

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epirubicină Teva 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 2 mg clorhidrat de epirubicină.

Un flacon a 5 ml Epirubicină Teva 2 mg/ml, soluție injectabilă/perfuzabilă conține clorhidrat de epirubicină 10 mg, echivalent cu epirubicină 9,35 mg.

Un flacon a 10 ml Epirubicină Teva 2 mg/ml, soluție injectabilă/perfuzabilă conține clorhidrat de epirubicină 20 mg, echivalent cu epirubicină 18,7 mg.

Un flacon a 25 ml Epirubicină Teva 2 mg/ml, soluție injectabilă/perfuzabilă conține clorhidrat de epirubicină 50 mg, echivalent cu epirubicină 46,75 mg.

Un flacon a 50 ml Epirubicină Teva 2 mg/ml, soluție injectabilă/perfuzabilă conține clorhidrat de epirubicină 100 mg, echivalent cu epirubicină 93,5 mg.

Un flacon a 100 ml Epirubicină Teva 2 mg/ml, soluție injectabilă/perfuzabilă conține clorhidrat de epirubicină 200 mg, echivalent cu epirubicină 187 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Flacon a 10 ml

Fiecare flacon conține sodiu 35,42 mg.

Flacon a 25 ml

Fiecare flacon conține sodiu 88,55 mg.

Flacon a 50 ml

Fiecare flacon conține sodiu 177,10 mg.

Flacon a 100ml

Fiecare flacon conține sodiu 354,21 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, de culoare roșie, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epirubicină Teva 2 mg/ml este indicat în tratamentul următoarelor afecțiuni:

- carcinom al glandei mamare,

- carcinom ovarian în stadii avansate,
- cancer gastric,
- cancer bronho-pulmonar microcelular.

În administrare intravezicală, epirubicina este utilizată în tratamentul:

- Carcinomului de vezică urinară tranzițional cu celule papilare
- Carcinomului de vezică urinară *in situ*
- Profilaxia recurențelor după rezecție transuretrală

4.2 Doze și mod de administrare

Clorhidratul de epirubicină se administrează numai pe cale intravenoasă sau intravezicală. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la copii.

Administrarea intravenoasă

Se recomandă injectarea clorhidratului de epirubicină prin cateterul unei perfuzii intravenoase de soluție salină după ce se verifică plasarea corespunzătoare a acului în venă. Se recomandă prudență pentru a evita extravazarea. În caz de extravazare, administrarea trebuie întreruptă imediat.

Regimuri cu doză standard

Când clorhidratul de epirubicină este administrat în monoterapie, doza recomandată la adulți este de 60- 90 mg/m² suprafață corporală. Clorhidratul de epirubicină trebuie injectat intravenos pe parcursul a 3-5 minute. Doza trebuie repetată la un interval de 21 de zile, în funcție de statusul hematomedular al pacientului. Dacă apar semne de toxicitate, incluzând neutropenia/ febra neutropenică și trombocitopenia (care ar putea persista și în ziua 21), se recomandă modificarea dozei sau amânarea dozei următoare.

Regimuri cu doză mare

Clorhidratul de epirubicină ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului pulmonar în doză mare trebuie administrat conform următoarei scheme:

- cancer pulmonar cu celule mici (anterior netratat): 120 mg/m² în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni.
- cancer pulmonar fără celule mici (scuamos, celule mari și adenocarcinom anterior netratat): 135 mg/m² în ziua 1 sau 45 mg/m² în zilele 1, 2 și 3 la fiecare 3 săptămâni.

Pentru tratamentul cu doză mare, clorhidratul de epirubicină poate fi administrat în bolus intravenos în decurs de 3-5 minute sau în perfuzie cu o durată de până la 30 de minute.

Carcinom mamar

În tratamentul adjuvant al cancerului mamar incipient, la pacienții cu noduli limfatici prezenți se recomandă doze intravenoase de clorhidrat de epirubicină începând de la 100 mg/m² (ca doză unică în ziua 1) până la 120 mg/m² (în două doze separate în zilele 1 și 8), la intervale de 3-4 săptămâni, în asociere cu ciclofosamidă și 5-fluorouracil intravenos și tamoxifen administrat oral.

Se recomandă o doză mai mică (60-75 mg/m² pentru tratamentul obișnuit și 105-120 mg/m² pentru tratamentul cu doză mare) sau amânarea următoarei doze la pacienții cu funcție redusă a măduvei osoase datorată chimioterapiei sau radioterapiei anterioare, vârstei sau infiltrării neoplazice a măduvei osoase. Doza completă pe ciclu poate fi administrată de-a lungul a 2-3 zile consecutive.

În mod obișnuit se administrează următoarele doze de clorhidrat de epirubicină în monoterapie și în terapie asociată pentru diferite tumori:

Tipul de cancer indicat	Doză de clorhidrat de epirubicină (mg/m ²)*	
	Monoterapie	Terapie asociată
Cancer ovarian	60 - 90	50-100
Cancer gastric	60 - 90	50
Cancer pulmonar cu celule mici	120	120
Cancer pulmonar fără celule mici	135 sau 145	

Cancer colonorectal	60 - 90	20-50
Leucemie	60 - 90	45
Mielom multiplu	60 - 90	20, sau 60-90
Limfom Hodgkin	60 - 90	25-50
Limfom non-Hodgkin	60 - 90	60-90 sau mai puțin, cum este necesar
Cancer de vezică urinară	50 mg/50 ml sau 80 mg/50 ml (carcinom in situ) Profilaxie: 50 mg/50 ml săptămânal timp de 4 săptămâni, apoi lunar timp de 11 luni	

* Dozele administrate în general în ziua 1 sau ziua 1, 2 și 3 la intervale de 21 de zile

Terapie asociată

Dacă clorhidratul de epirubicină este utilizat în asociere cu alte medicamente citotoxice, dozele trebuie reduse în mod corespunzător. Dozele uzuale sunt prezentate în tabelul de mai sus.

