

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epirubicin Kabi, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 2 mg chlorowodorku epirubicyny.

Fiolka o pojemności 5 ml zawiera 10 mg chlorowodorku epirubicyny.

Fiolka o pojemności 25 ml zawiera 50 mg chlorowodorku epirubicyny.

Fiolka o pojemności 50 ml zawiera 100 mg chlorowodorku epirubicyny.

Fiolka o pojemności 100 ml zawiera 200 mg chlorowodorku epirubicyny.

Substancja pomocnicza:

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

- fiolka o pojemności 5 ml zawiera 17,7 mg sodu.
- fiolka o pojemności 25 ml zawiera 88,5 mg sodu.
- fiolka o pojemności 50 ml zawiera 177,0 mg sodu.
- fiolka o pojemności 100 ml zawiera 354,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Czerwony roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- raka piersi,
- raka żołądka.

Korzystne działanie epirubicyny podawanej dopęcherzowo stwierdzono w leczeniu:

- brodawkowego raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego,
- raka *in situ* pęcherza moczowego,
- oraz w profilaktyce nawrotów powierzchniowych postaci raka pęcherza moczowego po resekcji przecewkowej.

U pacjentów, u których przeciwwskazane, bądź niewskazane jest stosowanie żywej atenuowanej szczepionki BCG, przed podaniem dopęcherzowym produktu leczniczego należy ustalić pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

Epirubicin Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji może być stosowany w leczeniu skojarzonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epirubicyna przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego lub dopęcherzowego.

Podanie dożylnie:

Zaleca się podawanie produktu leczniczego przez cewnik podczas bieżącej infuzji dożylniej soli fizjologicznej po sprawdzeniu, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Ta metoda minimalizuje ryzyko wynaczynienia produktu leczniczego i zapewnia, że żyła jest przepłukana solą fizjologiczną po podaniu produktu leczniczego. Wynaczynienie epirubicyny poza żyłę podczas wstrzyknięcia może spowodować ciężkie uszkodzenia tkanek, a nawet martwicę. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego. Wstrzyknięcie do małych naczyń lub wielokrotne wstrzyknięcia do tej samej żyły mogą spowodować stwardnienie żyły.

Standardowe dawki:

W przypadku stosowania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60 do 90 mg/m² powierzchni ciała. Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez 3 do 5 minut. Dawkę należy powtarzać co 21 dni, w zależności od parametrów hematologicznych oraz czynności szpiku kostnego pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy toksyczności, w tym ciężka neutropenia i (lub) gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość (które mogą utrzymywać się do 21. dnia), mogą być wymagane modyfikacja dawki lub opóźnienie podania kolejnej dawki.

Duże dawki:

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

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

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym stadium raka piersi i zajętymi węzłami chłonnymi zaleca się dożylnie podawanie epirubicyny w dawkach 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 skojarzeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem podawanymi dożylnie oraz tamoksyfenem podawanym doustnie.

U pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego spowodowanym wcześniejszą chemioterapią lub radioterapią, wiekiem lub nowotworowym naciekiem szpiku kostnego zaleca się podawanie mniejszych dawek (60 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. w leczeniu standardowym i 105 mg/m² pc. do 120 mg/m² pc. w leczeniu dużymi dawkami). Całkowitą dawkę przewidzianą na cykl leczenia można podzielić na 2-3 kolejne dni.

Poniżej wymienione dawki epirubicyny są zwykle stosowane w monoterapii i terapii skojarzonej różnych nowotworów:

Wskazanie	Dawka epirubicyny (mg/m ² pc.) ^a	
	Monoterapia	Terapia skojarzona
Rak żołądka ^a	60–90	50
Rak pęcherza moczowego	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.	

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

Terapia skojarzona

W przypadku stosowania epirubicyny w połączeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Zwykle stosowane dawki wymienione są w powyższej tabeli.

Zaburzenia czynności wątroby

Główną drogą wydalania epirubicyny są wątroba i drogi żółciowe.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zmniejszyć dawkę w zależności od stężenia bilirubiny w surowicy krwi zgodnie z następującym schematem:

Stężenie bilirubiny w surowicy	AspAT (aminotransferaza asparaginianowa)	Zmniejszenie dawki o:
1,4 do 3 mg/100 ml	2 do 4 razy większa od górnej granicy normy	50%
> 3 mg/100 ml	> 4 razy większa od górnej granicy normy	75%

Zaburzenia czynności nerek

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki, ponieważ tylko ograniczona ilość epirubicyny jest wydalana tą drogą. Może jednak zachodzić konieczność dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w osoczu > 5 mg/dl.

