

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epirubicin Actavis, 2 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter süstelahust sisaldab 2 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.

Üks 5 ml viaal sisaldab 10 mg epirubitsiinvesinikkloriidi, mis vastab 9,35 mg epirubitsiinile.

Üks 10 ml viaal sisaldab 20 mg epirubitsiinvesinikkloriidi, mis vastab 18,7 mg epirubitsiinile.

Üks 25 ml viaal sisaldab 50 mg epirubitsiinvesinikkloriidi, mis vastab 46,75 mg epirubitsiinile.

Üks 50 ml viaal sisaldab 100 mg epirubitsiinvesinikkloriidi, mis vastab 93,5 mg epirubitsiinile.

Üks 100 ml viaal sisaldab 200 mg epirubitsiinvesinikkloriidi, mis vastab 187 mg epirubitsiinile.

INN. *Epirubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: naatrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge punane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pahaloomuliste kasvajate ravi, sh:

- rinnanäärmevähk
- maovähk.

Intravesikaalne manustamine:

- kusepõie papillaarne transitoorrakk-kartsinoom
- *in situ* kusepõiekartsinoom
- pindmise kusepõiekartsinoomi retsidiivide profülaktika pärast transuretraalset reseksiooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Epirubitsiin on ainult intravenoosseks või intravesikaalseks manustamiseks.

Lapsed

Ravi ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel andmed puuduvad.

Intravenoosne manustamine

Ravimit soovitatakse süstida vabalt voolava intravenoosse infusioonilahuse süsteemi kaudu, pärast kontrollimist, kas nõel on korralikult veenis. Tuleb olla hoolikas ja vältida ekstravasatsiooni (vt lõik 4.4). Ekstravasatsiooni korral tuleb manustamine koheselt lõpetada.

Tavaline annus

Kui epirubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse monoterapiana, on soovitatav annus tsükli kohta täiskasvanul 60...90 mg/m² kehapinna kohta. Epirubitsiinvesinikkloriidi tuleb manustada intravenoosselt 3...5 minuti jooksul. Annustamist korratakse 21-päevaste intervallidega, sõltuvalt patsiendi hematomedullaarsest seisundist. Toksilisuse ilmingute tekkimisel, k.a raske neutropeenia/neutropeeniline palavik ja trombotsütopeenia (mis võib püsida 21 päeva), tuleb annust muuta või järgmist annustamist edasi lükata.

Suur annus

Suure annusega ravis võib epirubitsiinvesinikkloriidi manustada intravenoosse boolussüstena 3...5 minuti jooksul või infusioonina kestvusega kuni 30 minutit.

Rinnanäärme vähk

Varase rinnanäärmevähi adjuvantravis positiivsete lümfisõlmedega patsientidele soovitatakse epirubitsiinvesinikkloriidi intravenoosseid annuseid alates 100 mg/m² (üksikannusena 1. päeval) kuni 120 mg/m² (jagatuna kaheks annuseks 1. ja 8. päeval) iga 3...4 nädala järel, kombineerituna intravenoosse tsüklofosfamiidi ja 5-fluorouratsiiliga ning suukaudse tamoksifeeniga.

Patsientidel, kellel eelneva kemo- või radioterapia tõttu, ea tõttu või luuüdi kasvajalise infiltratsiooni tõttu on luuüdi funktsioon häirunud, on soovitatavad väiksemad annused (60...75 mg/m² tavalise või 105...120 mg/m² suurte annustega raviskeemideks). Ravitsükli jooksul manustatava ravimi koguanuse võib jagada 2...3 järjestikuse päeva peale.

Allpool on toodud tavaliselt kasutatavad epirubitsiini annused erinevate kasvajate monoterapias ja kombineeritud kemoterapias:

	Epirubitsiinvesinikkloriidi annus (mg/m ²) ^a	
Vähi näidustus	Monoterapia	Kombineeritud ravi
Maovähk	60...90	50
Kusepõievähk	50 mg/50 ml või 80 mg/50 ml (pindmine kusepõiekartsinoom) Profülaktika: 50 mg/50 ml nädalas 4 nädalat, seejärel üks kord kuus 11 kuud	

^a annused on antud üldiselt 1. päevaks või 1., 2. ja 3. päevaks 21-päevaste intervallidega.

Kombineeritud ravi

Kui epirubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste preparaatidega, peab annust vastavalt vähendama. Tavaliselt kasutatavad annused on näidatud eelnevas tabelis.

Maksafunktsiooni häire

Epirubitsiini peamiseks eliminatsiooniteeks on hepatobiliaarne süsteem. Maksafunktsiooni häirete korral tuleb annust vähendada, vastavalt seerumi bilirubiini või AST tasemele järgnevalt:

Mõõdukas maksakahjustus (bilirubiin: 1,4...3 mg/100 ml) puhul on vaja annust vähendada 50%, raske maksakahjustuse puhul (bilirubiin: > 3 mg/100 ml) on vajalik annust vähendada 75%.

AST*)

2...5 korda üle normi ülemise piiri
>5 korda üle normi ülemise piiri

Annuse vähendamine

50%
75%

*) seerumi aspartaataminotransferaas

Neerufunktsiooni häire

Mõõduka neerufunktsiooni häire korral ei ole vaja annust vähendada, kuna ainult piiratud hulk epirubitsiini eritub neerude kaudu. Annuste kohaldamine on vajalik patsientide puhul, kellel seerumi kreatiniini kliirens >5mg/dl.

