

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epirubicin Teva, 2 mg/ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süste- või infusioonilahust sisaldab 2 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.

- Üks 5 ml viaal sisaldab 10 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
- Üks 10 ml viaal sisaldab 20 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
- Üks 25 ml viaal sisaldab 50 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
- Üks 75 ml viaal sisaldab 150 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.
- Üks 100 ml viaal sisaldab 200 mg epirubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Epirubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 ml süste- või infusioonilahust sisaldab 3,5 mg naatriumi.

- Üks viaal 5 ml lahusega sisaldab 17,7 mg naatriumi.
- Üks viaal 10 ml lahusega sisaldab 35,4 mg naatriumi.
- Üks viaal 25 ml lahusega sisaldab 88,5 mg naatriumi.
- Üks viaal 75 ml lahusega sisaldab 265,5 mg naatriumi.
- Üks viaal 100 ml lahusega sisaldab 354,1 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge punane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pahaloomuliste kasvaja ravi, sh:

- rinnanäärmevähk
- maovähk

Intravesikaalne manustamine:

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

Intravesikaalsel manustamisel on kasu-riski suhe positiivne ainult neil patsientidel, kellele BCG nõrgestatud elusvaktsiin ei sobi või on vastunäidustatud.

Epirubitsiini võib kasutada polükemoteraapia raviskeemides.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine - intravenoosne manustamine

Punast lahust, mis peab olema selge ja läbipaistev, on soovitatav süstida kateetri kaudu füsioloogilise naatriumkloriidilahuse või 5% glükoosilahuse vabalt voolava intravenoosse infusiooni süsteemi, kestusega kuni 30 minutit (sõltuvalt annusest ja infusiooni mahust). Nõel peab olema korralikult veenis. See meetod vähendab tromboosi ja ekstavasatsiooni riski, mis võib viia tõsise tselluliidi ja nekroosini. Ekstrasvasatsiooni korral tuleb manustamine otsekohe lõpetada. Manustamine väiksesse veeni ja korduv manustamine samasse veeni võib põhjustada venoosset skleroosi.

Tavaline annus (maovähk)

Kui epirubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse monoterapiana, on soovitatav annus täiskasvanutel 60...90 mg/m² kehapinna kohta. Epirubitsiinvesinikkloriidi tuleb manustada intravenoosselt 3...5 minuti jooksul. See annus manustatakse üksikannusena või jaotatakse 2-3 järjestikusele päevale. Seda korratakse 21-päevaste intervallidega.

Annustamisskeemi puhul tuleb arvestada patsiendi hematomedullaarse seisundiga.

Toksilisuse ilmingute tekkimisel, sh neutropeeniat/neutropeeniline palavik ja trombotsütopeeniat (mis võib püsida 21 päeva), võib olla vajalik annust kohandada või järgmist manustamist edasi lükata.

Kombineeritud kemoterapia

Kui epirubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis teiste kasvajakasvatavate ravimitega, vähendatakse annust vastavalt. Tavaliselt kasutatav annus maovähi puhul on 50 mg/m².

Suur annus (rinnanäärmevähk)

Rinnanäärmevähi suurte annustega monoterapias tuleb epirubitsiini manustada järgmise skeemi kohaselt:

Suure annusega ravi korral võib epirubitsiini manustada intravenoosse boolussüstena 3...5 minuti jooksul või infusioonina kestusega kuni 30 minutit.

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, vanuse tõttu või luuüdi kasvajakasvatavate infiltratsioonide korral on luuüdi funktsioon langenud, on soovitatavad väiksemad annused (60...75 mg/m² tavalise või 105...120 mg/m² suure annusega ravi jaoks). Ravitsükli jooksul manustatava koguanuse saab jagada 2...3 järjestikuse päeva peale.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel on soovitatav annust vähendada.

Lapsed

Epirubitsiini ohutust ja efektiivsust lastel ei ole tõestatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Epirubitsiin elimineerub peamiselt maksa kaudu. Maksafunktsiooni häire korral tuleb annust vähendada järgnevalt, et vältida üldise toksilisuse suurenemist:

Seerumi bilirubiin	ASAT (aspartaataminotransferaas)	Annuse vähendamine
1,4...3 mg/100 ml	2...4 korda üle normi ülemise piiri	Annuse vähendamine 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 korda üle normi ülemise piiri	Annuse vähendamine 75%

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõdukas neerupuudulikkus ei ole annuse vähendamise põhjuseks, arvestades piiratud epirubitsiini kogust, mis eritub sel teel. Siiski on soovitatav annust vähendada raske neerupuudulikkusega patsientidel (seerumi kreatiniini sisaldus > 450 µmol/l).

