny jest układ wątrobowo-żółciowy. Przed leczeniem epirubicyną i w trakcie leczenia należy oceniać stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, aktywność fosfatazy zasadowej oraz aminotransferazy asparaginowej i alaninowej. U pacjentów z podwyższonym stężeniem bilirubiny lub aktywnością aminotransferazy asparaginowej może wystąpić wolniejszy klirens leku oraz wzrost toksyczności ogólnej. U tych pacjentów zaleca się stosowanie mniejszych dawek (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością nie powinni otrzymywać epirubicyny (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek – Przed leczeniem i w jego trakcie należy oceniać stężenie kreatyniny. Skorygowanie dawki jest konieczne w przypadku pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 450 µmol/l (patrz punkt 4.2).

Działania w miejscu podania leku – Wstrzykiwanie do małych żył lub wielokrotne wstrzykiwanie do tej samej żyły mogą doprowadzić do stwardnienia żyły. Przestrzeganie zalecanych procedur podawania leku może zminimalizować ryzyko zapalenia żył lub zakrzepowego zapalenia żył w miejscu podania leku (patrz punkt 4.2).

Wydostanie się leku poza naczynie – Wydostanie się epirubicyny poza naczynie podczas wstrzyknięcia dożylnego może spowodować miejscowy ból, ciężkie zmiany tkanek (tworzenie

pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki łącznej) i martwicę. W razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów wydostania się leku poza naczynie podczas dożylnego podawania epirubicyny należy niezwłocznie przerwać wlew leku. Ból odczuwany przez pacjenta można złagodzić, chłodząc bolesną okolicę i utrzymując chłodzenie przez 24 godziny. Pacjenta należy uważnie monitorować w następnym okresie, ponieważ martwica może rozwinąć się po upływie kilku tygodni. W razie wydostania się leku poza naczynie należy skonsultować się z chirurgiem plastycznym pod kątem ewentualnego wycięcia zmiany.

Inne – Podobnie jak w przypadku innych środków cytotoksycznych, zgłaszano jednoczesne występowanie zakrzepowego zapalenia żył i zjawisk zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej (w niektórych przypadkach prowadzącej do zgonu) z podawaniem epirubicyny.

Zespół rozpadu guza – Epirubicyna może powodować hiperurykemię z powodu nasilonego katabolizmu puryn, towarzyszącego gwałtownemu, wywołanemu przez lek, rozpadowi komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza). Po leczeniu początkowym należy ocenić stężenie kwasu moczowego we krwi, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny. Nawodnienie, alkalizacja moczu i profilaktyczne stosowania allopurynolu zapobiegające hiperurykემii mogą zminimalizować potencjalne powikłania zespołu rozpadu guza.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia – Podawanie żywych lub atenuowanych szczepionek pacjentom z supresją układu odpornościowego spowodowaną środkami chemioterapeutycznymi, w tym epirubicyną, może doprowadzić do poważnych lub prowadzących do zgonu zakażeń. (Patrz punkt 4.5.)

Układ rozrodczy: Epirubicyna może powodować genotoksyczność. Mężczyźni i kobiety leczeni epirubicyną powinni stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Pacjentom, którzy po zakończeniu leczenia chcą mieć dzieci, należy zalecić w stosownych przypadkach uzyskanie porady genetycznej, o ile jest ona dostępna (patrz punkt 4.6).

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące innych dróg podawania leku

Droga dopęcherzowa – Podawanie epirubicyny może powodować wystąpienie objawów chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (takich jak objawy dyzuryczne, oddawanie dużych ilości moczu, oddawanie moczu w nocy, pieczenie w cewce moczowej przy oddawaniu moczu, krwiomocz, uczucie dyskomfortu w pęcherzu moczowym, martwica ściany pęcherza moczowego) i obkurczenia pęcherza moczowego. Należy zwrócić szczególną uwagę na problemy z cewnikowaniem (np. obkurczenie cewki moczowej spowodowane masywnymi guzami wewnątrzpęcherzowymi).

Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu na ml roztworu do wstrzyknięć lub infuzji. Powinni to wziąć pod uwagę pacjenci, u których stosowana jest dieta z kontrolowaną ilością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Epirubicyna jest stosowana głównie w połączeniach z innymi lekami cytotoksycznymi. Toksyczność addytywna może występować szczególnie w odniesieniu do działania na szpik kostny/układ krwiotwórczy oraz przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Stosowanie epirubicyny w chemioterapii skojarzonej z innymi potencjalnie kardi toksycznymi produktami

leczniczymi, jak również jednoczesne stosowanie innych związków, które mogą wpływać na czynność serca (na przykład blokerów kanału wapniowego) wymaga monitorowania czynności serca przez cały okres leczenia.

Epirubicyna podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie. Zmiany czynności wątroby wywołane jednoczesnym leczeniem mogą wpływać na metabolizm, farmakokinetykę, skuteczność terapeutyczną i (lub) toksyczność epirubicyny (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Antracykliny, w tym epirubicyna, mogą być podawane w połączeniu z innymi środkami kardi toksycznymi wyłącznie pod warunkiem uważnego monitorowania czynności serca pacjenta. Pacjenci otrzymujący antracykliny po zakończeniu leczenia innymi środkami kardi toksycznym, szczególnie o długich okresach półtrwania, jak trastuzumab, mogą być również bardziej zagrożeni wystąpieniem kardi toksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28,5 dnia. Lek ten może utrzymywać się we krwi do 24 tygodni. Z tego powodu w miarę możliwości należy unikać stosowania leczenia opartego na antracyklinach przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia trastuzumabem. W razie stosowania antracyklin przed tym czasem zaleca się uważne monitorowanie czynności serca.

U pacjentów otrzymujących epirubicynę należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami. Szczepionki zabite lub inaktywowane można podawać, jednak odpowiedź na nie może być osłabiona.

Produkty lecznicze, które indukują enzymy cytochromu P-450 (jak ryfampicyna i barbiturany) mogą nasilać metabolizm epirubicyny, co prowadzi do zmniejszenia skuteczności. Cymetydyna w dawce 400 mg dwa razy na dobę podana przed epirubicyną 100 mg/m² co trzy tygodnie powodowała zwiększenie AUC epirubicyny o 50% oraz zwiększenie AUC epirubicynolu o 41% ($p < 0,05$). AUC aglikonu 7-deoksy-doksorubicynolu oraz wątrobowy przepływ krwi nie zmniejszyły się, więc wyników nie można wyjaśnić zmniejszoną aktywnością cytochromu P-450.

Podczas leczenia epirubicyną należy przerwać podawanie cymetydyny.

Paklitaksel może zwiększać stężenie niezmienionej epirubicyny i jej metabolitów w osoczu, gdy podawany jest przed epirubicyną. Metabolity epirubicyny nie są jednak ani toksyczne ani aktywne. W jednym badaniu toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy był większy, gdy paklitaksel był podawany przed epirubicyną niż gdy był podawany po epirubicynie. Jednoczesne podawanie paklitakselu lub docetakselu nie wpływało na właściwości farmakokinetyczne epirubicyny, gdy taksan był podawany po epirubicynie. Z tego powodu zaleca się podawanie paklitakselu po epirubicynie. Infuzję epirubicyny i paklitakselu powinno się wykonywać z co najmniej 24-godzinną przerwą między podaniem tych dwóch środków.

Deksverapamil może zmieniać właściwości farmakokinetyczne epirubicyny i być może zwiększać działanie hamujące czynność szpiku.

W jednym badaniu stwierdzono, że docetaksel może zwiększać stężenie metabolitów epirubicyny w osoczu, jeżeli podawany jest bezpośrednio po epirubicynie.

Chinina może przyspieszać początkową dystrybucję epirubicyny z krwi do tkanek oraz

wpływać na rozdzielanie epirubicyny do czerwonych krwinek.