Podanie dopęcherzowe:

Epirubicynę można podawać do pęcherza moczowego w leczeniu powierzchownej postaci raka pęcherza moczowego oraz raka *in-situ*. Epirubicyny nie należy podawać w ten sposób w leczeniu nowotworów inwazyjnych, które przeniknęły ścianę pęcherza moczowego. W takich przypadkach właściwsze jest leczenie ogólnoustrojowe lub operacyjne. Udowodniono również skuteczność stosowania epirubicyny dopęcherzowo w profilaktyce nawrotów po zabiegu przezcewkowej resekcji nowotworów powierzchownych pęcherza moczowego.

W leczeniu powierzchownej postaci raka pęcherza moczowego zaleca się następujący schemat dawkowania, przedstawiony w poniższej tabeli rozcieńczeń:

Jeden wlew o stężeniu 50 mg/50 ml na tydzień (rozcieńczony w soli fizjologicznej lub wodzie do wstrzykiwań) przez 8 kolejnych tygodni. W przypadku wystąpienia toksyczności miejscowej: zaleca się zmniejszenie dawki do 30 mg/50 ml.

W leczeniu raka *in-situ*: w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta dawkę można zwiększyć do 80 mg/50 ml.

Zapobiegawczo: jeden wlew o stężeniu 50 mg/50 ml na tydzień przez 4 kolejne tygodnie, a następnie jeden wlew w tej samej dawce raz w miesiącu, przez 11 kolejnych miesięcy.

TABELA ROZCIEŃCZEŃ ROZTWORÓW DO WLEWÓW DOPEŁCZOWYCH

Wymagana dawka epirubicyny	Objętość epirubicyny 2 mg/ml roztworu do wstrzykiwań	Objętość rozcieńczalnika - jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% jałowego roztworu chlorku sodu	Całkowita objętość wlewu 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 powinien być utrzymany w pęcherzu moczowym przez 1-2 godziny. Aby uniknąć rozcieńczenia roztworu przez mocz, należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował żadnych

płynów przez 12 godzin przed wlewem. W trakcie wlewu pacjent powinien okresowo zmieniać pozycję ciała. Pacjenta należy poinformować, że po zakończeniu wlewu powinien oddać moc.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na epirubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, również na inne antracykliny lub antracenediony.
- Laktacja.

Dożylna podanie jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego,
- z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby,
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego (niewydolność serca 4-ego stopnia, ostry zawał mięśnia sercowego lub przebyty zawał mięśnia sercowego wskutek którego doszło do niewydolności serca 3. lub 4. stopnia, ostre zapalenie mięśnia sercowego),
- ze świeżym zawałem serca,
- z ciężką arytmia,
- po przebytym leczeniu maksymalnymi, skumulowanymi dawkami epirubicyny i (lub) innymi antracyklinami lub antracenedionami (patrz punkt 4.4),
- z ostrymi zakażeniami ogólnymi,
- niestabilną dławicą piersiową,
- z kardiomiopatią.

Dopęcherzowe podanie jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z zakażeniem układu moczowego,
- z zapaleniem pęcherza moczowego,
- z krwimoczem,
- z nowotworami inwazyjnymi przenikającymi ścianę pęcherza moczowego,
- u których pojawiły się trudności z cewnikowaniem,
- u których w pęcherzu zalega duża objętość moczu,
- z obkurczonym pęcherzem moczowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne zasady - epirubicynę należy podawać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanych lekarzy, posiadających doświadczenie w stosowaniu cytotoksycznych produktów leczniczych.

Epirubicyny nie wolno podawać podskórnie lub domięśniowo.

Leczenie początkowe wymaga starannego monitorowania podstawowych parametrów laboratoryjnych i czynności serca.

Jeśli epirubicyna jest podawana w postaci ciągłej infuzji, to powinno się to odbywać poprzez cewnik w żyłę centralnej.

Leczenie epirubicyną można rozpocząć po ustąpieniu objawów ostrej toksyczności związanych z wcześniej zastosowanym leczeniem cytotoksycznym, takich jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość oraz uogólnione zakażenie.