Annustamine - intravesikaalne manustamine

Juhiste saamiseks ravimi lahjendamiseks enne manustamist vt ka lõik 6.6.

Epirubitsiini võib intravesikaalselt manustada pindmise kusepõievähi ravis, *carcinoma in situ* ravis ja retsidiivide profülaktikas pärast transuretraalset reseksiooni. Seda ei tohi intravesikaalselt manustada invasiivsete tuumorite ravis, mis on penetreerinud läbi põie seina, sellistes olukordades on sobivam süsteemne ravi või kirurgiline sekkumine.

Kasutusel on erinevad annustamisskeemid. Järgnevat saab kasutada juhisenä:

- Pindmine kusepõievähk: kusepõie instillatsioon üks kord nädalas annusega 50 mg/50 ml (lahjendatuna füsioloogilise naatriumkloriidi lahusega või steriilse veega) 8 nädalat. Lokaalse toksilisuse tekkimisel (keemiline tsüstiit) on soovitatav annust vähendada kuni 30 mg/50 ml.
- *Carcinoma in situ*: kuni 80 mg/50 ml (sõltuvalt patsiendi taluvusest).
- Retsidiivide profülaktika pärast transuretraalset reseksiooni: üks kord nädalas annuse 50 mg/50 ml manustamine 4 korda, millele järgneb 11 instillatsiooni sama annusega kuuajaliste vahedega.

Põie instillatsioonilahuste lahjendamise tabel

Epirubitsiin-vesinikkloriidi vajalik annus	2 mg/ml epirubitsiin-vesinikkloriidi süste maht	Steriilse süstevee või 0,9% steriilse naatriumkloriidilahuse kui lahusti maht	Põie instillatsiooniks vajaminev 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 vähemalt 1...2 tunniks. Et vältida ravimi liigset lahjenemist uriiniga, peab patsienti juhendama, et ta ei jooks mingeid jooke 12 tundi enne instillatsiooni. Instillatsiooni ajal peab patsienti aeg-ajalt pöörama ning samuti tuleb teda juhendada mitte urineerima enne instillatsiooni lõppu.

Manustamisviis

Epirubitsiini on mõeldud ainult intravenoosseks või intravesikaalseks manustamiseks.

Epirubitsiini ei tohi manustada subkutaanselt ega intramuskulaarselt.

Intravesikaalseks manustamiseks peab ravimit lahjendama (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus epirubitsiinvesinikkloriidi, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste antratsükliinide või antratseendioonide suhtes.

Imetamine.

Intravenoosne kasutamine

- püsiv müelosupressioon
- raske maksakahjustus
- raske südamepuudulikkus (sh 4. staadiumi südamelihase puudulikkus, äge müokardiinfarkt ja eelnev müokardiinfarkt, mis viis 3. või 4. staadiumi südamelihase puudulikkuse tekkeni, ägedad põletikulised südamehaigused)

- hiljutine müokardiinfarkt
- rasked südame rütmihäired
- eelnev ravi epirubitsiinvesinikkloriidi ja/või teiste antratsükliinide või antratseendioonide maksimaalsete kumulatiivsete annustega (vt lõik 4.4)
- ägedate süsteemsete infektsioonidega patsiendid
- ebastabiilne stenokardia
- kardiomiopaatia.

Intravesikaalne kasutamine

- kuseteede infektsioonid
- kusepõiepõletik
- hematuuria
- invasiivsed tuumorid, mis on penetreerunud läbi kusepõie seina
- kateteriseerimise probleemid
- jääkuriini suur maht
- kontraheerunud kusepõis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine - Epirubitsiini võib manustada ainult kvalifitseeritud tsütotoksilise ravi kasutamise kogemusega arsti järelevalve all.

Epirubitsiini ei tohi manustada subkutaanselt või intramuskulaarselt.

Esialgne ravi nõuab mitmete laboratoorsete parameetrite ja südame funktsiooni algväärtuste hoolikat kontrolli.

Kui epirubitsiini manustatakse pideva infusioonina, tuleb seda eelistatult teha tsentraalse venosse kateetri kaudu.

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

Kuigi ravi epirubitsiinvesinikkloriidi 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 suureneda. Ravi epirubitsiinvesinikkloriidi suurte annustega nõuab erilist tähelepanelikkust avaldunud müelosupressioonist tingitud võimalike kliiniliste tüsistuste suhtes.

