

Rx\_ Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



## HERARUBICIN

**Dung dịch tiêm Epirubicin hydrochloride 2 mg/ml**

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề sát tằm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

### THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi ml dung dịch có chứa:

#### **Hoạt chất:**

Epirubicin hydrochloride..... 2 mg.

**Tá dược:** Sodium chloride, hydrochloric acid, nước cất pha tiêm vừa đủ.

### DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm trong suốt, màu đỏ.

### CHỈ ĐỊNH

Epirubicin được sử dụng trong điều trị các khối u bao gồm:

- + Ung thư vú.
- + Ung thư buồng trứng tiến triển.
- + Ung thư dạ dày.
- + Ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC).

Khi sử dụng theo đường truyền vào bàng quang, epirubicin có hiệu quả trong điều trị:

- + Ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp thể nhú ở bàng quang.
- + Ung thư biểu mô bàng quang tại chỗ.
- + Dự phòng tái phát ung thư biểu mô bàng quang bề mặt sau khi cắt bỏ qua niệu đạo.

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

#### **Liều dùng**

Để tránh độc tính trên tim, tổng liều tích lũy của epirubicin hydrochloride không được vượt quá 900 – 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Liều thường dùng**

Khi dùng epirubicin hydrochloride đơn trị liệu, liều khuyến cáo cho người lớn là 60 – 90 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể. Epirubicin hydrochloride nên được tiêm vào tĩnh mạch trong 3 – 5 phút. Liều lặp lại sau 21 ngày, dựa trên tình trạng huyết học và chức năng tủy xương của bệnh nhân.

Nếu xuất hiện những dấu hiệu của sự nhiễm độc bao gồm giảm bạch cầu trung tính/sốt giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu nặng (có thể kéo dài đến ngày 21), nên điều chỉnh liều hoặc tạm ngừng liều kế tiếp.

#### **Liều cao**

Sử dụng liều cao epirubicin đơn trị liệu để điều trị ung thư phổi cần tiến hành theo phác đồ sau:

Ung thư phổi tế bào nhỏ (chưa được điều trị trước đó): 120 mg/m<sup>2</sup> epirubicin hydrochloride vào ngày 1, mỗi 3 tuần.

Đối với điều trị liều cao, epirubicin có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 3 – 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch đến 30 phút.

#### **Ung thư vú**

Điều trị hỗ trợ ở bệnh nhân ung thư vú có hạch dương tính giai đoạn sớm, liều tĩnh mạch khuyến cáo của epirubicin hydrochloride trong khoảng từ 100 mg/m<sup>2</sup> (dùng liều duy nhất vào ngày 1) đến 120 mg/m<sup>2</sup> (chia làm hai liều vào ngày 1 và ngày 8), mỗi 3 – 4 tuần, trong phối hợp với cyclophosphamide và 5-fluorouracil đường tĩnh mạch và tamoxifen đường uống.

Liều khuyến cáo thấp hơn (60 – 75 mg/m<sup>2</sup> đối với điều trị liều thông thường và 105 – 120 mg/m<sup>2</sup> đối với điều trị liều cao) ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng tủy xương do hóa trị hoặc xạ trị trước đó, do tuổi tác hoặc sự xâm nhiễm tủy xương do khối u. Tổng liều mỗi chu kỳ có thể chia thành 2 – 3 ngày liên tiếp.

Liều của epirubicin hydrochloride thường được dùng trong đơn trị liệu và hoá trị phối hợp ở các trường hợp ung thư khác như sau:

<b>Chỉ định ung thư</b>	<b>Liều epirubicin hydrochloride (mg/m<sup>2</sup>)*</b>	
	<b>Đơn trị liệu</b>	<b>Điều trị phối hợp</b>
Ung thư buồng trứng tiến triển	60 – 90	50 – 100
Ung thư dạ dày	60 – 90	50
Ung thư phổi tế bào nhỏ	120	120
Ung thư bàng quang	Truyền vào bàng quang 50 mg/50 ml hoặc 80 mg/50 ml (ung thư biểu mô tại chỗ) Dự phòng: 50 mg/50 ml hằng tuần cho 4 tuần sau đó hằng tháng cho 11 tháng	

\* Điều trị thường được dùng vào ngày 1 hoặc ngày 1, 2 và 3 ở liệu trình 21 ngày

#### **Điều trị phối hợp**

Nếu phối hợp epirubicin hydrochloride với thuốc gây độc tính khác, nên giảm liều epirubicin. Các liều thường dùng được trình bày trong bảng trên.

#### **Đối tượng đặc biệt**

##### **Suy gan**

Epirubicin thải trừ chủ yếu qua gan. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nên giảm liều dựa trên các mức nồng độ bilirubin huyết thanh như sau:

<b>Bilirubin huyết thanh</b>	<b>SGOT</b>	<b>Giảm liều</b>
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 lần giới hạn trên bình thường	75%

### *Suy thận*

Suy thận vừa dường như không yêu cầu giảm liều do chỉ một lượng nhỏ epirubicin thải trừ qua con đường này. Tuy nhiên, có thể cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 5 mg/dl.

### *Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của epirubicin ở trẻ em chưa được thiết lập.

### **Cách dùng**

Epirubicin chỉ được dùng đường tĩnh mạch hoặc truyền vào bàng quang.

### **Sử dụng theo đường tĩnh mạch**

Nên truyền epirubicin qua ống truyền chứa dung dịch natri clorid 0,9% chảy tự do sau khi kiểm tra kim đã được đặt đúng vào tĩnh mạch. Thận trọng để tránh thoát mạch. Nên ngừng ngay lập tức trong trường hợp thoát mạch.