Stosowanie dużych dawek epirubicyny (np. ≥ 90 mg/m² pc. co 3-4 tygodnie) prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych podobnych do obserwowanych po podaniu dawek standardowych (< 90 mg/m² pc. co 3-4 tygodnie), nasilenie neutropenii i zapalenie błon śluzowych (w tym jamy ustnej) może jednak być większe. Leczenie epirubicyną w dużych dawkach wymaga zwrócenia szczególnej uwagi na możliwe powikłania, zwłaszcza ciężką mielosupresję.

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

Obejmują one utrzymujące się obniżenie amplitudy zespołu QRS, wydłużenie poza granice normy przerwy skurczowej (PEP/LVEF) oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Wczesne, kliniczne zdiagnozowanie niewydolności serca wywołanej przez środki cytostatyczne wydaje się być niezbędne do efektywnego leczenia glikozydami naparstnicy, moczopędnymi produktami leczniczymi, produktami leczniczymi rozszerzającymi naczynia obwodowe, dietą o małej zawartości sodu i odpowiednim odpoczynkiem w łóżku. Monitorowanie czynności serca u pacjentów przyjmujących epirubicynę jest szczególnie istotne i dlatego zaleca się ocenę czynności serca technikami nieinwazyjnymi.

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, jak również bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy oraz blok odnóg pęczka Hisa. Działania te zwykle nie wiążą się z późniejszym rozwojem opóźnionej kardiotoxyczności, rzadko mają znaczenie klinicznie i na ogół nie wymagają 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. Opisywano również powikłania występujące kilka miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki obwodowe, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny i stanowi działanie toksyczne produktu leczniczego ograniczające maksymalną dawkę skumulowaną.

Ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca zwiększa się szybko wraz ze zwiększeniem całkowitej dawki skumulowanej epirubicyny powyżej 900 mg/m² pc, lub mniejszą skumulowaną dawką u pacjentów po naświetleniu okolicy śródpiersia; w przypadku zastosowania dawki większej niż ta dawka skumulowana należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 5.1).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca należy ocenić jego czynność przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną i monitorować przez cały czas leczenia. Ryzyko to można zmniejszyć poprzez regularne monitorowanie czynności serca (ocena LVEF) w czasie leczenia i niezwłoczne przerwanie leczenia po stwierdzeniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Do odpowiednich metod ilościowych powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) należy angiografia bramkowa z zastosowaniem radionuklidu (MUGA) oraz echokardiografia (ECHO). Zalecana jest wyjściowa ocena czynności serca z badaniem EKG lub badaniem MUGA lub ECHO, szczególnie w przypadku 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.

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

Ustalając maksymalną skumulowaną dawkę epirubicyny, należy wziąć pod uwagę wszystkie jednocześnie stosowane produkty lecznicze o potencjalnie kardiotoxycznym działaniu. W trakcie stosowania zarówno standardowych jak i dużych dawek epirubicyny, można przekroczyć skumulowaną dawkę 900 do 1000 mg/m² pc. jedynie z zachowaniem największej ostrożności. W trakcie stosowania większych dawek, ryzyko nieodwracalnej zastoinowej niewydolności serca znacząco zwiększa się.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności poantracyklinowej są: aktywne lub uśpione choroby układu krążenia, wcześniejsza lub równoczesna radioterapia okolic śródpiersia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami oraz równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zaburzających czynność skurczową serca lub produktów leczniczych o działaniu kardiotoxycznym (np. trastuzumab) (patrz punkt 4.5).

Czynność serca musi być szczególnie ściśle monitorowana u pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka. U pacjentów w podeszłym wieku, dzieci i pacjentów z chorobami serca w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności. Kardiotoxyczność w następstwie stosowania epirubicyny może pojawić się po zastosowaniu mniejszych dawek skumulowanych, niezależnie od obecności czynników ryzyka.

Prawdopodobnie toksyczność epirubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów jest addytywna.