Intravesikaalne manustamine

Epirubitsiinvesinikkloriidi võib intravesikaalselt manustada pindmiste tuumorite ja lokaalse kusepõievähi ravis. Invasiivsete tuumorite puhul, mis on penetreerunud läbi põie seina, ei tohi kasutada intravesikaalset ravi, sellisel juhul on sobivam süsteemne teraapia või kirurgiline sekkumine (vt lõik 4.3). Epirubitsiinvesinikkloriidi on edukalt kasutatud ka intravesikaalselt retsiidiivide profülaktikas pärast pindmiste tuumorite transuretraalset reseksiooni taastekke vältimiseks.

Pindmise kusepõievähi ravis kasutatakse järgmisi annustamisskeeme, kasutades allpool toodud lahjendustabelit:

Instillatsioon 1 kord nädalas 50 mg/50 ml (lahjendatuna füsioloogilise lahuse või destilleeritud steriilse veega) 8 nädalat. Lokaalse toksilisuse tekkimisel soovitatakse annust vähendada kuni 30 mg/50 ml.

Lokaalne kusepõievähk: kuni 80 mg/50 ml (sõltuvalt patsiendi individuaalsest taluvusest).

Profülaktikaks: üks kord nädalas annuse 50 mg/50 ml manustamine 4 korda, millele järgneb 11 instillatsiooni samas annuses, üks instillatsioon kuus.

PÕIE INSTILLATSIOONILAHUSTE LAHJENDAMISE TABEL

Epirubitsiin-vesinikkloriidi vajalik annus	2 mg/ml epirubitsiin-vesinikkloriidi süste maht	Steriilse süstevee või 0,9% steriilse füsioloogilise lahuse kui lahusti maht	Põie instillatsiooniks vajalik kogumaht
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Lahus peab jääma põide 1...2 tunniks. Et vältida ravimi lahjenemist uriiniga, peab patsienti juhendama, et ta ei jooks mingeid jooke 12 tundi enne instillatsiooni. Instillatsiooni ajal peab patsient end aeg-ajalt pöörama ning teda tuleb õpetada mitte urineerima enne instillatsiooni lõppu.

4.3 Vastunäidustused

Epirubicin Actavis on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Ülitundlikkus teiste antratsükliinide või antratseendioonide suhtes.
- Imetamine.

Intravenoosel manustamisel:

- Persisteeruv müelosupressioon.
- Väljendunud müelosupressioon, mis on põhjustatud eelnevatest ravidest kas teiste kasvajatevastaste ainete või kiiritusravist.
- Eelnev ravi maksimaalsetes kumulatiivsetes annustes epirubitsiini ja/või teiste antratsükliinidega (nt doksorubitsiin või daunorubitsiin) ja antratseendioonidega (vt lõik 4.4).
- Praegune või anamneesis südamekahjustus, sh
 - NYHA (*New York Heart Association*) IV klassi südamepuudulikkus,
 - äge müokardiinfarkt ja varasema müokardiinfarktijärgne NYHA III või IV klassi südamepuudulikkus,
 - äge põletikuline südamehaigus,
 - arütmia tõsiste hemodünaamiliste tagajärgedega.
- Ebastabiilne stenokardia.
- Müokardiopaatia.

- Äge süsteemne infektsioon.
- Raske maksakahjustus.

Epirubicin Actavis on intravesikaalsel manustamisel vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Kuseteede põletikud.
- Hematuuria.
- Invasiivsed tuumorid, mis on penetreerunud läbi kusepõie seina.
- Kateteriseerimise probleemid.
- Kusepõiepõletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine: Epirubicin Actavis't võib manustada ainult kasvajakasvatase ravi ja kemoteraapia kogemustega arsti järelevalve all. Koheselt kättesaadavad peavad olema nii diagnostilised- kui ravivahendid müelosupressioonist tekkida võivate komplikatsioonide puhuks, eriti kui kasutatakse epirubitsiini suuri annuseid.

Enne ravi alustamist epirubitsiiniga peavad patsiendid olema tervenendud eelneva tsütotoksilise ravi poolt põhjustatud ägeda toksilisuse nähtudest (nt raske stomatiit või mukosiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja generaliseerunud infektsioonid).

Kuigi ravi epirubitsiini suurte annustega (nt ≥ 90 mg/m² iga 3 kuni 4 nädala järel) põhjustab üldiselt sarnaseid kõrvaltoimeid kui standardannuste korral täheldatud (< 90 mg/m² iga 3 kuni 4 nädala järel), võib neutropeenia ja stomatiidi/mukosiidi raskusaste suurened. Ravi epirubitsiini suurte annustega nõuab erilist tähelepanelikkust avaldunud müelosupressioonist tingitud võimalike kliiniliste tüsistuste suhtes.

Südamefunktsioon: Kardiotoksilisus on antratsükliinravi risk, mis võib avalduda varajaste (st ägedate) või hiliste (st hilinenud) juhtudena.

Varajased (st ägedad) juhud. Epirubitsiini varajane kardiotoksilisus seisneb peamiselt siinustahhükardia ja/või elektrokardiogrammi (EKG) kõrvalekallete tekkes, nagu mittespetsiifilised ST-T laine muutused. On teatatud ka tahhüarütmiatest, sh enneaegsetest ventrikulaarsetest kontraktsioonidest, ventrikulaarsest tahhükardiast ja bradükardiast, aga ka atrioventrikulaarsest ja His'i kimbu sääre blokaadist. Need toimed ei ennusta tavaliselt järgneva hilise kardiotoksilisuse kujunemist, omavad harva kliinilist tähtsust ja üldiselt ei anna põhjust epirubitsiinravi katkestamiseks.