### **Sử dụng theo đường truyền vào bàng quang**

Epirubicin có thể được truyền vào bàng quang đối với điều trị ung thư bàng quang bề mặt và ung thư biểu mô tại chỗ. Không nên truyền vào bàng quang để điều trị các khối u đã xâm lấn qua thành bàng quang. Trong trường hợp này, liệu pháp toàn thân hoặc phẫu thuật thích hợp hơn. Truyền epirubicin vào bàng quang cũng đã thành công trong dự phòng tái phát sau khi cắt bỏ qua niệu đạo các khối u.

Đối với điều trị ung thư bàng quang bề mặt, pha loãng dung dịch theo khuyến cáo sau:

+ Truyền nhỏ giọt mỗi tuần 50 mg/50 ml trong 8 tuần (pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc nước cất pha tiêm).

+ Nếu xảy ra độc tính cục bộ nên giảm liều xuống 30 mg/50 ml.

Ung thư biểu mô bàng quang tại chỗ: Liều dùng có thể lên đến 80 mg/50 ml (dựa vào sự dung nạp của từng bệnh nhân).

Đối với trường hợp dự phòng: Truyền nhỏ giọt mỗi tuần 50 mg/50 ml trong 4 tuần, sau đó mỗi tháng trong 11 tháng ở cùng liều.

### *Hướng dẫn pha loãng cho dung dịch truyền nhỏ giọt vào bàng quang:*

Liều epirubicin hydrochloride yêu cầu	Thể tích dung dịch tiêm epirubicin hydrochloride 2 mg/ml	Thể tích nước cất pha tiêm hoặc natri clorid 0,9%	Tổng thể tích truyền nhỏ giọt vào bàng quang
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Nên giữ lại dung dịch 1 – 2 giờ trong bàng quang. Để tránh bị pha loãng quá mức với nước tiểu, bệnh nhân không nên uống bất kỳ chất lỏng nào trong 12 giờ trước khi truyền. Trong quá trình truyền nhỏ giọt vào bàng quang, bệnh nhân thỉnh thoảng nên xoay chuyển người và đi tiểu khi kết thúc thời gian truyền.

### **Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi thải bỏ và xử lý khác**

Có thể pha loãng epirubicin hydrochloride với dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% và được dùng theo đường truyền tĩnh mạch.



Dung dịch tiêm không chứa chất bảo quản và bất kỳ phần thuốc nào còn lại trong lọ nên được loại bỏ theo hướng dẫn của địa phương.

*Hướng dẫn pha chế và thải bỏ an toàn các chất chống ung thư*

- Nếu cần pha chế dung dịch tiêm, phải được thực hiện bởi nhân viên đã được đào tạo và trong điều kiện vô trùng.
- Pha dung dịch truyền nên được thực hiện ở khu vực có thiết kế vô khuẩn.
- Phải mang đầy đủ găng tay, kính bảo hộ, áo choàng và khẩu trang dùng một lần.
- Cần thận trọng để tránh thuốc vô tình tiếp xúc với mắt. Nếu xảy ra trường hợp này, rửa mắt với một lượng lớn nước và/hoặc dung dịch natri clorid 0,9%, sau đó tham khảo ý kiến bác sĩ.
- Trong trường hợp tiếp xúc với da, rửa kỹ vùng bị ảnh hưởng bằng xà phòng và nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tuy nhiên, không được cọ rửa chỗ da đó bằng bàn chải. Luôn rửa tay sau khi tháo găng tay ra.
- Dung dịch bị đổ tràn hoặc rò rỉ phải được xử lý bằng natri hypochlorit loãng, tốt nhất là ngâm, sau đó dùng nước. Tất cả dụng cụ, khăn lau được dùng để xử lý phải được huỷ bỏ theo quy định.
- Nhân viên đang mang thai không nên pha chế thuốc độc tế bào.
- Cần thận trọng và phòng ngừa đầy đủ khi thải bỏ các vật dụng được dùng để pha loãng thuốc độc tế bào. Bất kỳ phần thuốc hoặc chất thải nào không được sử dụng phải xử lý theo yêu cầu của địa phương.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ tá dược nào của thuốc hoặc các anthracycline hoặc các anthracenedione.

- Phụ nữ cho con bú.

*Chống chỉ định theo đường tĩnh mạch*

- Suy tủy xương kéo dài.
- Suy gan nặng.
- Suy tim nặng.
- Nhồi máu cơ tim gần đây.
- Loạn nhịp tim nặng.
- Đã từng điều trị với epirubicin và/hoặc các anthracycline và anthracenedione ở liều tích lũy cao nhất.
- Bệnh nhân bị nhiễm trùng toàn thân cấp tính.
- Đau thắt ngực không ổn định.
- Bệnh cơ tim.
- Các nhiễm trùng cấp tính ở tim.
- Viêm niêm mạc miệng và/hoặc đường tiêu hóa nghiêm trọng.

*Chống chỉ định theo đường truyền vào bàng quang*

- Các nhiễm trùng đường tiết niệu.
- Khối u xâm lấn vào bàng quang.
- Có vấn đề về đặt ống thông.

- Viêm bàng quang.
- Tiểu máu.
- Co thắt bàng quang.
- Thở tích nước tiểu tồn lưu lớn.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

### ***Cảnh báo chung***

Epirubicin chỉ được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm dùng thuốc độc tế bào.

Trước khi bắt đầu với epirubicin, bệnh nhân nên hồi phục hoàn toàn các độc tính cấp tính (như viêm miệng, viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, nhiễm trùng toàn thân) của điều trị gây độc tế bào trước đó.