Südame funktsioon – Kardiotoksilisus on antratsükliinravi risk, mis võib avalduda varajaste (st ägedate) või hiliste (st hilinenud) juhtudena.

Siia kuuluvad püsiv QRS-voltaaži vähenemine, süstoolse intervalli pikenedamine üle normväärtuste (PEP/LVET) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine. Tsütostaatilistest ravimitest põhjustatud südamepuudulikkuse varajane kliiniline diagnoos näib olevat äärmiselt oluline digitaalse preparaadi, diureetikumide või perifeersete vasodilataatorite ravi, madala naatriumisaldusega dieedi ja piisava voodirežiimiga edu saavutamisel. Seetõttu on epirubitsiinravi saavatel patsientidel väga tähtis jälgida südant ja südamefunktsiooni hindamisel on soovitatav kasutada mitteinvasiivseid meetodeid.

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 enneagsetest 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, pleura efusioon ja galopeeriv rütm. Eluohtlik CHF on antratsükliinidest tingitud kardiomiopaatia kõige raskem vorm ja väljendab ravimi annust piiravat kumulatiivset toksilisust.

Risk CHF kujunemiseks suureneb kiiresti epirubitsiinvesinikkloriidi kumulatiivse koguannuse suurenemisel üle 900 mg/m^2 või väiksema kumulatiivse annuse ületamisel patsientidel, kes said kiiritusravi mediastiinumi piirkonda; seda kumulatiivset annust tohib ületada ainult äärmise ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Enne ravi epirubitsiiniga tuleb patsientidel hinnata südame funktsiooni ja jälgida seda ravi käigus (EKG; ehokardiograafia või väljutusfraktsiooni nukleaarse mõõtmise (radionukleiidangiograafia) kaudu), et minimeerida riski raske südamekahjustuse tekkeks. Riski saab vähendada, kui ravikuuri jooksul jälgitakse regulaarselt LVEF ja funktsiooni kahjustuse esimeste nähtude ilmnemisel katkestatakse ravi epirubitsiiniga kohe. Sobiv kvantitatiivne meetod südame funktsiooni korduvaks hindamiseks (LVEF hindamine) on mitmevärviline radionukleiidangiograafia (MUGA) või ehokardiograafia (ECHO). Soovitav on ravieelne kardiale seisundi hindamine EKG ja kas MUGA skaneerimise või ECHO abil, eeskätt suurenenud kardiotoksilisuse riskifaktoritega patsientidel. Teostada tuleb LVEF korduvat hindamist MUGA või ECHO abil, eeskätt antratsükliinide suurte kumulatiivsete annuste korral. Hindamiseks kasutatav tehnika peab jääma kogu jälgimise ajal samaks.

Riski tõttu kardiomiopaatia tekkeks tohib epirubitsiinvesinikkloriidi kumulatiivset annust 900 mg/m^2 ületada ainult äärmise ettevaatusega.

Epirubitsiinvesinikkloriidi maksimaalse kumulatiivse annuse määramisel tuleb arvesse võtta mistahes samaaegset ravi potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega. Nii tavaliste kui suurte epirubitsiinvesinikkloriidi annuste korral võib kumulatiivset annust $900 \dots 1000 \text{ mg/m}^2$ ületada vaid äärmise ettevaatusega. Selle taseme ületamisel suureneb tublisti risk pöördumatu südame paispuudulikkuse tekkeks.

Südametoksilisuse 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 kardiotoksiliste ravimite (nt trastuzumab) samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5). Risk on suurem eakatel. Patsientidel, kes on saanud trastuzumabi monoteerapiana või kombinatsioonis antratsükliinidega, nagu epirubitsiin, on täheldatud südamepuudulikkust (*New York Heart Association* [NYHA] klass II...IV). See võib olla mõõdukas kuni raske ja seda on seostatud surmaga.

Trastuzumabi ja antratsükliine, nagu epirubitsiin, ei tohi kasutada samaaegselt kombinatsioonis, välja arvatud hästi kontrollitud kliinilise uuringu tingimustes koos südame töö jälgimisega. Patsientidel, kes on eelnevalt saanud raviks antratsükliine, on samuti kardiotoksilisuse risk trastuzumab-raviga, kuigi see risk on väiksem kui trastuzumabi ja antratsükliinide samaaegse kasutamise korral.