Hilised (st hilinenud) juhud. Hilinenud kardiotoksilisus areneb tavaliselt epirubitsiini ravikuuri lõpus või 2 kuni 3 kuud pärast ravi lõpetamist, kuid teatatud on veelgi hilisematest juhtudest (mitu kuud kuni aastat pärast ravi lõpetamist). Hilinenud kardiomiopaatia avaldub vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemisena ja/või südame paispuudulikkuse (CHF) nähtude ja sümptomitena, nagu düspnoe, kopsuturse, tursed, kardiomegalia ja hepatomegalia, oliguuria, astsiit, pleuraefusioon ja galopeeriv rütm. Eluohtlik CHF on antratsükliinidest tingitud kardiomiopaatia kõige raskem vorm ja väljendab ravimi annust piiravat kumulatiivset toksilisust.

Epirubitsiini maksimaalse kumulatiivse annuse määramisel tuleb arvestada teiste samaaegselt kasutatavate potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega. Nii tavaannuste kui ka suurte annuste kasutamisel tohib kumulatiivset annust 900 mg/m² ületada ainult äärmiselt ettevaatlikult. Sellest piirist edasi suureneb pöördumatu südame paispuudulikkuse risk järsult (vt lõik 5.1). Enne ja pärast igat ravitsükli on soovitatav teha EKG. Muutused EKG-s, nagu T-saki lamendumine või inversioon, S-T segmendi depressioon või rütmihäirete teke, mis üldjuhul on mööduvad, ei ole ilmingimata ravi lõpetamise näidustuseks.

Enne ravi alustamist epirubitsiiniga ja seejärel kogu ravi vältel tuleb hinnata patsientide südamefunktsiooni, et vähendada raske südamekahjustuse tekkeriski. Püsiv QRS-voltaaži vähenemine, süstoolse intervalli pikenemine üle normväärtuse (PEP/LVET) ja väljutusfraktsiooni vähenemine on seotud antratsükliinidest tingitud kardiomiopaatia.

Epirubitsiinravi saavatel patsientidel on südamefunktsiooni kontroll väga oluline. Soovitatav on kasutada mitteinvasiivseid meetodeid. Muutused EKG-s võivad viidata antratsükliinidest põhjustatud kardiomiopaatiale, kuid EKG ei ole tundlik või spetsiifiline meetod järgneva antratsükliinidega-seotud kardiotoxilisuse määramiseks.

Südamepuudulikkust (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [*New York Heart Association*, NYHA] klass II...IV) on täheldatud patsientidel, kes saavad ravi ainult trastuzumabiga või kombinatsioonis antratsükliinidega, nagu epirubitsiin. See võib olla mõõdukas kuni raske ja seda on seostatud surmaga. Trastuzumabi ja antratsükliine, nagu epirubitsiin, ei tohi hetkel kombinatsioonis kasutada, välja arvatud hästikontrollitud kliinilistes uuringutes koos kardialse jälgimisega. Varem antratsükliine saanud patsientidel esineb ravi korral trastuzumabiga samuti kardiotoxilisuse oht, kuigi risk on väiksem kui trastuzumabi ja antratsükliinide koosmanustamisel.

Et trastuzumabi poolväärtusaeg on ligikaudu 28...38 päeva, võib ravim vereringes püsida 27 nädalat pärast ravi lõppu trastuzumabiga. Pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga võib esineda kardiotoxilisuse suurenenud oht nendel patsientidel, kes saavad antratsükliine, nagu epirubitsiin. Võimalusel korral peaksid arstid välitma antratsükliinipõhist ravi kuni 27 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga. Kui kasutatakse antratsükliine, nagu epirubitsiin, tuleb patsiendi südamentalitlust tähelepanelikult jälgida.

Kui sümptomaatiline südamepuudulikkus tekib ravi ajal trastuzumabiga pärast epirubitsiinravi, tuleb seda ravida selleks ette nähtud standardsete ravimitega.

Tõsiste kardiaalsete häirete riski saab vähendada vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) regulaarse jälgimisega ravi ajal, et funktsioonihäirete esimeste ilmingute korral ravi epirubitsiiniga koheselt lõpetada. Eelistatud meetod südamentalitluse korduvateks hindamiseks on väljutusfraktsiooni (LVEF) mõõtmine mitmevärvavalise radionukliidangiograafia (MUGA skaneerimine) või ehokardiograafiaga (ECHO). Soovitatav on ravieelne südame töö hindamine EKG ja MUGA skanneeringuga või ehokardiograafiliselt, eriti kardialse toksilisuse riskile predisponeeritud patsientidel. Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) korduvat määramist MUGA või ECHO-ga tuleb kasutada eriti antratsükliinide suurte kumulatiivsete annuste kasutamise korral. Kasutatavad hinnangumeetodid peavad jääma kogu jälgimise ajaks samaks. Riskifaktoritega patsientidel, eriti eelnevalt antratsükliin- või antratseendioonravi saanutel, peab südamefunktsiooni jälgimine olema eriti täpne.

Kardiomiopaatia tekkeriski tõttu tohib kumulatiivset annust 900 mg/m^2 suurendada ainult äärmiselt ettevaatlikult.

Südame toksilisuse riskifaktorite hulka kuuluvad aktiivne või varjatud kardiovaskulaarne haigus, eelnev või samaaegne mediastiinumi/perikardi piirkonna kiiritusravi, eelnev ravi teiste antratsükliinide või antratseendioonidega ja teiste südame kontraktiilsust pärssivate ravimite või kardiotoxilisete ravimite (nt trastuzumab) samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5), sh suurenenud riskigrupis on eakad.

Südamefunktsiooni tuleb eriti rangelt jälgida patsientidel, kes saavad suuri kumulatiivseid annuseid ja riskifaktoritega patsientidel. Sõltumata südame riskifaktorite olemasolust võib epirubitsiini kardiotoxilisus siiski esineda ka väiksema kumulatiivse annuse korral ($<900 \text{ mg/m}^2$). On tõenäoline, et epirubitsiini ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilisus on aditiivne. Südamepuudulikkuse korral tuleb epirubitsiini ravi katkestada.