Điều trị liều cao với epirubicin hydrochloride (như  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 đến 4 tuần) có thể xảy ra các biến cố có hại tương tự như liều thông thường ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 đến 4 tuần), tuy nhiên, tình trạng giảm bạch cầu trung tính và viêm miệng/viêm niêm mạc có thể nghiêm trọng hơn. Điều trị epirubicin hydrochloride liều cao, cần đặc biệt lưu ý đến các biến chứng lâm sàng do suy tủy xương nặng.

### ***Chức năng tim***

Độc tính trên tim là một nguy cơ trong điều trị anthracycline có thể biểu hiện các biến cố sớm (như cấp tính) hoặc muộn (chậm xuất hiện).

#### ***Các biến cố sớm***

Độc tính trên tim sớm do epirubicin chủ yếu bao gồm nhịp nhanh xoang và/hoặc các bất thường trên điện tâm đồ (ECG) như thay đổi sóng ST-T không điển hình. Loạn nhịp nhanh bao gồm co tâm thất sớm, nhịp nhanh thất, nhịp tim chậm cũng như block nhĩ thất và block nhánh cũng được ghi nhận. Các biểu hiện này thường không thể dự đoán được tiến triển tiếp theo của tình trạng độc tính tim muộn, hiếm khi có ý nghĩa lâm sàng và thường thoáng qua, hồi phục, không phải ngừng điều trị epirubicin.

#### ***Các biến cố muộn***

Độc tính tim muộn thường xuất hiện vào cuối đợt điều trị bằng epirubicin hoặc trong vòng 2 đến 3 tháng sau khi đã ngừng thuốc, nhưng một số biến cố muộn hơn (nhiều tháng hoặc nhiều năm sau khi kết thúc điều trị) cũng được báo cáo. Bệnh cơ tim muộn được biểu hiện bằng giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF) và/hoặc các dấu hiệu và triệu chứng suy tim sung huyết (CHF) như khó thở, phù phổi, phù phụ thuộc, tim và gan to, thiếu niệu, cổ trướng, tràn dịch màng phổi và nhịp ngựa phi. Suy tim sung huyết gây nguy hiểm tính mạng là dạng bệnh cơ tim do sử dụng anthracycline nghiêm trọng nhất và là độc tính giới hạn liều tích lũy của thuốc.

Nguy cơ xuất hiện CHF tăng nhanh khi tổng liều tích lũy của epirubicin hydrochloride tăng vượt quá 900 mg/m<sup>2</sup>, đặc biệt thận trọng khi sử dụng quá liều tích lũy này.

#### ***Theo dõi chức năng tim***

Đánh giá chức năng tim trước khi trị liệu với epirubicin và theo dõi trong suốt quá trình điều trị để giảm thiểu nguy cơ suy tim nặng xảy ra.

Nguy cơ suy tim có thể giảm xuống bằng cách theo dõi thường xuyên LVEF trong suốt đợt trị liệu và ngừng epirubicin ngay lập tức khi xuất hiện dấu hiệu đầu tiên của suy tim. Phương pháp định lượng thích hợp để đánh giá chức năng tim (đánh giá LVEF) là chụp mạch xạ hình kiểu nhiều cổng (MUGA) hoặc siêu âm tim (ECHO). Khuyến cáo đánh giá chức năng tim ban đầu bằng điện tâm đồ và MUGA hoặc ECHO, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ làm tăng độc tính trên tim. Đánh giá lại LVEF bằng MUGA hoặc ECHO, đặc biệt là khi dùng anthracycline liều cao, tích lũy. Phương pháp sử dụng để kiểm tra chức năng tim nên được đồng nhất trong suốt quá trình theo dõi.

Do nguy cơ bệnh cơ tim, cần đặc biệt thận trọng khi liều tích lũy của epirubicin hydrochloride vượt quá 900 mg/m<sup>2</sup>.

Bệnh cơ tim do anthracycline có liên quan đến việc giảm liên tục điện áp QRS, vượt quá giới hạn bình thường của khoảng tâm thu kéo dài (PEP) và giảm phân suất tống máu (LVET). Những thay đổi trên điện tâm đồ (ECG) có thể là dấu hiệu của bệnh cơ tim do anthracycline, nhưng ECG không phải là phương pháp nhạy cảm hoặc đặc hiệu để theo dõi độc tính trên tim liên quan đến anthracycline.

Các yếu tố nguy cơ gây độc tính trên tim bao gồm bệnh tim mạch hoạt động hoặc tiềm tàng, đã từng xạ trị hoặc xạ trị đồng thời tại vùng trung thất/màng ngoài tim, sử dụng anthracycline hoặc anthracenedione trước đó và dùng đồng thời với các thuốc có thể làm giảm khả năng co bóp cơ tim hoặc gây độc tính trên tim khác (như trastuzumab).

Theo dõi chặt chẽ chức năng tim ở bệnh nhân dùng liều tích lũy cao và có các yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên, độc tính trên tim cũng có thể xuất hiện ở liều tích lũy thấp hơn, có hoặc không có các yếu tố nguy cơ trên tim.

Độc tính của epirubicin và các anthracycline hoặc anthracenedione khác có tính chất hiệp đồng.

Đã có những báo cáo đơn lẻ về các biến cố nhiễm độc tim ở thai nhi/trẻ sơ sinh, bao gồm tử vong ở thai nhi, sau khi tử cung phơi nhiễm với epirubicin.

#### *Độc tính trên tim trong phối hợp với trastuzumab*

Suy tim (độ II-IV theo phân loại NYHA) đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng trastuzumab đơn trị liệu hoặc phối hợp với anthracycline như epirubicin. Điều này có thể gây suy tim vừa đến nặng và tử vong.