Insuficiență hepatică.

Excreția clorhidratului de epirubicină are loc în primul rând prin intermediul sistemului hepatobiliar. La pacienții cu insuficiență hepatică, doza trebuie redusă în funcție de nivelul transaminazei glutamic oxalacetice (TGOS) după cum urmează.

Transaminaza glutamic oxalacetică serică (TGOS)	Reducerea dozei
2 - 5 ori peste limita superioară a valorilor normale	50%
> 5 ori peste limita valorilor normale	75%

Insuficiență renală.

Insuficiența renală moderată nu reprezintă un motiv pentru reducerea dozei, având în vedere cantitatea redusă de epirubicină care se excretă pe această cale. Totuși, la pacienții cu insuficiență renală severă (creatinina serică > 5 mg/dl), se recomandă reducerea dozei.

Administrarea intravezicală

Clorhidratul de epirubicină poate fi administrat pe cale intravezicală pentru tratamentul carcinomului vezical superficial și carcinomului *in situ*. Acesta nu trebuie administrat pe cale intravezicală pentru tratamentul tumorilor invazive care au penetrat peretele vezical, terapia sistemică sau chirurgicală fiind mai potrivită în aceste situații (vezi pct. 4.3). Clorhidratul de epirubicină a fost de asemenea utilizat intravezical cu succes ca medicament profilactic după rezecția transuretrală a tumorilor superficiale pentru prevenirea recidivei.

Pentru tratamentul tumorilor superficiale ale vezicii urinare se recomandă următoarea schemă de dozaj, utilizând tabelul pentru diluarea soluțiilor de mai jos:

TABEL PENTRU DILUAREA SOLUȚIILOR DE INSTILAȚIE VEZICALĂ

Doză necesară de clorhidrat de epirubicină	Volum de 2 mg/ml soluție injectabilă de clorhidrat de epirubicină	Volumul soluției de solvent steril, apă pentru preparate injectabile sau soluție salină izotonă 0,9%	Volum total al soluției pentru instilație vezicală
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Se recomandă 8 instilații săptămânale a câte 50 mg/50 ml (prin diluare cu soluție salină sau cu apă distilată sterilă). În caz de toxicitate locală doza trebuie redusă la 30 mg /50 ml soluție.

Carcinom in situ: În funcție de toleranța individuală, doza intravezicală poate fi crescută până la 80 mg /50 ml soluție (în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului).

Profilaxia recurențelor : Pacienților li se pot administra 4 instilații săptămânale de câte 50 mg/50 ml, urmate de 11 instilații lunare cu aceeași doză.

Soluția trebuie menținută intravezical timp de 1-2 ore. Pentru a evita diluarea excesivă cu urină, pacientul trebuie instruit să nu consume lichide cu 12 ore înainte de instilație. În timpul instilației pacientul trebuie întors periodic și, de asemenea, trebuie instruit să urineze la sfârșitul perioadei de instilație.

4.3 Contraindicații

Epirubicină Teva este contraindicat în caz de:

- Hipersensibilitate la clorhidrat de epirubicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Hipersensibilitate la alte antraciline sau antracendione,
- Alăptare.

Pentru administrare intravenoasă:

- Mielosupresie persistentă,
- Mielosupresie marcantă indusă de tratamente anterioare cu alte antineoplazice sau de radioterapie,
- Tratamente anterioare cu doze cumulate maxime de epirubicină și/sau alte antraciline și antracendione (vezi pct. 4.4),
- Insuficiență cardiacă severă,
- Infarct miocardic recent,
- Aritmii severe,
- Angină pectorală instabilă,
- Miocardopatie,
- Boală inflamatorie cardiacă acută,
- Infecții sistemice acute,
- Insuficiență hepatică severă.

Pentru administrarea intravezicală:

- Infecții urinare,
- Hematurie,
- Tumori invazive care au penetrat peretele vezical,
- Probleme de cateterizare,
- Inflamația vezicii urinare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Epirubicină Teva trebuie utilizat doar la pacienții aflați sub supravegherea strictă a unui medic specializat în utilizarea de medicamente citotoxice. Trebuie să fie disponibile facilități de diagnostic și tratament pentru desfășurarea terapiei și tratarea complicațiilor posibile în cazul mielosupresiei, în special după tratamentul cu o doză mare de epirubicină.

Înainte de a începe tratamentul cu clorhidrat de epirubicină, pacienții trebuie să nu prezinte manifestări de toxicitate acută (cum sunt stomatita severă, mucozita severă, neutropenia, trombocitopenia și infecțiile generalizate) consecutive unui tratament anterior cu citotoxice.