Toksyczność hematologiczna - podobnie jak inne cytotoxyczne produkty lecznicze, epirubicyna może spowodować supresję szpiku kostnego. Przed każdym cyklem leczenia epirubicyną i w trakcie jego trwania należy wykonać badania hematologiczne, w tym profil białych krwinek (WBC). Zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działania toksyczne tego produktu leczniczego. Leukopenia i neutropenia są na ogół cięższe przy stosowaniu schematów z dużymi dawkami produktu leczniczego. Leukopenia i neutropenia zazwyczaj są maksymalnie nasilone od 10. do 14. dnia po podaniu produktu leczniczego; działanie to jest zwykle przemijające, a liczba WBC/ neutrofilów wraca w większości przypadków do wartości prawidłowych około 21 dnia. Może również wystąpić trombocytopenia lub niedokrwistość. Klinicznymi następstwami ciężkiej supresji szpiku kostnego mogą być: gorączka, zakażenie, posocznica/ sepsa, wstrząs septyczny, krwawienie, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka - u pacjentów leczonych antracyklinami, w tym epirubicyną, opisywano wtórna białaczkę, z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej u pacjentów, u których te produkty lecznicze podaje się w skojarzeniu z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA, w skojarzeniu z radioterapią, u pacjentów wcześniej intensywnie leczonych cytotoxycznymi produktami leczniczymi oraz gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać od 1 roku do 3 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego - epirubicyna jest substancją wywołującą wymioty. Zwykle wkrótce po podaniu produktu leczniczego występuje zapalenie błon śluzowych (w tym jamy ustnej), które w ciężkich postaciach po kilku dniach może przejść w owrzodzenia błon śluzowych. U większości pacjentów to działanie niepożądane ustępuje po 3 tygodniu leczenia.

Czynność wątroby - główną drogą wydalania epirubicyny są wątroba i układ żółciowy. Przed rozpoczęciem leczenia epirubicyną i w jego trakcie należy ocenić stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT w osoczu. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub zwiększoną aktywnością AspAT klirens produktu leczniczego może być zmniejszony, a jego ogólne działanie toksyczne bardziej nasilone. U takich pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować epirubicyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek - przed rozpoczęciem leczenia i w czasie jego trwania należy ocenić stężenie kreatyniny w osoczu. U pacjentów, u których stężenie kreatyniny wynosi > 5 mg/dl, konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Działanie w miejscu wstrzyknięcia - w następstwie wstrzyknięcia produktu leczniczego do małego naczynia lub powtarzania wstrzyknięć do tej samej żyły może dojść do stwardnienia ścian żyły. Przestrzeganie zalecanych procedur podawania produktu leczniczego może zmniejszyć ryzyko zapalenia żył i (lub) zakrzepowego zapalenia żył w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

Wynaczynienie - wydostanie się epirubicyny poza żyłę podczas wstrzykiwania może spowodować miejscowy ból, ciężkie uszkodzenie tkanek (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki

podskórnej) oraz martwicę. W przypadku wystąpienia przedmiotowych, bądź podmiotowych objawów wynaczynienia podczas dożylnego podawania epirubicyny należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu leczniczego. Występujący ból można złagodzić poprzez ochłodzenie powierzchni podawania i utrzymywanie go w stanie schłodzenia przez 24 godziny. Ponieważ martwica może wystąpić po kilku tygodniach od wynaczynienia pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarza. W przypadku wystąpienia martwicy należy się skonsultować z chirurgiem plastycznym w celu usunięcia martwej tkanki.

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

Zespół lizy guza - epirubicyna może powodować hiperurykemię w wyniku nasilenia katabolizmu puryn towarzyszącego szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych w wyniku działania produktu leczniczego (zespół lizy guza). Po leczeniu wstępnym należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. W celu ograniczenia potencjalnych powikłań zespołu lizy guza należy nawadniać pacjenta, alkalizować mocz i zapobiegać hiperurykემii poprzez podawanie allopurinolu.

Działanie immunosupresyjne/ zwiększona podatność na infekcje - podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom ze zmniejszoną przez chemioterapeutyki, w tym epirubicynę, odpornością może spowodować wystąpienie ciężkich lub prowadzących do zgonu zakażeń (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia układu rozrodczego - epirubicyna może mieć działanie genotoksyczne. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety, leczeni epirubicyną, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie terapii. Pacjenci planujący potomstwo po zakończeniu leczenia powinni zasięgnąć konsultacji genetycznej (w razie potrzeby i dostępności).