Không nên phối hợp trastuzumab và các anthracycline như epirubicin, ngoại trừ trong thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát theo dõi tim chặt chẽ. Những bệnh nhân trước đây đã dùng anthracycline cũng có nguy cơ bị nhiễm độc tim khi điều trị bằng trastuzumab, mặc dù nguy cơ này thấp hơn so với việc sử dụng đồng thời trastuzumab và anthracycline. Thời gian bán thải được báo cáo của trastuzumab có thể thay đổi. Trastuzumab có thể tồn tại trong tuần hoàn đến 7 tháng. Do đó, các bác sĩ nên tránh điều trị anthracycline trong tối đa 7 tháng sau khi ngừng trastuzumab, khi có thể. Nếu anthracycline được sử dụng trước thời gian này, nên theo dõi cẩn thận chức năng tim.

Nếu suy tim có triệu chứng xuất hiện trong quá trình điều trị trastuzumab sau khi trị liệu với epirubicin, nên điều trị bằng các loại thuốc chuẩn cho ảnh hưởng này.

#### *Độc tính huyết học*

Giống như các thuốc độc tế bào khác, epirubicin có thể gây suy tủy xương. Đánh giá các thông số huyết học trước và trong mỗi đợt điều trị với epirubicin, bao gồm số lượng tế bào bạch cầu (WBC) biệt hóa. Giảm bạch cầu và/hoặc giảm bạch cầu hạt (giảm bạch cầu trung tính) phụ thuộc liều, có hồi phục là biểu hiện chính của nhiễm độc huyết học do epirubicin và là độc tính giới hạn liều cấp tính thường gặp nhất của thuốc. Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính thường nặng hơn khi dùng liều cao, số lượng giảm thấp nhất từ ngày 10 đến 14 ở hầu hết các trường hợp sau khi dùng thuốc. Tình trạng này thường thoáng qua và số lượng bạch cầu/bạch cầu trung tính trở lại bình thường sau ngày 21 ở hầu hết các trường hợp. Giảm tiểu cầu và thiếu máu cũng có thể xuất hiện. Hậu quả lâm sàng của suy tủy xương nặng bao gồm sốt, nhiễm trùng, nhiễm trùng máu, sốc nhiễm trùng, xuất huyết, thiếu oxy trong mô hoặc tử vong.

### ***Bệnh bạch cầu thứ phát***

Bệnh bạch cầu thứ phát có hoặc không có giai đoạn tiền bệnh được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với anthracycline bao gồm epirubicin. Bệnh bạch cầu thứ phát thường gặp nhiều hơn khi phối hợp với các chất chống ung thư gây tổn thương DNA, trong kết hợp với xạ trị, khi bệnh nhân đã điều trị nhiều với các thuốc độc tế bào hoặc khi dùng liều anthracycline tăng nhanh. Những bệnh bạch cầu này có thể ủ bệnh 1 đến 3 năm.

### ***Tiêu hóa***

Epirubicin có tác dụng gây nôn. Viêm niêm mạc/viêm miệng thường xuất hiện sớm sau khi dùng thuốc và nếu nặng, có thể hình thành loét niêm mạc trong một vài ngày. Hầu hết bệnh nhân hồi phục do tác dụng có hại này sau tuần điều trị thứ ba.

### ***Chức năng gan***

Con đường thải trừ chủ yếu của epirubicin là hệ gan-mật. Kiểm tra nồng độ bilirubin toàn phần và AST huyết thanh trước và trong quá trình điều trị với epirubicin. Bệnh nhân bị tăng bilirubin hoặc AST có thể làm chậm độ thanh thải của thuốc, dẫn đến tăng độc tính. Khuyến cáo dùng liều thấp hơn cho những đối tượng này. Bệnh nhân suy gan nặng không nên dùng epirubicin.

### ***Chức năng thận***

Đánh giá creatinin huyết thanh trước và trong quá trình điều trị. Điều chỉnh liều cần thiết ở bệnh nhân có creatinin > 5 mg/dl.

### ***Ảnh hưởng tại vị trí tiêm***

Xơ cứng tĩnh mạch có thể xảy ra do tiêm vào mạch nhỏ hoặc tiêm lặp lại tại một vị trí. Tuân thủ khuyến cáo về cách dùng có thể giảm thiểu nguy cơ viêm tĩnh mạch/viêm tĩnh mạch huyết khối ở vị trí tiêm.

### ***Thoát mạch***

Thoát mạch epirubicin trong quá trình tiêm tĩnh mạch có thể gây đau cục bộ, tổn thương mô nặng (rộp da, viêm mô tế bào nặng) và hoại tử. Nếu xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu của thoát mạch trong quá trình sử dụng epirubicin theo đường tĩnh mạch nên ngừng ngay lập tức. Tác dụng có hại của thoát mạch anthracycline có thể được ngăn ngừa hoặc giảm thiểu bằng điều trị đặc hiệu ngay như dexrazoxane (tham khảo thêm hướng dẫn sử dụng của thuốc liên quan). Có thể giảm đau bằng cách làm mát vùng bị thoát mạch và



giữ mát, sử dụng acid hyaluronic và DMSO. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong khoảng thời gian sau đó do hoại tử có thể xảy ra sau vài tuần. Nếu thoát mạch xuất hiện, cần tham khảo ý kiến của bác sĩ để có thể phẫu thuật.

#### ***Cảnh báo khác***

Giống như các chất độc tế bào khác, viêm tĩnh mạch huyết khối và thuyên tắc huyết khối, bao gồm thuyên tắc phổi (một số trường hợp tử vong) được báo cáo khi sử dụng epirubicin.