Deși tratamentul cu doze mari de clorhidrat de epirubicină (de exemplu ≥ 90 mg/m² la 3 - 4 săptămâni) determină reacții adverse asemănătoare în general cu cele apărute la doze standard (<90 mg/m² la 3-4 săptămâni), severitatea neutropeniei și a stomatitei/mucozitei poate fi crescută. Tratamentul cu doze mari de medicament necesită o atenție deosebită, urmărindu-se apariția posibilelor complicații datorate mielosupresiei profunde.

Funcția cardiacă

Cardiotoxicitatea constituie un risc al tratamentului cu antraciline, care se poate manifesta prin efecte imediate (acute) sau tardive (întârziate).

Efecte imediate (acute). Cardiotoxicitatea imediată a clorhidratului de epirubicină se manifestă în principal prin tahicardie sinusală și/sau anomalii ECG precum modificări ST-T nespecifice. Au mai fost raportate tahiaritmii, inclusiv contracții ventriculare premature, tahicardie ventriculară și bradicardie, precum și bloc atrioventricular sau de ramură. Aceste efecte nu sunt de obicei predictive pentru apariția ulterioară a cardiotoxicității tardive, au rareori importanță clinică și în general nu reprezintă motive de întrerupere a tratamentului cu epirubicină.

Efecte tardive (întârziate). Cardiotoxicitatea tardivă apare de obicei târziu în cursul tratamentului cu epirubicină sau în interval de 2-3 luni de la terminarea tratamentului, dar au fost raportate și efecte apărute după mai multe luni sau chiar ani de la terminarea tratamentului. Cardiomiopatia tardivă se manifestă prin reducerea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) și/sau semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă (ICC), precum dispnee, edem pulmonar, edeme, cardio- și hepatomegalie, oligurie, ascită, pleurezie și ritm de galop. ICC care poate pune viața în pericol este cea mai severă formă de cardiomiopatie indusă de antraciline și reprezintă fenomenul de toxicitate care limitează doza cumulată a medicamentului. Insuficiența cardiacă poate să apară la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului cu epirubicină și poate să nu răspundă la tratamentul medical specific.

În stabilirea dozei cumulative maxime de clorhidrat de epirubicină, trebuie luată în considerare orice altă terapie concomitentă cu medicamente potențial cardiotoxice. O doză cumulativă de 900 - 1000 mg/m² trebuie depășită numai cu extremă precauție atât în cazul dozelor uzuale cât și în cazul dozelor mari de clorhidrat de epirubicină. Depășirea acestei valori crește marcat riscul de insuficiență cardiacă congestivă ireversibilă.

Se recomandă efectuarea de ECG înainte și după fiecare ciclu de tratament. Modificările în ECG, precum aplatizarea sau inversarea undei T, supresia segmentului ST sau apariția aritmiilor, sunt de obicei tranzitorii și reversibile, și nu trebuie considerate în mod necesar indicații pentru întreruperea tratamentului.

Funcția cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienții să înceapă tratamentul cu clorhidrat de epirubicină și trebuie monitorizată pe parcursul terapiei, pentru a diminua riscul apariției unei insuficiențe cardiace severe.

Cardiomiopatia indusă de antraciline implică o reducere permanentă a voltajului complexului QRS, o prelungire în afara limitelor normale a intervalului sistolic (PEP/LVET- perioada anterioară ejecției/ timpul de ejecție ventriculară stângă) și o reducere a fracției de ejecție.

Este extrem de importantă monitorizarea cardiacă a pacienților care sunt tratați cu epirubicină și se recomandă evaluarea funcției cardiace prin tehnici neinvazive. Modificările pe electrocardiogramă (ECG) pot indica cardiomiopatia indusă de antraciline, dar ECG-ul nu este o metodă sensibilă sau specifică pentru urmărirea cardiotoxicității induse de antraciline.

Riscul de afectare cardiacă severă poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS pe parcursul tratamentului, oprind administrarea epirubicinei la primul semn de disfuncție. Metoda adecvată pentru evaluarea repetată a funcției cardiace (evaluarea FEVS) este angiografia "multi-gated" cu radionuclizi (MUGA) sau ecocardiografia (ECHO). Se recomandă o evaluare cardiacă inițială prin ECG, însoțită de un examen MUGA sau ECHO, mai ales la pacienții cu factori de risc pentru cardiotoxicitate

creșcută. Vor trebui efectuate determinări repetate ale FEVS cu ajutorul MUGA sau ECHO în special când se ating doze mari, cumulate de antraciclina. Tehnica folosită pentru evaluare trebuie să fie aceeași pe tot parcursul urmăririi. La pacienții cu factori de risc, în special anterior administrării de antraciclina sau antracendione, monitorizarea funcției cardiace trebuie să fie deosebit de atentă.

Având în vedere riscul de cardiomiopatie, depășirea unei doze cumulate de 900 mg/m² de clorhidrat de epirubicină necesită multă prudență.

Factorii de risc pentru toxicitatea cardiacă includ prezența unei afecțiuni cardiovasculare active sau latente, radioterapie anterioară sau concomitentă pe aria mediastinală/precordială, tratament anterior cu alte antraciclina sau antracendione și folosirea concomitentă a altor medicamente care au capacitatea de a inhiba contractilitatea cardiacă sau a medicamentelor cardiotoxice (de exemplu trastuzumab) (vezi pct. 4.5). Pacienții vârstnicii având un risc crescut. La pacienții aflați în monoterapie cu trastuzumab sau în terapie combinată cu antraciclina cum ar fi epirubicina, s-au observat cazuri de insuficiență cardiacă (New York Heart Association [NYHA]). Aceasta poate fi moderată sau severă și a fost asociată cu cazuri de deces.