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 pęcherza moczowego, martwicę ściany pęcherza moczowego) oraz skurcz pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (np. zwężenie cewki moczowej z powodu dużych guzów pęcherza).

Podanie dotętnicze - dotętnicze podanie epirubicyny (przezcewnikowa embolizacja tętnicy w miejscowej lub obszarowej terapii pierwotnego lub przerzutowego nowotworu wątroby) może powodować (oprócz toksyczności ogólnej jakościowo podobnej do obserwowanej po podaniu dożylnym epirubicyny) miejscowe lub obszarowe zaburzenia obejmujące wrzody żołądka i dwunastnicy (prawdopodobnie na skutek refluksu produktu leczniczego do tętnicy żołądkowej) oraz zwężenie dróg żółciowych występujące z powodu polekowego pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Ta droga podania może doprowadzić do szerokiej martwicy tkanek, które uległy perfuzji.

1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 3,5 mg sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Epirubicyna jest zwykle stosowana w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi. W związku z tym mogą wystąpić objawy toksyczności addytywnej, zwłaszcza toksycznego działania na szpik kostny/ układ krwiotwórczy oraz układ pokarmowy (patrz punkt 4.4). Stosowanie epirubicyny w leczeniu skojarzonym z innymi potencjalnie kardiotoksycznymi

produktami leczniczymi, jak również jednocześnie stosowanie innych kardioaktywnych produktów leczniczych (np. blokerów kanału wapniowego), wymaga monitorowania czynności serca przez cały czas leczenia.

Epirubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Zmiany w funkcjonowaniu wątroby wywołane przez jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą wpływać na metabolizm, farmakokinetykę, skuteczność i (lub) toksyczność epirubicyny (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Antracyklin, w tym epirubicyny, nie należy podawać w połączeniu z innymi kardiotoksycznymi produktami leczniczymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana. Pacjenci otrzymujący antracykliny po zakończeniu leczenia z innymi kardiotoksycznymi produktami leczniczymi, zwłaszcza tymi z długim okresem półtrwania takimi jak trastuzumab, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Okres półtrwania trastuzumabu wynosi około 28,5 dnia. Trastuzumab może się zatem utrzymywać w krwiobiegu do 24 tygodni od podania. Z tego względu należy unikać terapii opartej na antracyklinach do 24 tygodni po zakończeniu leczenia trastuzumabem, jeżeli jest to możliwe. W przypadku konieczności podawania antracyklin przed upływem tego czasu zalecane jest monitorowanie czynności serca pacjenta.

Należy unikać szczepienia żywą szczepionką pacjentów otrzymujących epirubicynę. Pacjentom mogą być podawane szczepionki inaktywowane (zabite), jednak odpowiedź na nie może być zmniejszona.

Produkty lecznicze, które zwiększają aktywność enzymów cytochromu P-450 (takie jak ryfampicyna, barbiturany) mogą zwiększyć metabolizm epirubicyny, co spowoduje zmniejszenie jej skuteczności.

Cymetydyna w dawce 400 mg dwa razy na dobę, 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.

Należy przerwać stosowanie cymetydyny w trakcie leczenia epirubicyną.

Paklitaksel podawany przed epirubicyną może powodować zwiększenie stężenia niezmięnionej epirubicyny i jej metabolitów w surowicy, choć metabolity te nie są ani toksyczne, ani aktywne. W trakcie jednego z badań zaobserwowano zwiększoną toksyczność hematologiczną, gdy paklitaksel podawany był przed epirubicyną w porównaniu z podaniem po epirubicynie. Równoczesne podawanie paklitakselu lub docetakselu nie wpływało na farmakokinetykę epirubicyny w przypadku podawania epirubicyny przed taksanem.

Połączenie epirubicyny i paklitakselu może być stosowane w przypadku zachowania odstępu czasowego w infuzji obu produktów leczniczych. Pomiędzy infuzją epirubicyny i paklitakselu należy zachować 24-godzinna przerwę.

Dekswerapamil może wpływać na farmakokinetykę epirubicyny i ewentualnie zwiększać jej działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

Wcześniejsze podawanie dużych dawek (900 mg/m² pc. i 1200 mg/m² pc.) deksrazoksanu może zwiększać klirens układowy epirubicyny oraz powodować zmniejszenie AUC.