Jednoczesne podawanie interferonu $\alpha 2b$ może spowodować skrócenie okresu półtrwania eliminacji końcowej oraz zmniejszenie klirensu całkowitego epirubicyny.

Należy brać pod uwagę możliwość znacznego zaburzenia hemopoezy w przypadku (wcześniejszego) leczenia lekami wpływającymi na czynność szpiku (tj. środkami cytostatycznymi, sulfonamidem, chloramfenikolem, difenylhydantoiną, pochodnymi fenazonu, lekami przeciwko retrowirusom).

Wcześniejsze podawanie dużych dawek (900 mg/m^2 i 1200 mg/m^2) deksrazoksanu może zwiększać klirens układowy epirubicyny oraz powodować zmniejszenie wartości AUC.

Kardiotoksyczne działanie epirubicyny nasila się przy pewnych rodzajach radioterapii oraz przy wcześniejszym lub jednoczesnym stosowaniu innych pochodnych antracyklin (np. mitomycyny-C, dakarbazydu, daktynomycyny i być może cyklofosfamid) lub innych leków o działaniu kardiotoksycznym (np. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, cisplatyna, taksany). Epirubicyna może nasilać wpływ radioterapii okolicy śródpiersia.

Jeżeli epirubicyna jest stosowana jednocześnie z innymi lekami, które mogą powodować niewydolność serca np. blokującymi kanał wapniowy, przez cały cykl leczenia zaleca się monitorowanie czynności serca.

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną może powodować nadmierną supresję układu odpornościowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

(Patrz punkt 5.3.)

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania epirubicyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeżeli epirubicyna jest stosowana w okresie ciąży (szczególnie w pierwszym trymestrze) lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu, a leki cytotoksyczne powinny być stosowane wyłącznie przy ścisłych wskazaniach oraz wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epirubicyna przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na to, że wiele leków, w tym inne antracykliny, przenika do mleka ludzkiego i ze względu na możliwość występowania poważnych reakcji niepożądanych na epirubicynę u niemowląt karmionych piersią, kobiety powinny przerywać karmienie piersią przed przyjmowaniem tego leku.

Płodność

Epirubicyna może wywoływać uszkodzenia chromosomów w ludzkich plemnikach. Mężczyźni poddawani leczeniu epirubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji oraz w stosownych przypadkach, gdy jest to możliwe, rozważyć możliwość przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku

leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni epirubicyną nie zostawali ojcami podczas leczenia i przez 6 miesięcy po leczeniu.

Epirubicyna może powodować brak miesiączki lub przedwczesne przekwitanie u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia epirubicyną. Mężczyźni i kobiety powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ epirubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie był oceniany w sposób systematyczny.

Jednakże, epirubicyna może powodować epizody nudności i wymiotów, które mogą tymczasowo prowadzić do upośledzenia zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia epirubicyną zaobserwowano i zgłoszono poniższe działania niepożądane występujące z następującymi częstościami: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Można oczekiwać, że działania niepożądane wystąpią u ponad 10% leczonych pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi jest supresja szpiku kostnego, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, jadłowstręt, łysienie, zakażenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
	Nieznana	Wstrząs septyczny (może wystąpić w następstwie supresji szpiku kostnego), posocznica, zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Ostra białaczka limfocytowa, ostra białaczka szpikowa z lub bez fazy przedbiałaczkowej u pacjentów, którzy byli leczeni epirubicyną w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA. Te białaczki mają krótki okres utajenia (1–3 lat).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Supresja szpiku kostnego (leukopenia, granulocytopenia i neutropenia, niedokrwistość i neutropenia gorączkowa)
	Niezbyt często	Małopłytkowość