Trastuzumab și antraciclina de genul epirubicinei nu trebuie utilizate în combinație decât în contextul unui studiu clinic bine controlat, cu monitorizare a activității cardiace. Pacienții care au utilizat anterior antraciclina prezintă de asemenea un risc de cardiotoxicitate în timpul tratamentului cu trastuzumab, deși riscul este mai mic decât în cazul administrării concomitente de trastuzumab și antraciclina.

Deoarece timpul de înjumătățire al trastuzumab este de aproximativ 28-38 de zile, acest medicament poate persista în circulație până la 20-25 de săptămâni de la oprirea tratamentului. Pacienții care utilizează antraciclina precum clorhidrat de epirubicină, pot avea un risc crescut de cardiotoxicitate după întreruperea tratamentului cu trastuzumab. Dacă este posibil, medicii trebuie să evite recomandarea tratamentului cu antraciclina timp de până la 27 de săptămâni după oprirea administrării de trastuzumab. În cazul utilizării de antraciclina, ca de exemplu epirubicina, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

Dacă în timpul terapiei cu trastuzumab apare insuficiență cardiacă simptomatică, aceasta trebuie tratată cu medicație standard destinată acestui scop.

Monitorizarea funcției cardiace trebuie să fie foarte strictă, în special la pacienții care primesc doze mari cumulate și la cei cu factori de risc. Totuși, cardiotoxicitatea asociată epirubicinei poate apărea și la doze cumulate mai mici (<900 mg/m²), indiferent de prezența factorilor de risc.

Toxicitatea epirubicinei și a altor antraciclina sau antracendione este probabil aditivă. În caz de insuficiență cardiacă, tratamentul cu epirubicină trebuie întrerupt.

Efecte la nivelul locului de injectare

Injectarea într-un vas sanguin mic sau injectările repetate în aceeași venă pot provoca apariția flebosclerozei. Respectarea procedurilor recomandate de administrare poate minimiza riscul de flebită/tromboflebită la locul de injectare (vezi pct. 4.2).

Extravazarea

Extravazarea clorhidratului de epirubicină în timpul injectării intravenoase poate produce durere locală, leziuni tisulare grave (vezicule, celulită severă) și necroză. Dacă în timpul administrării intravenoase a clorhidratului de epirubicină apar semne sau simptome de extravazare, perfuzia trebuie oprită imediat.

Efectul advers al extravazării antraciclienelor poate fi prevenit sau diminuat prin utilizarea imediată a unui tratament specific, de exemplu cu dexrazoxan (vă rugăm să utilizați coform indicațiilor). Durerea poate fi redusă prin răcirea și păstrarea rece a zonei, folosirea acidului hialuronic sau al DMSO. Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape în perioada imediat următoare, deoarece poate apărea necroză ca urmare a extravazării pe timpul a câteva săptămâni, și trebuie consultat un chirurg plastician în perspectiva unei eventuale excizii.

Toxicitatea hematologică

Similat altor citotoxice, clorhidratul de epirubicină poate produce mielosupresie. Hemograma trebuie evaluată înainte și în timpul fiecărui ciclu de tratament cu epirubicină. Manifestarea predominantă a

toxicității hematologice asociată clorhidratului de epirubicină și fenomenul de toxicitate acută care limitează cel mai frecvent doza acestui medicament, este leucopenia și/sau granulocitopenia (neutropenia) reversibilă, dependentă de doză. În general, leucopenia și neutropenia sunt mai severe în cazul administrării regimurilor cu doze mari, în majoritatea cazurilor atingând un maximum între zilele 10 și 14 de tratament; de regulă, valorile leucocitelor/neutrofilelor revin la normal până în ziua 21. Mai pot apărea trombocitopenie (< 100000 trombocite/mm³) și anemie. Consecințele clinice ale mielosupresiei severe sunt febra, infecția, sepsisul/ septicemia, șocul septic, hemoragia, hipoxia tisulară și decesul.

Leucemia secundară

La pacienții tratați cu antraciline, inclusiv clorhidrat de epirubicină, s-a raportat apariția leucemiei secundare, cu sau fără o fază preleucemică. Leucemia secundară este mai frecventă atunci când aceste medicamente se administrează în asociere cu antineoplazice care modifică ADN-ul, când pacienții au fost tratați anterior cu radioterapie sau cu doze mari de medicamente citotoxice sau când dozele de antraciline au fost crescute. Leucemiile pot avea o perioadă de latență de 1- 3 ani (vezi pct. 5.1).

Sindromul lizei tumorale

Ca și alte medicamente citotoxice, clorhidratul de epirubicină poate induce hiperuricemie datorită catabolismului accelerat al purinelor, care însoțește liza rapidă a celulelor tumorale indusă de medicament (sindromul lizei tumorale). După tratamentul inițial, trebuie evaluate concentrațiile sanguine ale acidului uric, potasiului, fosfatului de calciu și creatininei. Potențialele complicații ale sindromului de liză tumorală pot fi minimizate prin hidratare, alcalinizarea urinei și profilaxia cu alopurinol pentru prevenirea hiperuricemiei.