Kuna trastuzumabi poolväärtusaeg on ligikaudu 28-38 päeva, võib trastuzumabi leiduda vereringes kuni 27 nädalat pärast trastuzumab-ravi lõppemist. Patsientidel, kes saavad antratsükliine, nagu epirubitsiin, pärast trastuzumab-ravi lõppemist, võib olla suurenenud risk kardiotoksilisuse tekkeks. Võimaluse korral peaksid arstid vältima antratsükliinidel põhinevat ravi kuni 27 nädala jooksul pärast trastuzumab-ravi lõppemist. Kui antratsükliine, nagu epirubitsiin, kasutatakse, tuleb patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgida.

Kui pärast epirubitsiin-ravi tekib trastuzumab-ravi ajal sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida selleks mõeldud standardravimitega.

Südame funktsiooni tuleb eriti rangelt jälgida patsientidel, kes saavad suuri kumulatiivseid annuseid ja riskifaktoritega patsientidel. Suurem kardiotoksilisuse risk on ka eakatel, lastel ja patsientidel, kellel on anamneesis südamehaigus.

Sõltumata südame riskifaktorite olemasolust võib epirubitsiini kardiotoksilisus siiski esineda ka väiksema kumulatiivse annuse korral.

On tõenäoline, et epirubitsiini ja teiste antratsükliinide või antratseendioonide toksilisus on aditiivne.

Hematoloogiline toksilisus – Nagu teiste tsütotoksiliste ainete korral, võib epirubitsiin põhjustada müelosupressiooni. Enne iga epirubitsiini ravitsükli ja iga tsükli ajal tuleb hinnata hematoloogilist profiili, sh diferentseeritud valgevereliblede (WBC) hulka. Epirubitsiini hematoloogilise toksilisuse peamiseks avalduseks on annusest sõltuv pöörduv leukopeenia ja/või granuloütopenia (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 mööduv ning WBC/neutrofiilide arv taastub enamikul juhtudest normaalse väärtuseni 21. päevaks. Võivad esineda ka trombotsütopenia 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).

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 – Epirubitsiini peamine eliminatsioonitee on hepatobiliaarne süsteem. Enne ravi algust epirubitsiiniga ja ravi ajal tuleb hinnata seerumi üldbilirubiini, alkaalse fosfataasi, ALAT ja ASAT aktiivsust. Patsientidel, kellel on bilirubiini või ASAT aktiivsuse tõus, võib ravimi kliirens olla aeglustunud ja üldine toksilisus suurenenud. Neil patsientidel on soovitatav kasutada väiksemaid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidele ei tohi epirubitsiini manustada (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon – Enne ravi algust ja ravi ajal tuleb hinnata kreatiniini sisaldust seerumis. Patsientidel, kellel kreatiniini tase seerumis on > 5 mg/dl, on vajalik annust kohandada (vt lõik 4.2).

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 kõrvaltoimena esinevat ekstrasvasatsiooni saab vältida või vähendada kohese spetsiifilise raviga, nt deksrasoksaan (kasutamist vt vastavast infolehest). Patsiendil saab valu vaigistada, kui piirkonda jahutatakse ja hoitakse seda jahutatuna, kasutades hüaluroonhapet ja DMSO-d. Erineva edukusega on kasutatud lokaalset infiltreerimist kortikosteroididega koos naatriumbikarbonaadi lahusega (8,4%) või ilma, hüaluroonhapet ja dimetüülsulfoksiidi ning külmakottide lokaalset manustamist. Järgneva perioodi jooksul tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuna nekroos võib ilmnedu mitu nädalat pärast ekstrasvasatsiooni; tuleb konsulteerida plastilise kirurgiga võimaliku ekstsisiooni suhtes.

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

Tuumori lüüsi sündroom – Epirubitsiin võib põhjustada hüperurikeemiat ulatusliku puriinide lagundamise tõttu, millega kaasneb ravimitest tingitud neoplastiliste rakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom). Pärast esialgset ravi tuleb hinnata kusihappe, kaaliumi, kaltsiumfosfaadi ja kreatiini 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 elusvaktsiinidega vaksineerimist vältida. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada; siiski võib ravivastus nende vaktsiinide puhul olla vähenenud.

Reproduktiivsüsteem – Epirubitsiin võib põhjustada genotoksilisust. Mehed ja naised, keda ravitakse epirubitsiiniga, peavad kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit. Patsientidele, kes soovivad saada lapsi pärast ravi lõpetamist, tuleb soovitada geneetiku konsultatsiooni, kui see on sobiv ja kättesaadav (vt lõik 4.6).