	Nieznana	Krwotok i niedotlenienie tkanek w wyniku supresji szpiku kostnego.
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Anafilaksja (reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne z lub bez wstrząsu, w tym wysypka skórna, świąd, gorączka i dreszcze)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt, odwodnienie
	Rzadko	Hiperurykemia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Zawroty głowy
	Nieznana	Neuropatia nerwów obwodowych (przy dużych dawkach), ból głowy
Zaburzenia oka	Nieznana	Zapalenia spojówki, zapalenia rogówki
Zaburzenia serca	Rzadko	Zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4) (duszność, obrzęki, powiększenie wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, cwałowy rytm serca), kardiotoksyczność (np. nieprawidłowości w EKG, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia), częstoskurcz komorowy, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa.
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca, stwardnienie żyły
	Niezbyt często	Zapalenie żyły, zakrzepowe zapalenie żyły
	Nieznana	Wstrząs, zakrzepowa zatorowość, w tym zatorowość płucna (w pojedynczych przypadkach zgon)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błon śluzowych (może wystąpić w ciągu 5-10 dni po rozpoczęciu leczenia), zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, które mogą doprowadzić do odwodnienia, nudności

		(nudności i wymioty często występują w ciągu pierwszych 24 godzin (u niemal wszystkich pacjentów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (w 60%–90% leczonych przypadków. Towarzyszy mu zahamowanie wzrostu brody u mężczyzn. Łysienie jest zależne od dawki i w większości przypadków odwracalne)
	Rzadko	Pokrzywka, świąd, miejscowe reakcje rumieniowe wzdłuż żyły, do której podawany jest lek.
	Nieznana	Miejscowa toksyczność, wysypka, świąd, zmiany skórne, rumień, uderzenia gorąca, zmiany skóry i paznokci (przebarwienia), nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość skóry naświatlanej (reakcja w okolicach uprzednio napromienianych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Czerwone zabarwienie moczu przez 1–2 dni po podaniu leku
	Nieznana	Białkomocz u pacjentów leczonych dużymi dawkami
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Brak miesiączki, brak plemników w nasieniu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Rumień w miejscu infuzji
	Rzadko	Złe samopoczucie, osłabienie, gorączka, dreszcze, bardzo wysoka gorączka
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zmiany aktywności aminotransferaz
	Nieznana	Bezobjawowe spadki frakcji wyrzutowej lewej komory
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	po podaniu dopęcherzowym obserwowano Chemiczne zapalenia pęcherza moczowego, w niektórych przypadkach krwotoczne, (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Duże dawki epirubicyny podawano bezpiecznie dużej liczbie nieleczonych pacjentów z różnymi guzami litymi i powodowały one występowanie działań pożądaných, które nie różniły się od

obserwowanych u pacjentów leczonych dawkami standardowymi, z wyjątkiem przemijającej ciężkiej neutropenii (< 500 granulocytów obojętnochłonnych/ mm^3 przez okres < 7 dni), która występowała u większości pacjentów. Tylko kilku pacjentów wymagało hospitalizacji i leczenia podtrzymującego z powodu ciężkich powikłań infekcyjnych po dużych dawkach.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Może wystąpić miejscowy ból i martwica tkanki (po przypadkowym podaniu leku poza żyłę).

Podanie dopęcherzowe:

Ze względu na to, że mała ilość substancji czynnej jest wtórnie wchłaniana po wlewie dopęcherzowym, ciężkie ogólnoustrojowe reakcje niepożądane na lek, jak również reakcje alergiczne są rzadkie. Często zgłaszano reakcje miejscowe jak uczucie pieczenia i częste oddawanie moczu (*pollakisuria*). Zgłaszano sporadyczne bakteryjne lub chemiczne zapalenie pęcherza (patrz punkt 4.4). Te reakcje niepożądane na lek są w większości przypadków odwracalne.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie epirubicyny prowadzi do ciężkiej supresji szpiku kostnego (w ciągu 10-14 dni, głównie leukopenia i małopłytkowość), działania toksycznego na układ pokarmowy (głównie zapalenie błon śluzowych) i ostrych powikłań sercowych (w ciągu 24 godzin). W tym okresie konieczne jest przetoczenie krwi oraz izolacja w jałowym pomieszczeniu. Obserwowano występowanie opóźnionej niewydolności serca po upływie kilku miesięcy do roku po przedawkowaniu antracyklin (patrz punkt 4.4). Konieczne jest uważne monitorowanie pacjentów. W razie wystąpienia objawów niewydolności serca należy zastosować standardowe postępowanie.