#### ***Hội chứng ly giải khối u***

Epirubicin làm tăng acid uric máu do gây dị hóa purin mạnh, đồng thời làm ly giải các tế bào ung thư nhanh chóng (hội chứng ly giải khối u). Cần kiểm tra nồng độ acid uric, kali, calci phosphat và creatinin trong máu sau khi bắt đầu điều trị. Bổ sung nước, kiềm hóa nước tiểu và dự phòng với allopurinol có thể giúp giảm thiểu nguy cơ xảy ra các biến chứng của hội chứng ly giải khối u.

#### ***Tăng ức chế miễn dịch/tăng khả năng nhạy cảm với nhiễm trùng***

Tránh tiêm vaccin sống cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do các tác nhân hóa trị liệu bao gồm epirubicin vì có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng hoặc tử vong và trong 6 tháng sau khi ngừng hóa trị. Có thể tiêm vaccin chết hoặc bất hoạt cho bệnh nhân đang dùng epirubicin. Tuy nhiên, đáp ứng với những loại vaccin này có thể bị giảm. Tránh tiếp xúc với những người vừa được tiêm phòng bệnh bại liệt.

#### ***Hệ sinh sản***

Epirubicin có thể gây độc tính cho gen. Nam giới và nữ giới điều trị với epirubicin nên sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp. Bệnh nhân muốn có con sau khi kết thúc điều trị nên tư vấn di truyền.

#### ***Cảnh báo và thận trọng liên quan đến đường dùng***

##### ***Đường truyền vào bàng quang***

Sử dụng epirubicin có thể gây ra các triệu chứng viêm bàng quang do thuốc điều trị (như khó tiểu, đa niệu, tiểu đêm, tiểu khó, tiểu ra máu, khó chịu ở bàng quang, hoại tử thành bàng quang) và co thắt bàng quang. Cần đặc biệt chú ý đến các vấn đề về đặt ống thông (ví dụ tắc nghẽn niệu đạo do khối u lớn trong bàng quang).

Nếu có trào ngược nước tiểu từ bàng quang vào bể thận (trào ngược bàng quang thận), cần theo dõi thường xuyên chức năng thận.

#### ***Tá dược***

##### ***Natri (sodium)***

Sản phẩm có chứa 0,154 mmol (hoặc 3,54 mg) natri trong 1 ml dung dịch, cần xem xét tính toán liên quan đến hàm lượng natri trong bữa ăn. Hàm lượng natri trong mỗi quy cách đóng gói như sau:

+ Lọ 5 ml dung dịch có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), cơ bản xem như “không chứa natri”.

+ Lọ 25 ml dung dịch chứa 88,55 mg natri, tương đương 4,43% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Dữ liệu sử dụng epirubicin hydrochloride ở phụ nữ có thai còn hạn chế. Giống như các thuốc chống ung thư khác, epirubicin cho thấy đặc tính gây đột biến và gây ung thư ở động vật. Dữ liệu thử nghiệm trên động vật cho thấy epirubicin có thể gây hại thai nhi khi dùng thuốc trong giai đoạn mang thai.

### **Phụ nữ mang thai**

Tránh sử dụng epirubicin trong ba tháng đầu của thai kỳ. Dữ liệu trên người sản có không chứng minh hoặc loại trừ các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hay sảy thai tự nhiên liên quan đến sử dụng epirubicin trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ.

Nữ giới cần được thông báo đầy đủ về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và nên cân nhắc tư vấn di truyền nếu có thai trong khi điều trị với epirubicin. Trong hóa trị ung thư, không nên sử dụng epirubicin cho phụ nữ đang mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có thể mang thai trừ khi lợi ích mang lại cho người mẹ vượt trội hơn những nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Đã có những báo cáo riêng lẻ về tình trạng giảm vận động tâm thất thoáng qua ở thai nhi và/hoặc trẻ sơ sinh, tăng thoáng qua các enzym ở tim và tử vong ở thai nhi do nghi ngờ độc tính trên tim gây ra bởi anthracycline sau khi tử cung phơi nhiễm với epirubicin trong ba tháng giữa và/hoặc cuối của thai kỳ. Cần theo dõi độc tính trên tim và thực hiện các xét nghiệm theo hướng dẫn chăm sóc tiêu chuẩn cho thai nhi và/hoặc trẻ sơ sinh.

### **Phụ nữ cho con bú**

Epirubicin có khả năng tiết vào sữa của chuột. Chưa biết liệu epirubicin có thể tiết vào sữa mẹ hay không. Do nhiều thuốc bao gồm anthracycline được thải trừ qua sữa mẹ và các phản ứng có hại nghiêm trọng tiềm ẩn từ epirubicin cho trẻ bú mẹ, ngừng cho con bú trước khi dùng thuốc.

Epirubicin hydrochloride chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú. Nên thông báo cho người mẹ không được cho con bú ít nhất 7 ngày sau liều cuối cùng.

### **Khả năng sinh sản**

Không có thông tin về việc liệu epirubicin có ảnh hưởng tiêu cực đến khả năng sinh sản ở người hoặc gây quái thai hay không. Epirubicin có thể tổn thương nhiễm sắc thể ở tinh trùng người. Bệnh nhân nam được trị liệu với epirubicin nên bảo quản tinh trùng trước khi điều trị vì có khả năng bị vô sinh do epirubicin. Thông báo cho cả nam giới và nữ giới sử dụng epirubicin về nguy cơ tiềm ẩn do tác dụng phụ lên con cái và khả năng sinh sản. Epirubicin có thể gây mất kinh hoặc mãn kinh sớm ở phụ nữ tiền mãn kinh.

### **Phụ nữ có khả năng sinh sản/biện pháp tránh thai ở nam giới và nữ giới**

Tư vấn cho phụ nữ có khả năng sinh sản tránh mang thai trong quá trình điều trị và sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả ít nhất 7 ngày sau liều cuối cùng. Nam giới điều trị với epirubicin nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và ít nhất 4 tháng sau liều cuối cùng.