W jednym z badań wykazano, że docetaksel podawany natychmiast po epirubicynie może zwiększać stężenie jej metabolitów.

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

Jednoczesne podanie interferonu α -2b może powodować zarówno zmniejszenie końcowego okresu półtrwania jak i całkowitego klirensu epirubicyny.

Należy brać pod uwagę możliwość znacznego zaburzenia hemopoezy w przypadku (wcześniejszego) leczenia produktami leczniczymi wpływającymi na czynność szpiku kostnego (tj. cytostatycznych produktów leczniczych, sulfonamidu, chloramfenikolu, difenylohydantoiny, pochodnych amidopirydyny, produktów leczniczych przeciwko rethrowirusom).

Kardiotoksyczność epirubicyny zwiększa się podczas stosowania określonej radioterapii, a także przez wcześniejsze lub skojarzone stosowanie innych pochodnych antracykliny (np. mitomycyna – C, dakarbazyna, daktynomycyna i prawdopodobnie cyklofosfamid) lub innych kardiotoksycznych produktów leczniczych (np. 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, cisplatyna, taksany). Epirubicyna może zwiększyć efekt naświetlania okolicy śródpiersia.

Jeśli epirubicyna stosowana jest w skojarzeniu z produktami leczniczymi mogącymi powodować niewydolność serca, takimi jak blokery kanału wapniowego, należy monitorować czynność serca przez cały okres leczenia.

Skojarzone stosowanie z cyklosporyną może spowodować nadmierną immunosupresję.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

(patrz punkt 5.3)

Zaburzenie płodności

Epirubicyna może powodować uszkodzenie chromosomów w ludzkich plemnikach. Mężczyźni leczeni epirubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. W razie potrzeby i dostępności, pacjenci powinni zasięgnąć porady w sprawie pobrania i zmagazynowania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej leczeniem. Mężczyźni leczeni epirubicyną nie powinni podejmować prób spółdzenia dziecka w czasie trwania terapii i do 6 miesięcy po jej zakończeniu.

Epirubicyna może spowodować brak miesiączki lub przedwczesną menopauzę u kobiet przed okresem menopauzy.

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania epirubicyny. Mężczyźni i kobiety muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Dane doświadczalne z badań na zwierzętach wskazują, że epirubicyna podana kobiecie w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Jeżeli epirubicyna jest stosowana podczas ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Cytostatyczne produkty lecznicze powinny być podawane tylko w uzasadnionych wskazaniach, kiedy potencjalna korzyść dla matki przeważa nad możliwymi działaniami niepożądanymi mającymi wpływ na rozrodczość.

Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży. Epirubicyna powinna być stosowana podczas ciąży tylko wówczas, gdy ewentualna korzyść przeważa nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epirubicyna jest wydzielana do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym inne antracykliny, wydzielają się 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 leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ epirubicyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn nie został zbadany. Epirubicyna może powodować nudności i wymiotów, które mogą tymczasowo prowadzić do zaburzenia zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszono następujące działania niepożądane mające związek z leczeniem epirubicyną. Działania niepożądane przedstawiono z uwzględnieniem następującej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$),
 często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
 niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
 rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
 bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

U więcej niż 10% pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: mielosupresja, objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, brak apetytu, łysienie, zakażenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia.
	Częstość nieznana	Wstrząs septyczny, sepsa, zapalenie płuc.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Ostra białaczka limfatyczna, wtórna białaczka szpikowa.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku (leukopenia, granulocytopenia i neutropenia, niedokrwistość i gorączka neutropeniczna).
	Niezbyt często	Trombocytopenia.
	Częstość nieznana	Krwotoki i niedotlenienie tkanek (wynikające z zahamowania czynności szpiku).
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Anafilaksja (reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne z lub bez wstrząsu, w tym wysypka skórna, świąd, gorączka i dreszcze), reakcje alergiczne po podaniu dopęcherzowym.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Brak apetytu, odwodnienie.
	Rzadko	Hiperurykemia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Zawroty głowy.
	Nieznana	Neuropatia obwodowa (po zastosowaniu dużych dawek), ból głowy.
Zaburzenia widzenia	Częstość nieznana	Zapalenie spojówek, zapalenie rogówki.
Zaburzenia serca	Rzadko	Zastoinowa niewydolność serca (duszność, obrzęki, powiększenie