Reproduktiivsüsteem: Epirubitsiin võib põhjustada genotoksilisust. Mehed, keda ravitakse epirubitsiiniga, peavad kasutama sobivat rasestumisvastast meetodit ning peaksid küsima nõu sperma konserveerimises osas, tulenevalt võimalikust epirubitsiini poolt põhjustatud infertiilsusest. Naised ei tohi epirubitsiini ravi ajal rasestuda. Mehed ja naised, kes saavad epirubitsiini ravi, peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Patsientidele, kes soovivad saada lapsi pärast ravi lõpetamist, tuleb soovitada geneetiku konsultatsiooni, kui see on sobiv ja kättesaadav (vt lõik 4.6).

Toimed süstekohal: Kui süste on tehtud väikesesse veresoonda või kui on süstitud korduvalt samasse veeni, võib tagajärjeks olla fleboskleroos. Soovitatud manustamisprotseduurist kinnipidamine võib minimeerida riski flebiidi/tromboflebiidi tekkeks süstekohas (vt lõik 4.2).

Ekstrasvasatsioon: Intravenoosse süste ajal toimuv ekstrasvasatsioon võib põhjustada lokaalset valu, raskeid koekahjustusi (vesikatsioon, raske tselluliit) ja nekroosi. Kui epirubitsiini intravenoosse manustamise ajal tekivad ekstrasvasatsiooni nähud või sümptomid, tuleb ravimi infusioon otsekohe lõpetada. Antratsükliinide ekstrasvasatsioonist tulenevaid kõrvaltoimeid on võimalik ennetada või vähendada kui kasutada koheselt spetsiaalseid ravimeid, nt desrasoksaan (kasutamist vt vastavast infolehest). Patsiendil saab valu vaigistada, kui piirkonda jahutatakse ja hoitakse seda jahutatuna, kasutades hüaluroonhapet ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO).. Järgneva perioodi jooksul tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuna nekroos võib ilmneda mitu nädalat pärast ekstrasvasatsiooni. Vajadusel tuleb konsulteerida plastilise kirurgia spetsialistiga võimaliku ekstsissiooni suhtes.

Hematoloogiline toksilisus: Nagu teiste tsütotoksiliste ainete korral, võib epirubitsiin põhjustada müelosupressiooni. Epirubitsiini ravi ajal ja enne igat ravitsükli tuleb kontrollida punaste vereliblede, valgete vereliblede, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu. Epirubitsiini hematoloogilise toksilisuse peamiseks avalduseks on annusest sõltuv pöörduv leukopeenia ja/või granulotsütopeenia (neutropeenia), mis on selle ravimi kõige sagedasemaks ägedaks annust piiravaks toksilisuseks. Leukopeenia ja neutropeenia on üldiselt raskemad suurte annustega raviskeemide korral, saavutades madalaima taseme enamikul juhtudest 10. kuni 14. päeval pärast ravimi manustamist; see on tavaliselt möödud ning valgete vereliblede/neutrofiilide arv taastub enamikul juhtudest normaalse väärtuseni 21. päevaks. Võivad esineda ka trombotsütopeenia ($<100\,000$ trombotsüüti/ mm^3) ja aneemia. Raske müelosupressiooni kliinilisteks tagajärgedeks on palavik, infektsioon, sepsis/septitseemia, septiline šokk, verejooks, kudede hüpoksia või surm.

Sekundaarne leukeemia: Antratsükliinidega, sh epirubitsiiniga ravitud patsientidel on teatatud sekundaarsest leukeemiast koos preleukeemilise faasiga või ilma. Sekundaarne leukeemia on sagedasem, kui selliseid ravimeid manustatakse kombinatsioonis DNA-d kahjustavate antineoplastiliste ainetega, kombinatsioonis kiiritusraviga, siis kui patsiendid on eelnevalt saanud tugevat ravi tsütotoksiliste ainetega või kui antratsükliinide annuseid on suurendatud. Nendel leukeemiatel võib olla 1- kuni 3-aastane peiteperiood (vt lõik 5.1).

Tuumori lüüsi sündroom: Epirubitsiin võib põhjustada hüperurikeemiat ulatusliku puriinide lagundamise tõttu, millega kaasneb ravimitest tingitud neoplastiliste rakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom). Seetõttu tuleb pärast esialgset ravi hinnata kusihappe, kaaliumi, kaltsiumfosfaadi ja kreatiniini taset veres. Hüdreerimine, uriini alkaliseerimine ja ennetav ravi allopurinooliga hüperurikeemia ärahoidmiseks võib minimeerida tuumori lüüsi sündroomi võimalikke tüsistusi.

Immunosupresseerivad toimed/suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonide suhtes – Elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine patsientidele, kelle immuunsus on langenud kemoterapeutikumide, sh epirubitsiini tõttu, võib põhjustada tõsiseid või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.5). Epirubitsiini saavatel patsientidel tuleb vältida elusvaktsiinidega vaktsineerimist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid sellise vaktsineerimise vastus võib olla vähenenud.

Seedetrakt: Epirubitsiinil on emeetiline toime. Mukosiit/stomatiit ilmneb üldiselt varsti pärast ravimi manustamist ja raskel juhul võib see mõne päevaga progresseeruda limaskesta haavandumiseks. Enamik patsientidest paraneb sellest kõrvaltoimest kolmandaks ravinädalaks.