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Ảnh hưởng của epirubicin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được đánh giá một cách hệ thống.

Epirubicin có thể gây nôn và buồn nôn làm suy giảm tạm thời khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

### **Tương tác**

Epirubicin chủ yếu được dùng trong phối hợp với các thuốc độc tế bào khác. Hiệp đồng độc tính có thể xảy ra, đặc biệt ảnh hưởng trên tủy xương/huyết học và đường tiêu hóa.

Nguy cơ nhiễm độc tim tiềm ẩn có thể tăng ở bệnh nhân dùng đồng thời với các chất gây độc tính trên tim (như 5-fluorouracil, cyclophosphamide, cisplatin, các taxane) hoặc đang kết hợp (hay đã từng) xạ trị trên vùng trung thất. Theo dõi chức năng tim trong suốt quá trình điều trị khi phối hợp hóa trị epirubicin với các thuốc gây nhiễm độc tim tiềm ẩn, cũng như khi sử dụng đồng thời với các chất có hoạt tính trên tim (như thuốc ức chế kênh calci).

Epirubicin chuyển hóa mạnh qua gan. Sự thay đổi chức năng gan do các điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa, dược động học, hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của epirubicin.

Không nên phối hợp anthracycline bao gồm epirubicin với các thuốc độc tính trên tim khác trừ khi theo dõi chặt chẽ chức năng tim. Bệnh nhân dùng anthracycline sau khi ngừng điều trị với các chất gây độc tính trên tim, đặc biệt thuốc có thời gian bán thải dài như trastuzumab, cũng có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện nhiễm độc tim. Thời gian bán thải của trastuzumab được báo cáo có thể thay đổi. Trastuzumab có thể tồn tại trong tuần hoàn lên đến 7 tháng. Do đó, tránh điều trị với anthracycline đến 7 tháng sau khi ngừng trastuzumab, khi có thể. Nếu anthracycline sử dụng trước thời gian này, phải theo dõi cẩn thận chức năng tim.

Tránh tiêm vaccin sống cho bệnh nhân đang dùng epirubicin và 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Có thể dùng vaccin chết hoặc bất hoạt, tuy nhiên, khả năng đáp ứng của các vaccin này bị giảm. Trong quá trình điều trị với epirubicin, bệnh nhân nên tránh tiếp xúc với người được tiêm vaccin phòng bệnh bại liệt gần đây.

Cimetidine làm tăng AUC của epirubicin lên 50%, nên ngừng trong quá trình điều trị với epirubicin.

Dùng paclitaxel trước epirubicin có thể làm tăng nồng độ của epirubicin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương, tuy nhiên, các chất chuyển hóa này không có độc tính cũng như hoạt tính. Dùng đồng thời paclitaxel hoặc docetaxel không ảnh hưởng đến dược động học của epirubicin khi sử dụng epirubicin trước các taxane. Có thể sử dụng kết hợp này nếu dùng hai thuốc vào thời gian so le nhau. Truyền epirubicin và paclitaxel cách nhau ít nhất 24 giờ giữa 2 thuốc.

Một nghiên cứu cho thấy docetaxel có thể làm tăng nồng độ các chất chuyển hóa của epirubicin trong huyết tương khi dùng docetaxel ngay sau epirubicin.

Verapamil có thể làm thay đổi dược động học của epirubicin. Dexverapamil (đồng phân-R) có khả năng làm tăng tác dụng ức chế tủy xương của epirubicin.

Quinine có thể thúc đẩy sự phân bố ban đầu của epirubicin từ máu đến các mô và ảnh hưởng đến phân liên kết của epirubicin với tế bào hồng cầu.

Sử dụng đồng thời với interferon  $\alpha_{2b}$  có thể làm giảm thời gian bán thải cuối và độ thanh thải toàn phần của epirubicin.

Cần lưu ý đến nguy cơ rối loạn nghiêm trọng trong quá trình tạo máu khi bệnh nhân từng điều trị bằng các thuốc ảnh hưởng đến tủy xương (như thuốc gây độc tế bào, các sulphonamide, cloramphenicol, diphenylhydantoin, dẫn xuất amidopyrine, thuốc kháng retrovirus).

Suy tủy xương tăng có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị phối hợp anthracycline và dexrazoxane.

Khi dùng epirubicin đồng thời với các thuốc làm chậm sự đào thải của acid uric (như các sulphonamide, một số thuốc lợi tiểu) có thể dẫn đến tăng acid uric trong máu.

Epirubicin liên kết với heparin tạo kết tủa và mất hiệu quả của các thuốc sử dụng.

### **Tương kỵ**

Tránh trộn lẫn thuốc với bất kỳ dung dịch có pH kiềm nào (như dung dịch natri bicarbonat) trong thời gian dài, do có thể gây thủy phân epirubicin.

Không nên trộn lẫn epirubicin với heparin do phản ứng tạo tủa đã được báo cáo.

Thuốc này không được trộn lẫn với các thuốc khác ngoại trừ những trường hợp được đề cập trong mục “Liều dùng và cách dùng”.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Các tác dụng không mong muốn sau được ghi nhận trong quá trình điều trị với epirubicin. Trên 10% bệnh nhân được điều trị có thể xuất hiện các phản ứng có hại. Suy tủy xương, phản ứng có hại trên đường tiêu hóa, chán ăn, rụng tóc, nhiễm khuẩn là các phản ứng có hại thường gặp nhất.