Leczenie:

Objawowe. Dializa nie usuwa epirubicyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB03

Mechanizm działania epirubicyny jest związany z jej zdolnością tworzenia kompleksów z DNA. Badania eksperymentalne hodowli komórkowych wykazały, że epirubicyna szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym, hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę. Udowodniono działanie epirubicyny w szerokim spektrum nowotworów eksperymentalnych, w tym w białaczkach L1210 i P388, mięsaku SA180 (postacie lita i puchlinowa), w czerniaku B16, w raku piersi, w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy 38. Wykazano także jej działanie na ludzkie guzy przeszczepione bezwłosym myszom bez grasicy (czerniak, rak piersi, płuc, stercza i jajnika).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek po podaniu dożylnym dawki

wynoszącej 60–150 mg/m² następuje trójfazowa eliminacja leku z osocza, bardzo szybka w fazie początkowej i wolna w fazie końcowej. Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin. Dawki te mieszczą się w zakresie farmakokinetyki liniowej, zarówno odnośnie wartości klirensu osocza, jak i szlaku metabolicznego. Badania dystrybucji u szczurów wykazały, że epirubicyna nie przenika przez barierę krew-mózg. Wysokie wartości klirensu osocza (0,9 l/min) wskazują, że powolne wydalenie leku jest spowodowane dystrybucją leku do tkanek w dużym stopniu.

Metabolizm

Głównymi metabolitami, które zostały zidentyfikowane są epirubicynol (13-OH epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu. Proces 4'-O-glukuronidacji odróżnia epirubicynę od doksorubicyny i może odpowiadać za szybszą eliminację epirubicyny i jej zmniejszoną toksyczność. Stężenia w osoczu głównego metabolitu leku, epirubicynolu, są zawsze mniejsze niż niezmienionego leku i wykazują przebieg prawie równoległy.

Eliminacja

Około 9%–10% podawanej dawki jest wydalana z moczem w ciągu 48 godzin. Epirubicyna jest wydalana przede wszystkim przez wątrobę, w ciągu 72 godzin w żółci wykrywa się około 40% podanej dawki. Zaburzenie czynności wątroby powoduje podwyższenie stężenia leku w osoczu i wymaga zmniejszenia dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po wielokrotnym podaniu epirubicyny narządami docelowymi u szczurów, królików i psów były: układ krwiotwórczy, przewód pokarmowy, nerki, wątroba i narządy rozrodcze. Epirubicyna wykazywała także właściwości kardiotoxyczne u szczurów, królików i psów. Epirubicyna wykazywała właściwości mutagenne, genotoksyczne, embriotoksyczne i rakotwórcze u szczurów.

Badania toksyczności około- i pourodzeniowej u szczurów wskazują na występowanie działań niepożądanych u potomstwa przy stosowaniu klinicznych dawek leku. Nie wiadomo, czy epirubicyna przenika do mleka ludzkiego.

Nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów i królików, jednak tak jak w przypadku innych antracyklin i leków cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę potencjalne działanie teratogenne epirubicyny.

Badanie tolerancji miejscowej u szczurów i myszy wykazało, że wydostanie się epirubicyny poza żyłę powoduje martwicę tkanek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny do uzyskania odpowiedniego poziomu pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać długotrwałego kontaktu produktu leczniczego z roztworami zasadowymi, ponieważ może to powodować hydrolizę. Produktu leczniczego Epirubicin Mylan nie można mieszać z heparyną ze względu na możliwe wystąpienie precypitacji.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Chlorowodorek epirubicyny 2 mg/ml może być rozcieńczony w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5% roztworze glukozy (50 mg/ml) i podany dożylnie. Do podania dopęcherzowego produkt należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) lub jałowej wodzie.