Efecte imunosupresoare/ susceptibilitate crescută la infecții

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate pacienților imunocompromiși prin agenți chemoterapeutici, inclusiv epirubicină, poate cauza infecții grave sau fatale (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților care utilizează epirubicină, vaccinurile vii trebuie evitate. Pot fi administrare vaccinuri inactivate sau omorâte, însă răspunsul la asemenea vaccinuri poate fi diminuat.

Efecte gastro-intestinale

Epirubicina are efect emetizant. Mucozita/stomatita apare în general la scurt timp după administrarea medicamentului, iar atunci când este severă, poate progresa în decurs de câteva zile până la ulceratii de mucoasă. La majoritatea pacienților acest efect advers dispare până în cea de-a treia săptămână de tratament.

Funcția hepatică

Eliminarea epirubicinei se face în principal prin sistemul hepato-biliar. Funcția hepatică trebuie evaluată (ASAT, TGOS, fosfataza alcalină, bilirubina totală serică) înainte de începerea tratamentului cu epirubicină, și dacă este posibil, pe durata tratamentului.

Pacienții cu funcție hepatică redusă pot avea un clearance scăzut al medicamentului și o creștere a toxicității generale. La acești pacienți se recomandă doze mai mici (vezi pct. 4.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu vor urma tratament cu epirubicină (vezi pct. 4.3).

Funcția renală

Creatinina serică trebuie determinată înainte și în timpul tratamentului. La pacienții cu creatinina serică > 5 mg/dl este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Sistemul reproducător

Clorhidratul de epirubicină poate cauza genotoxicitate. Bărbații și femeile tratați cu epirubicină trebuie să utilizeze contraceptive adecvate. Pacienților care doresc să conceapă copii după finalizarea tratamentului li se recomandă consilierea genetică, dacă aceasta este adecvată și disponibilă.

Altele

Similar altor citotoxice, în asociere cu folosirea epirubicinei au fost raportate tromboflebite și fenomene tromboembolice, inclusiv embolie pulmonară (letală în anumite cazuri).

Epirubicina poate colora urina în roșu timp de o zi sau două de la administrare.

Avertismente și precauții suplimentare pentru alte căi de administrare

Calea intravezicală

Administrarea epirubicinei poate determina simptome de cistită chimică (cum sunt disuria, poliuria, nicturia, stranguria, hematuria, disconfortul vezical, necroza peretelui vezical) și stricturi vezicale. O atenție deosebită trebuie acordată problemelor legate de cateterizare (de exemplu obstrucția ureterală din cauza tumorilor masive intravezicale).

Calea intra-arterială

Administrarea intra-arterială a clorhidratului de epirubicină (embolizare arterială transcateterială pentru tratamentul localizat sau regional al carcinomului hepatocelular primar sau metastazelor hepatice) poate produce (în adăuție la toxicitatea sistemică similară calitativ cu cea observată după administrarea intravenoasă a epirubicinei) reacții localizate sau regionale care includ ulcere gastro-duodenale (probabil datorate refluxului medicamentului în artera gastrică) și îngustarea căilor biliare datorită colangitei sclerotice. Această cale de administrare poate duce la necroza țesutului perfuzat.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon a 5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 35,42 mg sodiu per flacon a 10 ml echivalent cu 1,77 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 88,55 mg sodiu per flacon a 25 ml echivalent cu 4,43 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 177,10 mg sodiu per flacon a 50 ml echivalent cu 8,85 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 354,21 mg sodiu per flacon a 100 ml echivalent cu 17,7 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clorhidratul de epirubicină este utilizată în principal în asociere cu alte medicamente citotoxice. Fenomenele de toxicitate aditivă survin în special la nivel medular/hematologic și gastro-intestinal (vezi pct. 4.4).

Utilizarea clorhidratului de epirubicină în cadrul regimurilor chimioterapice în asociere cu alte medicamente potențial cardiotoxice (de exemplu 5-fluorouracil, ciclofosfamidă, cisplatin, taxani), precum și utilizarea concomitentă (sau anterioară) a altor compuși cardioactivi (de exemplu blocante ale canalelor de calciu), impune monitorizarea funcției cardiace pe tot parcursul tratamentului.

Epirubicina este metabolizată în principal de ficat. Fiecare medicație concomitentă care afectează funcția hepatică poate afecta metabolizarea, farmacocinetica, eficacitatea și/sau toxicitatea epirubicinei (vezi pct. 4.4).

Antracilinele inclusiv epirubicina nu trebuie administrate în combinație cu alte medicamente cardiotoxice doar dacă funcția cardiacă a pacienților este atent monitorizată. Pacienții ce primesc antraciline după oprirea tratamentului cu alți agenți cardiotoxici, în special cu cei cu timp de înjumătățire plasmatică lung, cum este trastuzumab, pot de asemenea să crească riscul de cardiotoxicitate. Aceasta poate fi moderată sau severă și a fost asociată cu cazuri de deces.

Deoarece trastuzumabul are timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 28-38 de zile și poate persista în circulație până la 27 de săptămâni. De aceea, medicii trebuie să evite tratamentul bazat pe antraciline pe o perioadă până la 27 de săptămâni după oprirea trastuzumabului dacă este posibil. Dacă antracilinele sunt utilizate înainte de această perioadă, se recomandă atenta monitorizare a funcției cardiace.