		wątroby, wodobrzusze, obrzęk płuc, płyn w opłucnej, cwałowy rytm serca), kardiotoksyczność (zmiany w zapisie EKG, arytmia, 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, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym zator tętnicy płucnej).
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błon śluzowych, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej wymioty, biegunka, nudności, które mogą spowodować utratę apetytu i bóle brzucha.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie.
	Rzadko	Pokrzywka, świąd, zaczerwienienie wzdłuż żyły, do której podaje się produkt leczniczy.
	Częstość nieznana	Toksyczność miejscowa, wysypka, swędzenie, zmiany skórne, rumień, zaczerwienienie, przebarwienia skóry i paznokci, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość na napromieniowanie skóry (reakcja po radioterapii).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Czerwone zabarwienie moczu przez 1 do 2 dni po podaniu produktu leczniczego.
	Częstość 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, hipertermia złośliwa .
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zmiany aktywności aminotransferaz.
	Częstość nieznana	Bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Po podaniu dopecherzowym obserwowano zapalenie pęcherza moczowego na tle chemicznym, w niektórych przypadkach krwotoczne (patrz punkt 4.4).

Podanie dopecherzowe

Ponieważ tylko niewielka ilość substancji czynnej jest wchłaniana do krwiobiegu po dopecherzowym podaniu produktu leczniczego, występowanie ciężkich ogólnoustrojowych działań niepożądanych, jak również reakcji alergicznych jest rzadkie. Często zgłaszane są miejscowe reakcje jak uczucie pieczenia i częstomocz (pollakisuria). Okazjonalnie zgłaszano wystąpienie zapalenia pęcherza na tle bakteryjnym lub chemicznym (patrz punkt 4.4). Wymienione działania niepożądane są w większości przypadków odwracalne.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie epirubicyny prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego (objawiającego się głównie leukopenią i trombocytopenią), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (głównie zapalenia błony śluzowej) i ostrych powikłań kardiologicznych. Podczas podawania antracyklin obserwowano występowanie utajonej niewydolności serca w przeciągu kilku miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjenci powinni być uważnie monitorowani. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca pacjenci powinni być leczeni zgodnie z konwencjonalnymi wytycznymi.

Leczenie:

Objawowe. Epirubicyna nie może być usuwana drogą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antracykliny i substancje pochodne, 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 działanie epirubicyny w szerokim spektrum nowotworów eksperymentalnych, w tym białaczkach L1210 i P388, w mięsakiach SA180 (formy lite i wysiękowe), w czerniaku B16, w raku sutka, w raku płuc Lewisa i w guzach okrężnicy 38. Wykazano także działanie produktu leczniczego na ludzkie guzy przeszczepione myszom atymicznym (czerniak, rak sutka, płuc, prostaty i jajnika).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek, po podaniu dożylnym dawki wynoszącej 60-150 mg/m² produktu leczniczego, następuje trójfazowa eliminacja produktu leczniczego z surowicy, 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. 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 produktu leczniczego 13-OH pochodnej (epirubicynol) są zawsze mniejsze niż produktu leczniczego i wykazują przebieg prawie równoległy.

Epirubicyna jest wydalana głównie przez wątrobę, duże wartości klirensu osocza (0,9 l/min) wskazują, że powolne wydalanie produktu leczniczego jest spowodowane w dużym stopniu dystrybucją produktu leczniczego do tkanek. Około 9 do 10% podawanej dawki jest wydalana z moczem w ciągu 48 godzin.

Wydzielanie do żółci uważane jest za główną drogę eliminacji produktu leczniczego, w ciągu 72 godzin w żółci wykrywa się około 40% podanej dawki.

Produkt leczniczy nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Narządami docelowymi u szczurów, królików i psów po wielokrotnym podaniu epirubicyny był układ krwiotwórczy, przewód pokarmowy, nerki, wątroba i narządy rozrodcze. U badanych gatunków epirubicyna wykazywała również działanie kardiotoksyczne.

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

Epirubicyna działa embriotoksycznie u szczurów. Nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów lub królików, jednak tak jak w przypadku innych antracyklin i cytotoksycznych produktów leczniczych, epirubicynę należy uważać za produkt leczniczy o potencjalnym działaniu teratogennym.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny, do dostosowania pH
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać długotrwałego kontaktu produktu leczniczego z roztworami o zasadowym pH z uwagi na hydrolizę produktu leczniczego.