Po rozcieńczeniu (w 0,9% roztworze chlorku sodu [9 mg/ml] lub 5% roztworze glukozy [50 mg/ml]) do stężenia 0,1 mg/ml wykazano utrzymywanie się stabilności chemicznej i fizycznej przez 4 dni w temperaturze 25°C i przez 14 dni w temperaturze 2–8°C.

Po rozcieńczeniu (w 0,9% roztworze chlorku sodu [9 mg/ml] lub 5% roztworze glukozy [50 mg/ml]) do stężenia 1,0 mg/ml wykazano utrzymywanie się stabilności chemicznej i fizycznej przez 7 dni w temperaturze 25°C i przez 14 dni (dla 0,9% roztworu chlorku sodu [9 mg/ml]) lub 7 dni (dla 5% roztworu glukozy [50 mg/ml]) w temperaturze 2–8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada osoba podająca lek. W warunkach prawidłowych nie powinny one przekraczać 24 godzin przechowywania w temperaturze 2–8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2–8°C) (w lodówce).

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Przechowywanie roztworu do wstrzykiwań w lodówce może spowodować zżelowanie produktu. Przywrócenie postaci nieco lepkiej do płynnej postaci roztworu następuje po dwóch do maksymalnie czterech godzinach wyrównywania temperatury w kontrolowanej temperaturze pokojowej (15-25°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Epirubicin Mylan jest dostarczany w fiolkach z oranżowego szkła (typu I) o pojemności 30 ml lub 100 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej, pokrytej fluoropolimerem i aluminiowym uszczelnieniem typu flip off, zawierających odpowiednio 25 ml i 100 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, w tekturowym pudełku.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzone w warunkach pełnej aseptyki przez wyszkolony personel.

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno być przeprowadzone w przeznaczonym do tego aseptycznym obszarze.

Osoby pracujące z produktem Epirubicin Mylan powinny nosić rękawice ochronne, okulary ochronne i maskę.

Produkt leczniczy Epirubicin Mylan może być rozcieńczony w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5% roztworze glukozy (50 mg/ml) i podany dożylnie. Roztwór musi być przygotowany bezpośrednio przed użyciem. Do podania dopęcherzowego produkt należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) lub jałowej wodzie. Stężenie rozcieńczonego roztworu musi wynosić 0,6–2,6 mg/ml.

Czerwony roztwór powinien być klarowny i przejrzysty.

Produkt leczniczy Epirubicin Mylan nie zawiera środków konserwujących i dlatego nadaje się jedynie do jednorazowego zastosowania. Po użyciu resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi środków cytostatycznych. Patrz również „Usuwanie”.

Inaktywacji rozlanego lub wyciekającego produktu leczniczego należy dokonać, stosując 1% roztwór podchlorynu sodu lub po prostu buforu fosforanowego (pH >8) do uzyskania odbarwienia roztworu. Wszystkie użyte do czyszczenia środki należy usunąć zgodnie z opisem w punkcie „Usuwanie”.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu ze środkami cytostatycznymi.

Należy zachować ostrożność przy sprzątaniu wydaliny i wymiocin.

W razie kontaktu z oczami należy przepłukać je dokładnie dużą ilością wody.

Należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty.

W razie kontaktu leku ze skórą, skażone miejsce należy starannie przemyć wodą z mydłem lub roztworem dwuwęglanu sodu. Nie należy jednak trzeć skóry szczotką. Po zdjęciu rękawic należy zawsze umyć ręce.

Z uszkodzonymi fiolkami należy zawsze obchodzić się z zachowaniem tych samych środków ostrożności. Należy je traktować jako odpady skażone. Skażone odpady należy przechowywać w odpowiednich, właściwie oznaczonych, pojemnikach na odpady. Patrz punkt „Usuwanie”.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, materiały używane do przygotowania i podawania produktu lub które stykały się w jakikolwiek sposób z chlorowodorkiem

epirubicyny należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20084

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

15.05.2012

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

05/2015