Vaccinarea cu vaccinuri cu germeni vii trebuie evitată la pacienții ce primesc epirubicină. Pot fi administrate vaccinuri cu germeni omorâți sau atenuați, dar răspunsul la asemenea vaccinuri poate fi diminuat.

Dexverapamilul poate modifica farmacocinetica epirubicinei și poate crește efectele sale mielosupresive.

Un studiu a constatat că docetaxel poate crește concentrațiile plasmatiche ale metabolizilor epirubicinei atunci când este administrat imediat după epirubicină.

Administrarea concomitentă de interferon α_2b poate determina reducerea atât a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, cât și a clearance-ului total al epirubicinei.

Atunci când paclitaxel este administrat înainte de clorhidratul de epirubicină, paclitaxelul poate crește concentrațiile plasmatiche ale epirubicinei și ale metabolizilor săi (de exemplu epirubicinol, acesta nefiind toxic sau activ). Administrarea concomitentă de paclitaxel sau docetaxel nu afectează farmacocinetica epirubicinei când epirubicina este administrată înainte de taxani. Un studiu a arătat că clearance-ul paclitaxelului este redus de epirubicină.

Această combinație poate fi utilizată dacă se utilizează administrarea eșalonată a celor două medicamente. Perfuzia cu epirubicină trebuie efectuată la un interval de cel puțin 24 de ore față de cea cu paclitaxel.

În cazul unui (pre)tratament cu medicamente care influențează măduva hematogenă (ca citostatice, sulfonamidă, cloramfenicol, difenilhidantoină, derivați de amidopirină, antiretrovirale), trebuie luată în considerare posibilitatea unei tulburări semnificative a hematopoiezei.

La pacienții aflați în tratament combiant cu antracilină și dexrazoxan poate avea loc creșterea efectului mielosupresiv.

Chinina poate accelera distribuția inițială de epirubicină din sânge în țesuturi și poate influența partiționarea epirubicinei în eritrocite.

Cimetidina 400 mg de două ori pe zi administrată înaintea epirubicinei 100 mg/m² o dată la 3 săptămâni a condus la o intensificare cu 50% a ASC pentru epirubicină și la o creștere cu 41% a ASC pentru epirubicinol (ultimul p<0,05). ASC a 7-deoxi-doxorubicinol agliconei și circulația sângelui în ficat nu s-au redus, deci rezultatele nu se explică prin reducerea activității citocromului P-450. Administrarea cimetidinei trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu epirubicină.

Trebuie avută în vedere posibilitatea unei perturbări marcate a necesităților hematopoietice în cazul unui (pre-) tratament cu medicamente care influențează măduva osoasă (adică citostatice, sulfonamidă, cloramfenicol, difenilhidantoină, derivat de amidopirină, antiretrovirale).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Femeilor aflate la vârsta fertilă li se recomandă să evite apariția unei sarcini în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficace.

Datele provenite din studiile non-clinice sugerează că epirubicina poate afecta fătul dacă este administrată la femeia gravidă (vezi pct. 5.3). În condițiile în care epirubicina este administrată în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, ea trebuie avertizată cu privire la efectul potențial nociv al medicamentului asupra fătului și trebuie luată în considerare posibilitatea unei consilieri genetice.

Nu sunt disponibile date concludente privind teratogenicitatea epirubicinei. Similar cu alți agenți antineoplazici, epirubicina a dovedit proprietăți mutagenice și carcinogenice la animale (vezi pct. 5.3). Nu există studii la femeile gravide. Epirubicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul scontat justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se știe dacă epirubicina este excretată în laptele uman. Deoarece multe medicamente, inclusiv alte antracicliline sunt excretate în laptele uman și deoarece există potențialul ca epirubicina să determine efecte adverse severe la copiii hrăniți natural, mamele trebuie să întrerupă alăptatul înainte de a lua epirubicină.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile informații concludente dacă epirubicina poate afecta fertilitatea umană. Epirubicina poate induce afectare cromozomială în spermatozoizii umani. Bărbații ce primesc tratament cu epirubicină trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție și să ceară consiliere privind conservarea spermei datorită posibilității de infertilitate ireversibilă cauzată de tratament. Atât bărbații, cât și femeile care primesc tratament cu epirubicină trebuie informați despre posibilitatea riscului unor efecte adverse asupra reproducerii. Epirubicina poate cauza amenoree sau menopauză prematură la femeile în premenopauză.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectele epirubicinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu a fost evaluate în mod sistematic. Epirubicina poate provoca greață și vomă, care pot duce temporar la afectarea capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate pe durata tratamentului cu epirubicină, cu următoarele categorii de frecvență :

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Mai mult de 10% dintre pacienții tratați se pot aștepta să dezvolte efecte adverse. Cele mai frecvente reacții adverse sunt mielosupresia, efecte gastro-intestinale, anorexie, alopecie, infecții.