Naatrium – See ravim sisaldab 3,5 mg (0,154 mmol) naatriumi ühe milliliitri süste- või infusioonilahuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

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 juhte, sh mao- ja kaksteistsõrmiku haavandeid (mis on tõenäoliselt tingitud ravimite tagasivoolust maoarterisse) ja sapiteede kitsenemist ravimi poolt indutseeritud skleroseeriva kolangiidi tõttu. See manustamisviis võib viia infiltreerunud kudede laialdase nekroosini.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Epirubitsiini kasutatakse peamiselt kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ravimitega. Aditiivne toksilisus võib ilmneda eriti lüüsi/hematoloogiliste ja seedetrakti kõrvaltoimete osas (vt lõik 4.4). Epirubitsiini kasutamisel kombinatsioonis teiste potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimite kemoterapiaga, samuti teiste südant mõjutavate ühendite (nt kaltsiumikanali blokaatorid) samaaegsel kasutamisel on nõutav südame töö 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).

Antratsükliin, sh epirubitsiini ei tohi manustada kombinatsioonis teiste kardiotoksiliste ainete, välja arvatud juhul kui patsiendi südame funktsiooni jälgitakse hoolikalt. Ka pärast ravi lõpetamist

teiste kardiotoksiliste ainetega, eriti pika poolväärtusajaga ainetega, 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 antratsükliine kasutatakse enne seda aega, on soovitatav hoolikalt jälgida südame funktsiooni.

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

Ravimid, mis indutseerivad ensüümi tsütokroom P450 (nt rifampitsiin ja barbituraadid), võivad suurendada epirubitsiini metabolismi, põhjustades selle efektiivsuse vähenemist.

Kui enne epirubitsiinvesinikkloriidi 100 mg/m² manustamist iga 3 nädala järel manustati 400 mg tsimetidiini kaks korda ööpäevas, siis see epirubitsiini AUC suurenemiseni 50% võrra ja epirubitsinooli AUC suurenemiseni 41% võrra (viimase p<0,05). 7-deoksü-doksorubitsinool-aglükooni AUC ja maksa verevool ei vähenenud, seega ei ole tulemused selgitatavad tsütokroom P450 aktiivsuse vähenemisega.

Ravi ajal epirubitsiiniga tuleb ravi tsimetidiiniga lõpetada.

Paklitakseeli manustamine enne epirubitsiini võib põhjustada muutumatu epirubitsiini ja selle metaboliitide kontsentratsiooni suurenemist plasmas, viimased ei ole siiski ei toksilised ega aktiivsed. Ühes uuringus oli hematoloogiline toksilisus suurem, kui paklitakseeli manustati enne epirubitsiini, võrreldes manustamisega pärast epirubitsiini.

Paklitakseeli või dotsetakseeli samaaegne manustamine ei mõjutanud epirubitsiini farmakokineetikat, kui epirubitsiini manustati enne taksaani.

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.

Deksverapamiil võib muuta epirubitsiini farmakokineetikat ja võimalik, et suurendab selle pärssivat toimet luudile.

Ühes uuringus leiti, et dotsetakseel võib suurendada epirubitsiini metaboliitide kontsentratsiooni plasmas, kui seda manustatakse vahetult pärast epirubitsiini.

Kiniin võib kiirendada epirubitsiini esmast jaotumist verest kudedesse ja võib omada toimet epirubitsiini punaverelibledetele jaotumisele.

Interferoon α -2b samaaegne manustamine võib põhjustada nii epirubitsiini lõpliku poolväärtusaja kui üldise kliirensi vähenemist.

Tuleb tähele panna võimalust, et hematopoees võib märgatavalt häiruda (eelneva) ravi korral ravimitega, mis mõjutavad luüdi (st tsütostaatikumid, sulfoonamiid, klooramfenikool, difenüülhüdantoin, amidopüriini derivaat, retroviirusevastased ained).

Eelnev deksrasoksaani suurte annuste (900 mg/m² ja 1200 mg/m²) manustamine võib suurendada epirubitsiini süsteemset kliirensit ja selle tagajärjel võib AUC väheneda.

Patsientidel, kes saavad antratsükliini ja deksrasoksaani kombinatsioonravi, võib tekkida müelosupressiooni suurenemine.

Epirubitsiini kardiotoksilisust potentseerivad teatud kiiritusravi meetodid ja eelnev või samaaegne teiste antratsükliini derivaatide (nt mitomütsiin-C, dakarbasiin, daktinomütsiin ja võimalik, et ka tsüklofosfamiid) või teiste kardiotoksiliste ravimite (nt 5-fluorouratsiil, tsüklofosfamiid, tsisplatiin, taksaanid) kasutamine. Epirubitsiin võib tugevdada kiiritusravi toimet mediastiinumi piirkonda.