Epirubicyny nie należy mieszać z heparyną z powodu niezgodności chemicznej, która może prowadzić do precypitacji, gdy produkty lecznicze są w odpowiednich proporcjach.

Epirubicyna może być stosowana w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jednakże nie zaleca się mieszania produktu leczniczego Epirubicin Kabi z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte opakowanie: 18 miesięcy.

Epirubicin Kabi roztwór do wstrzykiwań lub infuzji nie zawiera środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Po użyciu należy usunąć wszystkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po pierwszym przekłuciu gumowego korka. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, wówczas odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu leczniczego ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie roztworu do wstrzykiwań w lodówce może powodować przejście produktu leczniczego w postać żelu. Żel powraca do postaci lekko kleistej, a następnie do postaci roztworu po 2 do maksymalnie 4 godzinach w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przejrzysta, bezbarwna fiolka o pojemności 5 ml, 25 ml, 50 ml i 100 ml ze szkła odlewane (typu I) z korkiem z gumy chlorobutylowej pokrytej fluoropolimerem, aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką.

Wielkości opakowań:

fiolka o pojemności 5 ml,
fiolka o pojemności 25 ml,
fiolka o pojemności 50 ml,
fiolka o pojemności 100 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podanie dożylnie. Epirubicin Kabi należy podawać przez cewnik w formie ciągłego wlewu dożylnego (0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy). Aby ograniczyć ryzyko skrzepów lub wynaczynienia zazwyczaj czas wlewu mieści się w przedziale 3 do 20 minut w zależności od dawki i objętości wlewu. Wklucie bezpośrednie nie jest zalecane z powodu ryzyka wynaczynienia, które może wystąpić nawet gdy odpowiednia ilość krwi zostanie wyssana przez igłę (patrz: Ostrzeżenia i środki ostrożności).

Niezużyty roztwór należy usunąć.

Podanie dopęcherzowe. Epirubicin Kabi należy podać przez cewnik i utrzymywać w pęcherzu przez 1 godzinę. W trakcie podawania wlewu pacjent powinien okresowo zmieniać pozycję ciała, aby zapewnić jak najbardziej rozległy kontakt błony śluzowej pęcherza moczowego z roztworem. Aby uniknąć niepotrzebnego rozcieńczenia roztworu przez mocz, należy poinformować pacjenta, aby nie spożywał żadnych płynów przez 12 godzin przed wlewem. Po zakończeniu czasu przeznaczonego na wlew pacjent powinien oddać mocz.

Środki ostrożności: Ze względu na toksyczne właściwości substancji czynnej należy przestrzegać następujących zasad bezpieczeństwa:

Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu roztworu produktu leczniczego.

- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas rekonstytucji powinien być ubrany w ubranie ochronne, w tym: okulary, fartuch, rękawiczki oraz maseczkę jednorazowego użytku.
- Rekonstytucja produktu leczniczego powinna odbywać się w wyznaczonym obszarze (najlepiej wyposażonym w system laminarnego przepływu powietrza), powierzchnia robocza powinna być chroniona jednorazowym papierem absorpcyjnym ze spodnią warstwą plastikową.
- Wszystkie przedmioty użyte w trakcie rekonstytucji, do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do odpadów wysokiego ryzyka do spalania w wysokich temperaturach.
- Rozlany produkt leczniczy należy najpierw zalać rozcieńczonym roztworem podchlorynu sodu (zawierającym 1% chloru), najlepiej przez nasączenie, a następnie zmyć wodą.
- Należy usunąć wszystkie materiały użyte do czyszczenia w sposób opisany powyżej.
- W przypadku kontaktu produktu leczniczego ze skórą, należy starannie umyć ją wodą z mydłem lub roztworem wodorowęglanu sodu. Nie należy szorować skóry szczotką.
- W przypadku kontaktu produktu leczniczego z oczami, należy przepłukiwać oczy przez co najmniej 15 minut dużą ilością wody przy szeroko rozwartych powiekach. Należy zasięgnąć porady lekarskiej.
- Należy zawsze umyć ręce po zdjęciu rękawiczek.

Usuwanie

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road
Bordon, Hampshire GU35 0NF
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16728

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

28.04.2010

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

21.01.2012