Clase de sisteme/organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestații	Frecvente	Infecții
	Cu frecvență necunoscută	Șoc septic, septicemie, pneumonie
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Rare	Leucemie acută limfocitară, leucemie acută mielocitară
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Mielosupresie (leucopenie, granulocitopenie, neutropenie, anemie și neutropenie febrilă)
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie
	Cu frecvență necunoscută	Hemoragie și hipoxie a țesuturilor, ca urmare a mielosupresiei
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții alergice,
	Rare	Reacții anafilactice (reacții anafilactice/anafilactoide cu sau fără șoc, incluzând erupții cutanate tranzitorii, prurit, febră și frisoane)
Tulburări metabolice și	Frecvente	Anorexie, deshidratare

de nutriție	Rare	Hiperuricemie (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee
	Rare	Amețeli
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Conjunctivită, keratită
Tulburări cardiace	Rare	cardiotoxicitate (modificări ale ECG, tahicardie, aritmie, cardiomiopatie, insuficiență cardiacă congestivă (dispnee, edem, mărirea în volum a ficatului, ascită, edem pulmonar, efuziuni pleurale, ritm galopant), tahicardie ventriculară, bradicardie, bloc atrio-ventricular, bloc de ramură (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Frecvente	Bufeuri
	Mai puțin frecvente	Flebită, tromboflebită
	Cu frecvență necunoscută	Șoc, tromboembolie, inclusiv embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Mucozită, esofagită, stomatită, vărsături, diaree, greață
	Cu frecvență necunoscută	Eroziune a mucoasei bucale, ulcerații ale gurii, durere la nivelul gurii, senzație de arsură a mucoasei bucale, hemoragii la nivel bucal, pigmentație bucală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie
	Mai puțin frecvente	Hiperpigmentarea pielii și unghiilor, eritem, fotosensibilitate, hipersensibilitate a pielii iradiate (reacții după iradiere)
	Rare	Urticarie
	Cu frecvență necunoscută	toxicitate locală, erupție cutanată tranzitorie, modificări cutanate, bufeuri
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Colorarea în roșu a urinei 1 -2 zile după administrare.
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Rare	Amenoree, azoospermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	roșeață de-a lungul venei perfuzate, flebită locală, fleboscleroză; durere locală și necroză tisulară (după injectare accidentală paravenoasă)
	Rare	febră, frisoane, hiperpirexie, indispoziție, astenie
Investigații diagnostice	Rare	Modificări ale valorilor transaminazelor
	Cu frecvență necunoscută	Scăderi asimptomatice ale valorilor fracției de ejecție ventriculare stângi
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Cistită chimică, uneori hemoragică, observată după administrarea intravezicală (vezi pct. 4.4)

Administrare intravezicală

Deoarece numai o cantitate mică din ingredientul activ este reabsorbită după instilare intravezicală, reacțiile sistemice severe și reacțiile alergice sunt rare. Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacții adverse sub formă de senzații de arsură și micțiuni frecvente (polachiurie). Au fost raportate ocazional cistite bacteriene sau chimice (vezi pct. 4.4). Aceste reacții adverse sunt în general reversibile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut cu clorhidrat de epirubicină poate provoca degenerarea miocardică în interval de 24 de ore, depresia severă a măduvei osoase (în special leucopenia și trombocitopenia) în interval de 10-14 zile, și efecte toxice gastrointestinal (în special mucozită). Insuficiență cardiacă întârziată a fost observată la câteva luni sau ani după terminarea tratamentului cu antracicline (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să fie atent observați și trebuie tratați în concordanță cu ghidurile în vigoare dacă apar semne de insuficiență cardiacă.

Tratament:

Simptomatic. Tratamentul trebuie să aibă ca scop suportul pacienților în timpul acestei perioade și trebuie utilizate unele metode precum antibioticele, transfuziile sanguine și izolarea într-o încăpere sterilă. Epirubicina nu poate fi eliminată prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antracicline și substanțe înrudite, codul ATC: L01DB03
Mecanismul de acțiune al epirubicinei depinde de capacitatea sa de a forma complexe cu ADN-ul. Studiile experimentale pe culturi de celule au arătat că epirubicina pătrunde rapid în celule și este regăsită în nucleu unde inhibă sinteza de acid nucleic și mitoză. Activitatea epirubicinei a fost stabilită pe multe tumori experimentale, printre care leucemiile L1210 și P388, sarcomul SA 180 (forma solidă și ascitică), melanomul B16, carcinomul mamar, carcinomul pulmonar Lewis și carcinomul de colon 38. S-a observat de asemenea efectul său asupra tumorilor umane care au fost transplantate la șoareci atimici (melanomul și carcinomul mamar, pulmonar, de prostată și ovarian).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții cu funcție hepatică și renală normală, concentrațiile plasmatice de epirubicină consecutive administrării intravenoase a 60- 150 mg/m² de medicament urmează o scădere gradată tri-exponențială, cu o primă fază foarte rapidă și o fază finală lentă caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică mediu de aproximativ 40 de ore.

Aceste doze se încadrează în limitele unui model farmacocinetic liniar, atât în privința clearance-ului plasmatic, cât și în privința profilului metabolic.

Între 60 și 120 mg/m² se observă o farmacocinetică extensivă liniară, iar 150 mg/m² este limita pentru liniaritatea în funcție de doză.

Metaboliții principali care au fost identificați sunt epirubicinol (epirubicina 13-OH) și glucuronidele epirubicinei și epirubicinolului.

Într-un studiu de farmacocinetică cu pacienții având carcinom in situ în vezică, valorile plasmatice ale epirubicinei după administrarea intravezicală sunt în general scăzute (< 10 ng/ml). De aceea, nu se presupune o resorbție semnificativă sistemică. La pacienții cu leziuni ale membranei mucoase din vezică (de exemplu, tumori, cistite, operații) poate fi așteptată o creștere a ratei de resorbție.