#### ***Rất thường gặp (ADR $\geq$ 1/10)***

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm khuẩn, viêm kết mạc.
- Máu và hệ lympho: Suy tủy xương (giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu).
- Mắt: Viêm giác mạc.
- Mạch máu: Nóng bừng, xơ hóa tĩnh mạch\*.
- Tiêu hóa: Viêm niêm mạc, viêm miệng, nôn, tiêu chảy, buồn nôn, có thể dẫn đến chán ăn và đau bụng.
- Da và mô dưới da: Rụng tóc, độc tính trên da.
- Thận và tiết niệu: Nước tiểu có màu đỏ vào 1 đến 2 ngày sau khi dùng thuốc\*.
- Hệ sinh sản và tuyến vú: Mất kinh.
- Toàn thân và tại chỗ: Mệt mỏi, sốt\*.
- Xét nghiệm: Thay đổi nồng độ transaminase.
- Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật: Viêm bàng quang do thuốc, đôi khi xuất huyết được ghi nhận sau khi truyền vào bàng quang.

#### ***Thường gặp (1/10 > ADR $\geq$ 1/100)***

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm bàng quang do vi khuẩn.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn, mất nước.

- Tim: Nhịp nhanh thất, block nhĩ thất, block nhánh, nhịp tim chậm, suy tim sung huyết (CHF) (khó thở, phù, gan to, cổ trướng, phù phổi, tràn dịch màng phổi, ngoại tâm thu).
- Mạch máu: Xuất huyết\*, đở bưng\*.
- Tiêu hóa: Viêm thực quản, đau đường tiêu hóa\*, đau bụng, xói mòn đường tiêu hóa\*, xuất huyết đường tiêu hóa\*, loét đường tiêu hóa\*, xói mòn niêm mạc miệng, đau miệng, cảm giác nóng rát niêm mạc.
- Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa, tăng sắc tố móng\*, rối loạn da, tăng sắc tố da\*, nhiễm độc mô cục bộ.
- Thận và tiết niệu: Tiểu khó#, tiểu ra máu#, tiểu buốt#.
- Toàn thân và tại chỗ: Ón lạnh, phù tại vị trí tiêm.
- Xét nghiệm: Giảm phân suất tổng máu thất trái không triệu chứng.

#### **Ít gặp ( $1/100 > ADR \geq 1/1.000$ )**

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng máu\*, viêm phổi\*.
- Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp): Bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính.
- Mạch máu: Thuyên tắc, tắc nghẽn động mạch\*, viêm tĩnh mạch huyết khối\*.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Phù phổi\*.
- Da và mô dưới da: Mày đay\*, ban da\*.
- Toàn thân và tại chỗ: Suy nhược.

#### **Hiếm gặp ( $1/1.000 > ADR \geq 1/10.000$ )**

- Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, bao gồm phát ban, ngứa, sốt và ón lạnh, phản ứng dị ứng sau khi truyền vào bàng quang, quá mẫn.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng acid uric máu\*.
- Hệ thần kinh: Chóng mặt.
- Tim: Nhiễm độc tim (như ECG bất thường, loạn nhịp tim, bệnh cơ tim).
- Hệ sinh sản và tuyến vú: Không có tinh trùng.

#### **Không rõ tần suất**

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Sốc nhiễm trùng, viêm mô tế bào.
- Hệ miễn dịch: Sốc phản vệ.
- Hệ thần kinh: Đau đầu.
- Mạch máu: Sốc\*, thuyên tắc huyết khối xơ vữa động mạch.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Thiếu oxy do suy tủy xương.
- Tiêu hóa: Nhiễm sắc tố ở miệng\*.
- Da và mô dưới da: Nhạy cảm ánh sáng\*.
- Toàn thân và tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm, thoát mạch có thể gây hoại tử mô mềm.
- Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật: Quá mẫn trên da do chiếu xạ.

\* Phản ứng được xác định sau khi lưu hành trên thị trường

# Do dùng đường truyền vào bàng quang

#### **Mô tả các phản ứng có hại chọn lọc**

*Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)*

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính thứ phát có hoặc không có giai đoạn tiền bệnh, bệnh nhân điều trị với epirubicin trong phối hợp các thuốc chống ung thư tổn thương DNA. Những bệnh bạch cầu này có thời gian ủ bệnh ngắn (1 – 3 năm).

#### *Máu và hệ lympho*

Epirubicin liều cao đã được sử dụng an toàn ở một số lượng lớn bệnh nhân có các khối u rắn khác nhau chưa từng điều trị và xuất hiện các tác dụng phụ không khác biệt so với liều thường dùng, ngoại trừ giảm bạch cầu trung tính nặng có thể hồi phục ( $< 500$  bạch cầu trung tính/ $\text{mm}^3$  trong  $< 7$  ngày) xảy ra ở phần lớn bệnh nhân. Chỉ có một số ít bệnh nhân phải nhập viện và điều trị hỗ trợ khi gặp các biến chứng nhiễm trùng nghiêm trọng trong trường hợp dùng liều cao.

#### *Da và mô dưới da*

Rụng tóc thường hồi phục, xuất hiện ở 60 – 90% trường hợp điều trị, trên nam giới thường kèm theo sự thiếu phát triển râu.

#### *Toàn thân và tại chỗ*

Viêm niêm mạc có thể xuất hiện 5 – 10 ngày sau khi bắt đầu điều trị và thường liên quan đến viêm miệng với các vùng đau bị xói mòn, loét và chảy máu, chủ yếu dọc theo cạnh lưỡi và niêm mạc dưới lưỡi.

Đau cục bộ và hoại tử mô (sau khi bị thoát mạch) có thể xảy ra.