Kui epirubitsiini kasutatakse samaaegselt teiste südamepuudulikkust põhjustada võivate ravimitega, nt kaltsiumikanali blokaatoritega, tuleb südame funktsiooni jälgida kogu ravikuuri jooksul.

Samaaegne kasutamine koos tsüklosporiiniga võib põhjustada ülemäärast immunosupressiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

(Vt lõik 5.3)

Fertiilsus

Epirubitsiin võib inimese spermatoosoidides põhjustada kromosoomide kahjustust. Epirubitsiinravi saavad mehed peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid ja kui see on sobiv ja kättesaadav, peavad pöörduma spetsialisti poole konsultatsiooniks sperma säilitamise suhtes, kuna on olemas võimalus ravi poolt põhjustatud pöördumatu viljatuse tekkeks. Epirubitsiinravi saavatel meessoost patsientidel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Epirubitsiin võib põhjustada menopausieelses eas naistel amenorröad või enneaegset menopausi. Mehed ja naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Rasedus

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

Loomkatsete andmetest nähtub, et epirubitsiini manustamine rasedale naisele võib põhjustada lootekahjustusi. Kui epirubitsiini kasutatakse raseduse ajal (eriti esimesel trimestril) või kui patsient rasestub ravimi võtmise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele ning tsütostaatilisi ravimeid tohib kasutada vaid rangelt näidustusel ja juhul kui potentsiaalset kasu emale on kaalutud reproduktiooni kõrvaltoimete riskidega.

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 paljud ravimid, sh teised antratsükliinid, erituvad inimese rinnapiima ja epirubitsiini tõsiste kõrvaltoimete võimaluse tõttu imikutele, peavad emad lõpetama rinnaga toitmise enne selle ravimi võtmist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Epirubitsiini toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole süstemaatiliselt hinnatud. Epirubitsiin võib siiski põhjustada iivelduse- ja oksendamise episoodide, mis võivad ajutiselt kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal epirubitsiiniga on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, millest on teatatud järgmiste esinemissagedustega: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioon
	Teadmata	Septiline šokk (võib esineda müelosupressiooni tulemusel), sepsis, pneumoonia
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Äge lümfotsüüt leukeemia, äge müelogeenne leukeemia koos preleukeemilise faasiga või ilma, patsientidel, keda on ravitud epirubitsiini ja DNA-d kahjustavate antineoplastiliste ainete kombinatsiooniga. Neil leukeemiatel on lühike (1...3-aastane) peiteperiood.
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Müelosupressioon (leukopeenia, granulotsütopeenia ja neutropeenia, aneemia ja febrilne neutropeenia)
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia
	Teadmata	Verejooks ja kudede hüpoksia müelosupressiooni tagajärjel
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaksia (anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid koos nahalööbe, kiheluse, palaviku ja külmavärinatega kulgeva šokiga või ilma)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia, dehüdratsioon
	Harv	Hüperurikeemia (vt lõik 4.4)
Närvisüsteemi häired	Harv	Pearinglus
	Teadmata	Perifeerne neuropaatia (suurte annuste korral), peavalu
Silma kahjustused	Teadmata	Konjunktiviit, keratiit
Südame häired	Harv	Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4), (düspnoe; tursed, hepatomegalia, astsiit, kopsuturse, pleura efusioonid, galopeeriv rütm), kardiotoksilisus (nt EKG kõrvalekalded, rütmihäired, kardiomiopaatia), ventrikulaarne tahhükardia, bradükardia, AV blokaad, His'i kimbu sääre blokaad
Vaskulaarsed häired	Sage	Kuumahood, fleboskleroos
	Aeg-ajalt	Flebiit, tromboflebiit
	Teadmata	Šokk, trombemboolia, sh kopsuemboolia (üksikjuhtudel letaalse lõppega)
Seedetrakti häired	Sage	Mukosiit (võib tekkida 5 kuni 10 päeva pärast ravi alustamist), ösofagiit, stomatiit, oksendamine, kõhulahtisus, mis võib viia dehüdratsioonini, iiveldus (iiveldus ja oksendamine esinevad sageli esimese 24 tunni jooksul (peaaegu kõigil patsientidel))
	Teadmata	Suu limaskestast erosioon, suu haavandumine, suuvalu, põletustunne limaskestal, suu verejooks, bukaalne pigmentatsioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia (60...90%-l ravitud juhtudest. Siia kuulub vähene habemekasv meestel. Alopeetsia on annusest sõltuv ja enamikul juhtudest pöörduv)
	Harv	Urtikaaria, kihelus, lokaalsed erütematoossed reaktsioonid piki veeni kulgu, mida kasutati süste tegemiseks
	Teadmata	Lokaalne toksilisus, lööve, sügelus, naha muutused, erüteem, kuumahood, naha ja küünte muutused (hüperpigmentatsioon), valgustundlikkus, kiiritatud naha ülitundlikkus (kiirituse taastekke reaktsioon)