Glucuroconjugarea 4'-O distinge epirubicina de doxorubicină și poate explica eliminarea mai rapidă a epirubicinei și toxicitatea redusă. Concentrațiile plasmatice ale celui mai important metabolit, epirubicinol, sunt întotdeauna mai mici decât cele ale medicamentului neschimbat și practic evoluează în paralel.

Epirubicina are o eliminare în principal hepatică; valori crescute ale clearance-ului plasmatic (0,9 l/min) arată că eliminarea lentă se datorează distribuției largi la nivelul țesuturilor. Aproximativ 9-10% din doza administrată este excretată prin urină în interval de 48 de ore.

Epirubicina este excretată în principal prin ficat; aproximativ 40% din doza administrată este recuperată în bilă în decurs de 72 de ore. Epirubicina nu traversează bariera hematoencefalică.

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrarea de doze repetate de clorhidrat de epirubicină, organele țintă la șobolan, iepure și câine au fost sistemul hemolimpopoietic, tractul gastro-intestinal, rinichii, ficatul și organele reproducătoare. Epirubicina a fost, de asemenea, cardiotoxică la șobolan, iepure și câine.

Epirubicina, similar celorlalte antraciline, este genotoxică, embriotoxică și carcinogenă la șobolani.

Nu s-au observat malformații la șobolani sau la iepuri, dar, ca și alte antraciline și medicamente citotoxice, epirubicina trebuie considerată potențial teratogenă.

Studiile privitoare la toleranța locală la șoareci și șobolani au arătat că extravazarea epirubicinei determină necroze tisulare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Trebuie evitat contactul prelungit cu soluții alcaline (inclusiv soluții ce conțin bicarbonat), deoarece vor determina hidroliza medicamentului. Trebuie utilizați doar solvenții menționați la pct. 6.6.

Nici soluția injectabilă, nici cea diluată nu trebuie amestecate cu alte medicamente. S-a raportat o incompatibilitate cu heparina care poate duce la precipitare.

Clorhidratul de epirubicină nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 3 ani

După prima deschidere a flaconului: A se utiliza imediat.

După diluarea soluției injectabile:

Medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere a dopului de cauciuc. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare și condițiile din timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°-8°C), în ambalajul original.

Flacoanele sunt destinate unei singure utilizări și orice material rămas neutilizat trebuie eliminat. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere a dopului de cauciuc. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare și condițiile din timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Păstrați flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, cu capacitatea de umplere de 8 ml sau 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, cu 5 ml soluție injectabilă conținând 10 mg clorhidrat de epirubicină (10 mg/5 ml).

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, cu capacitatea de umplere de 11 ml sau 15 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, cu 10 ml soluție injectabilă conținând 20 mg clorhidrat de epirubicină (20 mg/10 ml).

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, cu capacitatea de umplere de 30 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, cu 25 ml soluție injectabilă conținând 50 mg clorhidrat de epirubicină (50 mg/25 ml).

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, cu capacitatea de umplere de 50 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, cu 50 ml soluție injectabilă conținând 100 mg clorhidrat de epirubicină (100 mg/50 ml).

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip I, cu capacitate de umplere de 100 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, cu 100 ml soluție injectabilă conținând 200 mg clorhidrat de epirubicină (200 mg/100 ml).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrarea intravenoasă

Se recomandă ca Epirubicină Teva să fie administrată prin tubulatura unei perfuzii intravenoase saline (vezi pct. 4.2).

Administrarea intravezicală

Înainte de instilație, soluția de clorhidrat de epirubicină trebuie diluată cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau apă pentru preparate injectabile sterile (vezi pct. 4.2).

Soluția injectabilă nu conține conservanți și orice soluție neutilizată din flacon trebuie eliminată imediat.

Ghid pentru utilizarea în siguranță și pentru eliminarea medicamentelor antineoplazice:

1. Dacă urmează să se prepare o soluție perfuzabilă, aceasta manevră trebuie făcută de personalul specializat, în condiții aseptice.
2. Prepararea soluției perfuzabile trebuie efectuată în zona aseptică desemnată.
3. Persoanele care manevrează Epirubicină Teva trebuie să poarte mănuși, ochelari și măști de protecție.
4. Se recomandă precauție pentru a evita ca medicamentul să vină în mod accidental în contact cu ochii. În eventualitatea în care vine în contact cu ochii, se spală cu o cantitate mare de apă și/sau cu soluție de NaCl 0,9%. Se recomandă consult medical.
5. În caz de contact cu pielea, se spală zona afectată cu apă și săpun sau cu soluție de bicarbonat de sodiu. În orice caz, nu se exfoliază pielea prin utilizarea unei perii abrazive. Se spală mâinile întodeauna după îndepărtarea mănușilor.
6. Inactivarea medicamentului vărsat sau scurs poate fi obținută cu o soluție de hipoclorit de sodiu 1% prin îmbibare și apoi spalare cu apă. Toate materialele utilizate la curățare se aruncă după cum se menționează mai jos.

7. Femeile gravide din personalul medical nu trebuie să mănuiască preparate citotoxice.
8. Se recomandă precauție în eliminarea materialelor folosite pentru reconstituire și/ sau diluarea produselor citotoxice. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în concordanță cu reglementările locale.

Clorhidratul de epirubicină nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11781/2019/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.