Maksafunktsioon: Epirubitsiin elimineerub peamiselt maksa kaudu. Sel põhjusel peab enne ravi alustamist ja ravi ajal kontrollima maksa funktsiooni (AST, ALT, aluseline fosfataas, seerumi üldbilirubiin). Alanenud maksafunktsiooniga patsientidel võib epirubitsiini kliirens väheneda, mis võib viia toksilisuse suurenemisele. Neil patsientidel soovitatakse kasutada väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidele ei tohi epirubitsiini manustada (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon: Alanenud neerufunktsiooniga patsientide puhul tuleb seerumi kreatiniinitaset regulaarselt kontrollida enne ravi alustamist ja ravi ajal. Kõrgenenud kreatiniinitasemega (>5 mg/dl) patsientidel soovitatakse annust vähendada (vt lõik 4.2).

Muud: Nagu teiste tsütotoksiliste ainete korral, on ka epirubitsiini kasutamisel teatatud ajaliselt kokkulangevast tromboflebiidist ja trombemboolia fenomenist, sh kopsuembooliast (mõnedel juhtudel letaalsest).

Epirubitsiin võib anda uriinile punase värvuse ühe-kahe päeva vältel pärast manustamist.

Täiendavad hoiatused ja ettevaatusabinõud teiste manustamisviiside korral

Intravesikaalne manustamine: Epirubitsiini manustamine võib põhjustada keemilise tsüstiidi sümptomeid (nt düsuuria, polüuuria, nüktuuria, stranguuria, hematuuria, ebamugavustunne kusepõies, kusepõie seina nekroos) ja kusepõie konstriksioone. Erilist tähelepanu peab pöörama kateteriseerimise probleemidele (nagu kusiti obstruktsioon massiivsete intravesikaalsete tuumorite tõttu).

Intraarteriaalne manustamine: Epirubitsiini intraarteriaalne manustamine (arteriaalne embolisatsioon kateetri kaudu hepatotsellulaarse vähi või maksa metastaaside lokaalse või piirkondliku ravi eesmärgil) võib põhjustada (lisaks süsteemsele toksilisusele, mis on kvalitatiivselt sarnane pärast epirubitsiini intravenooset manustamist täheldatuga) lokaalseid või piirkondlikke nähte, sh mao- ja kaksteistsõrmiku haavandeid (mis on tõenäoliselt tingitud ravimite tagasivoolest maoarterisse) ja sapiteede kitsenemist ravimi poolt indutseeritud skleroseeriva kolangiidi tõttu. See manustamisviis võib viia infiltreerunud kudede laialdase nekroosini.

Abiained

Natrium

Ravim sisaldab 18 mg naatriumi 5 ml viaali kohta, mis on võrdne 0,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 35 mg naatriumi 10 ml viaali kohta, mis on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 89 mg naatriumi 25 ml viaali kohta, mis on võrdne 4,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 177 mg naatriumi 50 ml viaali kohta, mis on võrdne 8,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 354 mg naatriumi 100 ml viaali kohta, mis on võrdne 17,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Epirubitsiini kasutatakse peamiselt kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ravimitega. Aditiivne toksilisus võib ilmneda eriti luuüdi/hematoloogiliste ja seedetrakti toimete osas (vt lõik 4.4). Epirubitsiini kasutamisel kombinatsioonis teiste potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimite (nt 5-fluorouratsiil, tsüklofosfamiid, tsiplatiin ja taksaanid) kemoterapiaga või samaaegne (või eelnev) keskseinandi kiiritusravi, samuti teiste südant mõjutavate ühendite (nt kaltsiumikanali blokaatorid) samaaegsel kasutamisel on nõutav südametöö jälgimine kogu ravi jooksul.

Epirubitsiin metaboliseeritakse ulatuslikult maksas. Samaaegse ravi poolt põhjustatud maksa funktsiooni muutused võivad mõjutada epirubitsiini metabolismi, farmakokineetikat, ravitoimet ja/või toksilisust (vt lõik 4.4).

Antratsükliine, sh epirubitsiini, ei tohi manustada kombinatsioonis teiste kardiotoksiliste ainete, välja arvatud juhul kui patsiendi südamefunktsiooni jälgitakse hoolikalt. Ka pärast ravi lõpetamist teiste kardiotoksiliste ainete, eriti pika poolväärtusajaga ainete, nagu trastuzumab, võib antratsükliine saavatel patsientidel esineda suurem risk kardiotoksilisuse tekkeks. Trastuzumabi

poolväärtusaeg on ligikaudu 28...38 ööpäeva ja see võib püsida vereringes kuni 27 nädalat. Seetõttu peavad arstid võimaluse korral vältima antratsükliinil põhinevat ravi kuni 27 nädalat pärast ravi lõpetamist trastuzumabiga. Kui antratsükliin kasutatakse enne seda aega, on soovitatav hoolikalt jälgida südamefunktsiooni.

Epirubitsiini saavatel patsientidel tuleb vältida vaksineerimist elusvaktsiinidega. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada; siiski võib vastus nendele vaktsiinidele olla nõrgenenud.

Deksverapamiil võib mõjutada epirubitsiini farmakokineetikat ja võimalik, et suurendab selle luuüdi pärssivat toimet.

Ühes uuringus leiti, et dotsetakseel võib suurendada epirubitsiini metaboliitide plasmakontsentratsiooni, kui seda manustada vahetult pärast epirubitsiini.

Interferoon α_2b -ga koosmanustamine võib põhjustada epirubitsiini nii lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaja kui totaalse kliirensi languse.