<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga sage	Uriini värvumine punaseks 1 kuni 2 päevaks pärast manustamist
	Teadmata	Proteинуuria patsientidel, keda raviti suurte annustega
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Harv	Amenorröa, azoospermia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Erüteem infusioonikohas
	Harv	Halb enesetunne, astenia, palavik, külmavärinad, hüperpürektsia
	Teadmata	Lokaalne valu, raske tselluliit, kudede nekroos pärast juhuslikku paravenooset süstet
<i>Uuringud</i>	Harv	Transaminaaside aktiivsuse muutused
	Teadmata	Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni asümptomaatiline vähenemine
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Sage	Pärast intravesikaalset manustamist on täheldatud keemilist tsüstiiti, mis on mõnikord hemorraagiline (vt lõik 4.4).

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). Juhuti on teatatud bakteriaalsest või keemilisest tsüstiidist (vt lõik 4.4). Need kõrvaltoimed on enamasti pöörduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Epirubitsiini äge üleannustamine võib põhjustada rasket müelosupressiooni (peamiselt leukopeenia ja trombotsütopeenia), toksilisi toimeid seedetraktile (peamiselt mukosiit) ja ägedaid kardiaalseid komplikatsioone. Selle perioodi jooksul on vajalik vereülekanne, samuti isoleerimine steriilsesse ruumi. Antratsükliinide kasutamisel on latentset südamepuudulikkust täheldatud mitu kuud kuni mitu aastat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui tekivad südamepuudulikkuse nähud, tuleb patsiente ravida vastavalt tavapärastele juhistele.

Ravi:

Sümptomaatiline. Epirubitsiin ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antratsükliinid ja sarnased ained.

ATC-kood: L01DB03

Epirubitsiini toimemehhanism on seotud selle võimega moodustada komplekse DNA-ga. Eksperimentaalsed uuringud rakukultuurides on näidanud, et epirubitsiin tungib kiirelt raku, lokaliseerub tuumas ning pärsib nukleiinhappe sünteesi ja mitoosi. Epirubitsiini aktiivsust on tõestatud paljude eksperimentaalsete kasvajate suhtes, kaasa arvatud leukeemiad L1210 ja P388, sarkoom SA 180 (soliidsed ja astseetilised vormid), melanoom B16, rinnanäärmevähk, Lewis'i kopsukartsinoom ja jämesoolekartsinoom 38. Lisaks näidati toimet ka atüümilistele paljastele hiirtele

transplanteeritud inimese kasvajate vastu (melanoom, rinnanäärme-, kopsu-, prostata- ja munasarjakartsinoom).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidel järgib epirubitsiini plasmataase pärast intravenooset annust 60...150 mg/m² epirubitsiinvesinikkloriidi tri-eksponentsiaalselt vähenevat kõverat väga kiire esimese faasi ja aeglase terminaalse faasiga keskmise poolväärtusajaga ligikaudu 40 tundi. Need annused on farmakokineetilise lineaarsuse piirides nii plasma kliirensi kui metabolismi mõistes. Jaotumise uuringud rottidel näitasid, et epirubitsiin ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Epirubitsiini kõrged plasmakliirensi väärtused (0,9 l/min) ja aeglane eliminatsioon viitavad suurele jaotusruumalale.

Biotransformatsioon

Kõige olulisemateks kindlaks tehtud metaboliitideks on epirubitsinool (13-OH epirubitsiin), epirubitsiini ning epirubitsinooli glükuroniidid. 4'-O-glükuronisatsioon eristab epirubitsiini doksorubitsiinist ning see võib selgitada ka epirubitsiini kiiremat eliminatsiooni ja vähenenud toksilisust. Kõige olulisema metaboliidi, epirubitsinooli, plasmataasemed on alati väiksemad muutumatul kujul oleva ravimi plasmataasemetest ning on praktiliselt rööpsed.