#### *Sử dụng đường truyền vào bàng quang*

Chỉ một lượng nhỏ hoạt chất được tái hấp thu sau khi truyền nhỏ giọt vào bàng quang nên các phản ứng phụ toàn thân nghiêm trọng cũng như phản ứng dị ứng rất hiếm xảy ra. Các phản ứng tại chỗ thường được báo cáo như cảm giác nóng rất và tiểu tiện thường xuyên. Thỉnh thoảng có báo cáo về viêm bàng quang do vi khuẩn hoặc thuốc. Hầu hết những phản ứng bất lợi này đều có thể hồi phục.

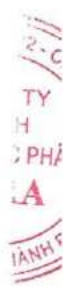
*Tùy theo mức độ nghiêm trọng của tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở từng bệnh nhân, bác sĩ xem xét đưa ra quyết định ngừng thuốc và xây dựng phác đồ điều trị phù hợp. Bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.*

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Quá liều epirubicin cấp tính sẽ dẫn đến suy tủy xương nặng (trong 10 – 14 ngày, chủ yếu là giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu), phản ứng độc tính trên đường tiêu hóa (chủ yếu là viêm niêm mạc) và biến chứng tim cấp tính (trong vòng 24 giờ). Suy tim tiềm ẩn đã được quan sát thấy khi dùng anthracycline trong vài tháng đến vài năm sau khi kết thúc điều trị.

#### **Xử trí**

Nếu các triệu chứng ngộ độc xảy ra, ngừng epirubicin ngay lập tức và bắt đầu điều trị triệu chứng. Cần tham khảo ý kiến của bác sĩ tim mạch trong trường hợp có liên quan đến tim. Trong trường hợp suy tủy xương rõ rệt, nên cân nhắc thay thế các thành phần máu bị thiếu và chuyển bệnh nhân đến phòng vô trùng. Epirubicin thẩm tách không hiệu quả *in vivo*. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận.



## **DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý:* Thuốc chống ung thư

*Mã ATC:* L01DB03

Epirubicin là chất độc tế bào thuộc nhóm anthracycline.

Cơ chế hoạt động của epirubicin liên quan đến khả năng liên kết với DNA. Các nghiên cứu trên mô hình nuôi cấy tế bào đã cho thấy epirubicin thấm nhanh vào tế bào, khu trú trong nhân tế bào và ức chế tổng hợp acid nucleic và quá trình nguyên phân. Hoạt tính của epirubicin đã được chứng minh có tác dụng trên nhiều khối u thực nghiệm, bao gồm bạch cầu L1210 và P388, sarcoma SA180 (dạng rắn và nang), u hắc tố B16, ung thư vú, ung thư biểu mô phổi Lewis và ung thư biểu mô đại tràng 38. Epirubicin cũng cho thấy hoạt tính chống lại các khối u ở người được cấy vào chuột không có tuyến ức (ung thư hắc tố, vú, phổi, tuyến tiền liệt và buồng trứng).

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### ***Hấp thu***

Trong các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân ung thư biểu mô bàng quang tại chỗ, nồng độ epirubicin trong huyết tương sau khi truyền nhỏ giọt vào bàng quang thường thấp (< 10 ng/ml). Do đó, không thể xác định sự tái hấp thu toàn thân đáng kể. Bệnh nhân có tổn thương niêm mạc bàng quang (ví dụ khối u, viêm bàng quang, phẫu thuật), tỷ lệ tái hấp thu cao hơn có thể được dự đoán.

### ***Phân bố***

Ở những bệnh nhân có chức năng gan và thận bình thường, nồng độ trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 60 – 150 mg/m<sup>2</sup> giảm theo mô hình động học ba ngăn với pha thải trừ đầu tiên rất nhanh và pha cuối chậm, thời gian bán thải trung bình khoảng 40 giờ. Tốc độ thanh thải thuốc trong huyết tương tuyến tính với liều dùng và quá trình chuyển hóa. Epirubicin được thải trừ chủ yếu qua gan; độ thanh thải huyết tương cao (0,9 L/phút), sự đào thải chậm này là do sự phân bố rộng rãi trong mô.

### ***Chuyển hóa***

Các chất chuyển hóa chính được xác định là epirubicinol (13-OH epirubicin) và glucuronide của epirubicin và epirubicinol.

Dẫn xuất 4'-O-glucuronide hóa giúp phân biệt epirubicin với doxorubicin và có thể giải thích cho việc thải trừ epirubicin nhanh hơn và giảm độc tính. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa chính, dẫn xuất 13-OH (epirubicinol) luôn thấp hơn và gần như tương đương với nồng độ của epirubicin chưa chuyển hóa.

### ***Thải trừ***

Bài tiết qua mật là con đường thải trừ chính, khoảng 40% liều dùng được tìm thấy ở mật trong vòng 72 giờ. Hoạt chất không qua được hàng rào máu não.

Sự bài tiết qua nước tiểu chiếm khoảng 9 – 10% liều dùng trong 48 giờ.

### ***Tuyến tính/phi tuyến tính***

Từ 60 đến 120 mg/m<sup>2</sup> có dược động học tuyến tính rộng, 150 mg/m<sup>2</sup> nằm ở ngưỡng tuyến tính của liều.

## **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 lọ x 5 ml.

Hộp 1 lọ x 25 ml.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, nhiệt độ 2 – 8°C.

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Nhà sản xuất.

### **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.*

Epirubicin hydrochloride có thể được pha loãng với dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% và dùng tiêm truyền tĩnh mạch. Dung dịch sau khi pha loãng đến nồng độ 0,5 mg/ml có thể ổn định về mặt vật lý và hóa học trong 48 giờ ở 25°C.

Dung dịch nên được dùng ngay sau khi pha loãng. Nếu không được sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trong quá trình sử dụng trước khi dùng thuốc là trách nhiệm của người sử dụng.

*Cơ sở sản xuất:*

**Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA**

*Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.*