Paklitakseeli manustamine enne epirubitsiini võib põhjustada muutumatu epirubitsiini ja selle metaboliitide (nt epirubitsinool) kontsentratsiooni suurenemist plasmas, viimased ei ole siiski ei toksilised ega aktiivsed. Manustamine koos paklitakseeli või dotsetakseeliga ei mõjutanud epirubitsiini farmakokineetikat, kui epirubitsiini manustati enne taksaani. Ühe uuringu kohaselt on epirubitsiini toime vähenenud paklitakseeli kliirens. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui kasutada kahe toimeaine diferentseeritud manustamist. Epirubitsiini ja paklitakseeli infusioone tohib teostada, jättes 2 toimeaine manustamise vahele vähemalt 24-tunnise intervalli.

Kiniin võib kiirendada epirubitsiini esialgset jaotumist verest kudedesse ja võib sellega mõjutada epirubitsiini jaotumist punaverelibledes.

Tsimetidiin 400 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna enne epirubitsiini 100 mg/m² iga kolme nädala järel, tekitab epirubitsiini AUC 50% suurenemise ja epirubitsinooli AUC 41% suurenemise (viimati nimetatu p<0,05). 7-deoksü-doksorubitsinool aglükooni AUC ja maksa verevarustus ei vähenenud, seega tulemusi ei ole võimalik seletada tsütokroom P450 aktiivsuse alanemisega. Tsimetidiini manustamine tuleb katkestada epirubitsiiniga ravi ajal.

Ravi korral (eelneva ravi korral) luuüdi mõjutada võivate ravimitega (nt tsütostaatikumid, sulfoonamiidid, klooramfenikool, difenüülhüdantoin, amidopüriini derivaadid, antiretroviraalsed ained) tuleb arvestada võimaliku märkimisväärsete hematopoeesi häiretega.

Dekstrasoksaani ja antratsükliini kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib suureneha müelosupressioon.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fertiilses eas naised tuleb nõustada, et nad väldiks rasestumist ravi ajal ning kasutaks efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Loomkatsete andmetest nähtub, et epirubitsiini manustamine rasedale naisele võib põhjustada lootekahjustusi (vt lõik 5.3). Kui epirubitsiini kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravimi võtmise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele ning kaaluda tuleb võimalikku geneetiku konsultatsiooni. Puuduvad lõplikud andmed selle kohta, kas epirubitsiin võib põhjustada teratogeneesi. Nagu enamus vähivastaseid preparaate, on ka epirubitsiin näidanud mutageenseid ja kartsinogeenseid toimeid loomadele (vt lõik 5.3). Rasedatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Epirubitsiini tohib raseduse ajal kasutada vaid siis, kui potentsiaalne kasu õigustab potentsiaalset kahju lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas epirubitsiin eritub inimese rinnapiima. Kuna mitmed ravimid, sealhulgas teised antratsükliinid, erituvad rinnapiima ning kuna esineb potentsiaalne riski tõsiste kõrvaltoimete tekkel imikule, peab enne ravi alustamist rinnaga toitmise katkestama.

Fertiilsus

Puudub ühene arusaam, kas epirubitsiin võib negatiivselt mõjutada inimese fertiilsust. Epirubitsiin võib indutseerida inimese spermatoosidide kromosomaalseid kahjustusi. Mehed, kes saavad ravi epirubitsiiniga, peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning kui see on sobiv ja kättesaadav, küsima lisainformatsiooni sperma konserveerimise osas tulenevalt epirubitsiini võimalikust pöördumatust toimest viljakusele. Mõlemal, nii epirubitsiini saavaid mehi kui naisi, tuleb informeerida potentsiaalsetest kõrvaltoimetest reproduksioonile. Epirubitsiin võib põhjustada amenorröad või enneaegset menopausi menopausieelses eas naistel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Epirubitsiini toimet autojuhtimisele või masinate käsitlemise võimele ei ole süstematiseeritud hinnatud. Epirubitsiin võib põhjustada iiveldushooge ja oksendamist, mis võib ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal epirubitsiiniga on täheldatud ja kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid järgmistes sagedustes: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Rohkem kui 10%-l ravitud patsientidest võib oodata kõrvaltoimete esinemist. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on müelosupressioon, seedetrakti kõrvaltoimed, anoreksia, alopeetsia, infektsioon.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioonid
	Teadmata	Pneumoonia, sepsis ja septiline šokk võivad tekkida müelosupressiooni tulemusena
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Äge lümfotsütaarne leukeemia, äge müeloidne leukeemia. Sekundaarne äge müeloidne leukeemia koos preleukeemilise faasiga või ilma, patsientidel, keda on ravitud epirubitsiini ja DNA-d kahjustavate antineoplastiliste ainete kombinatsiooniga. Neil leukeemiatel on lühike (1...3- aastat) peiteperiood
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Müelosupressioon* (leukopeenia, granulotsütopeenia ja neutropeenia, aneemia ja febriline neutropeenia)
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia
	Teadmata	Hemorraagia ja kudede hüpoksia (müelosupressiooni tulemusena)
Immuunsüsteemi häired	Sage	Allergilised reaktsioonid intravesikaalse manustamise tagajärjel
	Harv	Anafülaksia (anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid koos šokiga või ilma, k.a nahalööve, pruuritus, palavik ja külmavärinad)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia, dehüdratsioon
	Harv	Hüperurikeemia (neoplastiliste rakkude kiire lagunemise tulemusena (vt lõik 4.4)
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu
	Harv	Pearinglus
Silma kahjustused	Teadmata	Konjunktiviit, keratiit