Eritumine

Ligikaudu 9...10% manustatud annusest eritub 48 tunni jooksul uriiniga. Epirubitsiin eritub peamiselt maksa kaudu, ligikaudu 40% manustatud annusest on määratav sapist 72 tunni jooksul. Maksafunktsiooni häire põhjustab suuremaid plasmakontsentratsioone ja nõuab annuse vähendamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pärast epirubitsiini korduvat manustamist olid rottidel, küülikutel ja koertel märklaudorganiteks hemolümfopoeesi süsteem, seedetrakt, neerud, maks ja reproduktiivsed elundid. Epirubitsiin oli samuti rottidel, küülikutel ja koertel kardiotoksiline.

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

Rottidel läbi viidud peri- ja postnataalsed uuringud näitavad kõrvaltoimeid järglastel kliiniliste annuste kasutamisel. Ei ole teada, kas epirubitsiin eritub rinnapiima.

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

Loomkatsed näitavad, et epirubitsiinil on soodsam terapeutiline indeks ning väiksem süsteemne ja kardiotoksilisus kui doksorubitsiinil.

Paikse taluvuse uuringus rottidel ja hiirtel leiti, et epirubitsiini ekstravasatsioon põhjustab koenekroosi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape, pH kohandamiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Vältida tuleks pikemat kontakti leeliseliste lahustega, kuna see võib põhjustada hüdrolüüsi. Epirubicin Teva't ei tohi segada hepariiniga võimaliku sademe tekke tõttu.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Epirubicin Teva't võib lahjendada 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega ning manustada intravenoosselt. Intravesikaalsel manustamisel tuleb preparaati lahjendada 0,9% naatriumkloriidilahusega või steriilse veega. Keemilis-füüsikaline stabiilsus on järgmine:

Viaflo (mitte-PVC) kott	Külmkapp 2...8°C	Toatemperatuur 15...25°C, muutuv valgus
0,9% NaCl süstelahus	28 päeva	14 päeva
5% glükoosi süstelahus	28 päeva	28 päeva
Polüpropüleen süstal		
	Külmkapp 2...8°C	Toatemperatuur 15...25°C, muutuv valgus
0,9% NaCl süstelahus	28 päeva	14 päeva
Süstevesi	28 päeva	7 päeva
Lahjendamata	28 päeva	14 päeva

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida ja transportida külmas.

Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi ja säilitamist pärast avamist vt lõik 6.3.

Süstelahuse säilitamine külmas võib viia ravimi geelistumiseni. Geelistunud ravim muutub kergelt viskoosseks kuni liikuvaks lahuseks pärast rahulikku seismist 2 kuni maksimaalselt 4 tunni jooksul kontrollitud toatemperatuuril (15...25°C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Epirubicin Teva on saadaval värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on varustatud bromobutüülkummist korgi, alumiiniumkatte ja äramurtava kaanega, milles on vastavalt 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml ja 100 ml süste- või infusioonilahust.

Iga karp sisaldab ühte viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahust tohivad ette valmistada ainult selleks vastava väljaõppe saanud meditsiinitöötajad aseptilistes tingimustes.

Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma selleks ettenähtud aseptilisel alal.

Epirubicin Teva'ga töötavad isikud peavad kandma kaitsekindaid, kaitseprille ja maski.

Epirubicin Teva't võib lahjendada 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi lahusega ning manustada intravenoosselt. Lahus tuleb valmistada vahetult enne kasutamist. Intravesikaalseks manustamiseks tuleb ravimit lahjendada 0,9% naatriumkloriidilahusega või steriilse veega. Lahjendatud lahuse kontsentratsioon peab olema 0,6... 1,6 mg/ml.

Epirubicin Teva ei sisalda säilitusaineid ning on seetõttu sobiv ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütostaatikumidele esitatud nõuetele. Vt lisaks „Hävitamine“.

Mahavalgunud või välja imunud ravimit saab inaktiveerida 1% naatriumhüpokloriti lahuse või lihtsalt fosfaatpuhverlahusega (pH >8), kuni lahus on värvusetuks muutunud. Kõik puhastusvahendid tuleb hävitada vastavalt juhendile lõigus „Hävitamine“.

Rasedad naised peavad vältima kontakti tsütostaatiliste ainetega.

Väljaheide ja okse tuleb ära koristada ettevaatusega.

Katkise mahuti käsitsemisel tuleb kasutada samu ettevaatusabinõusid kui saastunud jäätmete korral. Saastunud jäätmeid tuleb säilitada vastavates erimärgistatud jäätmekonteinerites. Vt lõik „Hävitamine“.

Hävitamine

Kasutamata ravim, kõik ettevalmistamisel ning manustamisel kasutatud materjalid või materjalid, mis olid epirubitsiinvesinikkloriidiga kontaktis, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

621109

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.02.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2019