Südame häired	Harv	Kardiotoksilisus (EKG muutused, tahhükardia, arütmiaid, kardiomiopaatia, südame paispuudulikkus (düsnoe; tursed, maksa suurenemine, astsiit, kopsuturse, pleuraefusioon, galopeeriv südamerütm), ventrikulaarne tahhükardia, bradükardia, AV-blokaad, His'i kimbu sääre blokaad (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Sage	Kuumahood
	Aeg-ajalt	Flebiit, tromboflebiit
	Teadmata	Šokk, üksikud trombemboolilised juhud (sh kopsuembolism (erandjuhtudel fataalne))
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine, diarröa, mis võib viia dehüdratsioonini, söögiisu kaotus ja alakõhuvalu. Mukosiit (võib ilmneda 5...10 päeva pärast ravi alustamist ning esineb tavaliselt stomatiidina koos valulike erosioonide, haavandite ja veritsustega, mis paiknevad põhiliselt keelel ja keelealusel limaskestal), stomatiit, ösofagiit ja suu limaskesta hüperpigmentatsioon võib samuti esineda
	Teadmata	Suuvalu, limaskesta põletustunne
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia, tavaliselt pöörduv, tekib 60...90% ravitud juhtudest; sellega kaasub habemekasvu puudumine meestel
	Aeg-ajalt	Naha ja küünte hüperpigmentatsioon, erüteem, valgustundlikkus, kiiritatud naha ülitundlikkus (kiirituse taastekke reaktsioon)
	Harv	Urtikaaria
	Teadmata	Paikne toksilisus, nahalööve, sügelus, nahamuutused, õhetus
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Uriini värvumine punakaks 1 kuni 2 päeva pärast manustamist
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Amenorröa, azoospermia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Punetus piki infusiooniks kasutatud veeni. Paikne flebiit, fleboskleroos. Võib esineda paikne valu ja koenekroos (juhusliku paravenoosse süste järgselt)
	Harv	Palavik, külmavärinad, hüperpüreksia, üldine halb enesetunne, nõrkus
	Teadmata	Raske tselluliit
Uuringud	Harv	Transaminaaside aktiivsuse muutused
	Teadmata	Asümptomaatilised langused vasaku vatsakese väljutusfraktsioonis
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Pärast intravesikaalset manustamist on täheldatud keemilist tsüstiiti, mõnikord hemorraagilist (vt lõik 4.4)

*Epirubitsiini suuri annuseid on ohutult manustatud suurele hulgale erinevate soliidtuumoritega varem ravi mittesaanud patsientidele. Tekkinud kõrvaltoimed ei erinenud tavaannuste manustamisel tekkivatest kõrvaltoimetest, välja arvatud pöörduv raske neutropeenia (<500 neutrofiili/mm³ <7 päeva), mis ilmnis enamikul patsientidest. Ainult üksikud patsiendid vajasisid komplikatsioonina tekkinud raskete infektsioonide tõttu hospitaliseerimist ja toetavat ravi.

Intravesikaalne manustamine

Kuna pärast intravesikaalset instillatsiooni imendub tagasi ainult väike kogus toimeainet, esineb nii raskeid süsteemseid kõrvaltoimeid kui ka allergilisi reaktsioone harva. Sageli on teatatud lokaalsetest

reaktsioonidest, nagu põletustunne ja sage urineerimine (pollakisuuria). Üksikjuhtudel on teatatud bakteriaalsest või keemilisest tsüstiidist (vt lõik 4.4). Need kõrvaltoimed on enamasti pöörduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Epirubitsiini ägeda üleannustamise järgselt on oodata ägedat müokardi degeneratsiooni (peamiselt leukopeenia ning trombotsütopeeniat) 10...14 päeva jooksul pärast manustamist ning gastrointestinaalseid mürgistusnähtusid (peamiselt mukosiit) ja akuutseid südamekomplikatsioone. Antratsükliinide kasutamisel on hilist südamepuudulikkust täheldatud kuni mitmeid kuid kuni aastaid pärast ravi lõppu (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja südamepuudulikkuse nähtude ilmnemisel rakendada konventsionaalset ravi.

Ravi

Sümptomaatiline. Ravi eesmärgiks peab olema patsiendi toetamine selle perioodi vältel ning ravi peab hõlmama meetmeid, nagu antibiootikumid, vereülekanne ning võimalikult steriilne põetusmeetod. Epirubitsiin ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antratsükliinid ja sarnased ained.
ATC-kood: L01DB03

Epirubitsiini toimemehhanism on seotud tema võimega seonduda DNA-ga. Uuringud rakukultuurides on näidanud kiiret tungimist rakku, kus ravim lokaliseerub peamiselt tuumas ning pärsib nukleiinhappe sünteesi ja mitoosi. Epirubitsiin on tõestatud aktiivne paljude eksperimentaalsete kasvajate vastu, kaasa arvatud leukeemiad L1210 ja P388, sarkoom SA180 (tihked ja astsiitilised vormid), melanoom B16, rinnanäärmevähk, Lewis'i kopsuvähk ja jämesoolevähk 38. Ravim on näidanud aktiivsust ka atüümilistele paljastele hiirtele transplanteeritud inimese kasvajate vastu (melanoom, rinnanäärme-, kopsu-, prostata- ja munasarjavähk).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidel järgib epirubitsiini plasmataase pärast intravenooset annust 60...150 mg/m² tri-eksponentsiaalselt vähenevat kõverat väga kiire esimese faasi ja aeglase terminaalse faasiga keskmise poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Need annused on farmakokineetilise lineaarsuse piires nii plasma kliirensi kui metaboolse raja mõistes. 60...120 mg/m² vahel on farmakokineetika ulatuslikult lineaarne, 150 mg/m² on annust limiteeriv lineaarsus. Peamisteks metaboliitideks on epirubitsinool (13-OH epirubitsiin) ja epirubitsiini ning epirubitsinooli glükuroniidid.

Farmakokineetilises uuringus lokaalse põievähi patsientidel on epirubitsiini kontsentratsioon pärast intravesikaalset manustamist tavaliselt madal (<10 ng/ml). Seetõttu ei ole märkimisväärset süsteemset imendumist oodata. Põie limaskestast kahjustusega patsientidel (nt tuumor, tsüstiit, operatsioon) võib eeldada suuremat imendumist.

Metaboolsest vaatepunktist eristab epirubitsiini doksorubitsiinist 4'-O-glükuronisatsioon, see võib olla ka epirubitsiini kiirema eliminatsiooni ja vähenenud toksilisuse aluseks. Peamise metaboliidi, 13-OH derivaadi (epirubitsinool) plasmasisaldused on märkimisväärselt madalamad ja enamvähem sarnased muutumatul kujul oleva ravimi hulgaga.

Epirubitsiin elimineerub peamiselt maksa kaudu; kõrged plasmakliirensi väärtused (0,9 l/min) viitavad asjaolule, et eliminatsioon on aeglane ulatusliku kudedesse jaotumise tõttu. Uriiniga eritub ligikaudu 9...10% manustatud annusest 48 tunni jooksul.

Eritumine sapiga on eliminatsiooni peamine tee, ligikaudu 40% manustatud annusest on sapis 72 tunni jooksul. Ravim ei läbi hematoentsefaalset barjääri.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pärast epirubitsiini korduvat manustamist olid rottidel, küülikute ja koertel sihtorganiteks hemolümfopeesi süsteem, seedetrakt, neerud, maks ja reproduktiivorganid. Epirubitsiin oli rottidel, küülikutel ja koertel ka kardiotoksiline.

Epirubitsiin, nii nagu teised antratsükliinid on osutunud rottidel mutageenseks, genotoksiliseks, embrüotoksiliseks ja kartsinogeenseks.

Rottidel ega küülikutel väärarenguid ei ole täheldatud, kuid nagu teisi antratsükliine ja tsütotoksilisi ravimeid, tuleb epirubitsiini pidada potentsiaalselt teratogeenseks.

Paikse taluvuse uuringus rottide ja hiirtega leiti, et epirubitsiini ekstravasatsioon põhjustab koenekroosi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape (pH kohaldamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Vältida tuleks pikemat kontakti kõigi alkaalse pH-ga lahustega, kuna tekib ravimi hüdrolüüs, see käib ka bikarbonaati sisaldavate lahuste kohta. Lubatud on ainult need lahustid, mis on loetletud lõigus 6.6.

Süstelahust ega lahjendatud lahust ei tohi ühegi teise ravimiga segada. Teatatud on füüsilisest sobimatusest hepariiniga.

Epirubitsiini ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikusaeg

Müügipakendis:
3 aastat.

Pärast esmast avamist:

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kasutamata jäänud lahus tuleb pärast manustamist hävitada. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb preparaat kasutada kohe pärast kummikorgi esmast läbistamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Pärast süstelahuse lahjendamist:

Ravim tuleb kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast esmast avamist ja ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaasviaalid (tüüp I) bromobutüülkummist korgiga ja metall kattega (alumiinium) polüpropüleen kettaga. Epirubicin Actavis on pakendatud plastikust kaitsekillesse või ilma.

Pakendi suurused:

- 1 x 5 ml viaal (10 mg/5 ml)
- 1 x 10 ml viaal (20 mg/10 ml)
- 1 x 25 ml viaal (50 mg/25 ml)
- 1 x 50 ml viaal (100 mg/50 ml)
- 1 x 100 ml viaal (200 mg/100 ml)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosne manustamine: Epirubicin Actavis't soovitatakse süstida vabalt voolava intravenoosse infusioonilahuse süsteemi kaudu (vt lõik 4.2).

Intravesikaalne manustamine: Epirubicin Actavis't tuleb enne manustamist lahjendada steriilse süsteveega või 0,9% steriilse füsioloogilise lahusega (vt lõik 4.2).

Süstelahus ei sisalda säilitusaineid ning seetõttu tuleb viaali jäänud kasutamata lahus koheselt hävitada.

Kasvajavastaste ainete ohutu käsitlemise ja hävitamise juhised:

1. Süstelahust tohivad ette valmistada ainult selleks vastava väljaõpe saanud meditsiinitöötajad aseptilistes tingimustes.
2. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma eraldi ruumis aseptilisel alal.
3. Personal peab kandma kaitseriietust: ühekordseid kindaid, prille, kitlit, ja maski.
4. Tuleb võtta kasutusele meetmed vältimaks preparaadi juhuslikku sattumist silma. Juhul kui siiski on toimunud kontakt silmaga, loputage silma suure koguse vee ja/või 0,9% naatriumkloriidi lahusega. Seejärel minge arsti juurde konsultatsioonile.
5. Nahale sattumise korral peske seda piirkonda hoolikalt seebi ja vee või naatriumbikarbonaadi lahusega. Kuid ärge kraapige nahka harjaga. Peske alati käsi ka pärast kinnaste äravõtmist.
6. Lahuse laialipritsimise või lekkimise korral tuleb pindu töödelda lahjendatud naatriumhüpokloritiga (1% saadav klorit), eelistatavalt eelnevalt leotada ja siis loputada veega. Kõik puhastusvahendid tuleb hävitada vastavalt alltoodud juhendile.
7. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi tsütotoksiliste ainetega kokku puutuda.
8. Tsütotoksiliste ainete lahustamiseks ja/või lahjendamiseks kasutatud esemete (süstlad, nõelad jne) hävitamisel tuleb rakendada vajalikke ettevaatusabinõusid. Kasutamata jäänud lahus või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður

Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

569808

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020