

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daunoblastina 20 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstelahuse pulbri viaal sisaldab 20 mg daunorubitsiinvesinikkloriidi.

INN. *Daunorubicinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Daunoblastina 20 mg süstelahuse pulber ja lahusti sisaldab 35,45 mg naatriumi ühes 10 ml lahusti viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Värvitu klaasist viaal sisaldab poorset, punakas-oranži külmkuivatatud kooki või massi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Ägedad leukeemiad

Märkus. Daunorubitsiin on antratsükliin, kasvajavastane antibiootikum, mida kasutatakse standardkomponendina mitmesugustes leukeemia raviskeemides.

Daunorubitsiin on näidustatud remissiooni indutseerimiseks alljärgnevate leukeemiate korral:

- äge müeloidne (mittelümfotsütaarne) leukeemia (*Acute Myelogenous Leukemia*, AML)
- äge lümfoidne leukeemia (*Acute Lymphocytic Leukemia*, ALL).

Daunorubitsiini võib samuti kasutada kombineeritult teiste kasvajavastaste ravimitega konsolidatsioon- ja/või säilitusravi skeemide koosseisus pärast AML remissiooni induktsiooni.

Patsientidel, kelle ALL säilitusravi ajal tekib retsidiiv, on daunorubitsiini sisaldavate kombinatsioonravi skeemidega võimalik täieliku remissiooni saavutamine.

Kroonilised leukeemiad

Daunorubitsiini võib kasutada kroonilise müeloidse leukeemiaga (*Chronic Myelogenous Leukemia*, CML) patsientide blastse faasi raviks kombineeritud skeemides, kui monoterapia ei ole enam tõhus.

Lapsed

Daunorubitsiin kombinatsioonravi skeemides on näidustatud ägeda lümfoidse leukeemia ja ägeda müeloidse leukeemia raviks lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi daunorubitsiinvesinikkloriidiga tohivad läbi viia ainult kasvajate ravile spetsialiseerunud arstid tervishoiuasutuses või koostöös haiglaga.

Remissiooni indutseerimiseks võib kasutada daunorubitsiinvesinikkloriidi erinevaid annustamisskeeme. Muuhulgas sõltub annus haiguse vormist ja kliinilisest seisundist.

Järgmised mg/m² väljendatud annustamise andmed tähendavad üht milligrammi toimeainet ruutmeetri kehapindala kohta.

Täiskasvanud

Individuaalne annus jääb vahemikku 0,5...3 mg/kg i.v., mis vastab ligikaudu 20...120 mg/m²-le.

0,5...1 mg/kg i.v. (ligikaudu 20...40 mg/m²) annuseid võib korrata ühe- või mitmepäevase intervalliga. 2 mg/kg i.v. (ligikaudu 80 mg/m²) annuste vahel peab olema vähemalt 4-päevane intervall.

2,5...3 mg/kg i.v. (ligikaudu 100...120 mg/m²) ühekordseid annuseid, mida kasutatakse harva, võib korrata vähemalt 7...14-päevaste intervallidega.

Infusioonide arv sõltub haigusjuhust ja see määratakse patsiendi ravivastuse ning ravimi taluvuse alusel. Erilist tähelepanu peab pöörama vererakkude arvule ja luuüdi näitajatele, samuti kombineerimisele muude tsütostaatikumidega.

Täiskasvanute kumulatiivset annust 550 mg/m² intravenoosselt (i.v.) ei tohi ületada raske südamekahjustuse kujunemise riski tõttu.

Kui varem või samal ajal on kiiritatud mediastiinumi või manustatud teisi kardiotoksilise toimega ühendeid, ei tohi kumulatiivne annus ületada 400 mg/m² i.v.

Maksa ja neerukahjustusega patsiendid

Daunorubitsiini ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele [Child-Pugh klass C (lõplik skoor 10...15)], vt lõik 4.3.

Kerge ja keskmise maksakahjustusega [Child-Pugh klass A (lõplik skoor 5...6)] ja B (lõplik skoor 7...9), soovitatavad annuse vähendamised põhinevad järgmistel seerumi bilirubiini tasemetel:

- bilirubiin 1,2...3 mg/dl: 1/2 soovitatud algdoosist;
- bilirubiin >3 mg/dl: 1/4 soovitatud algdoosist.

Mõõduka neerukahjustusega patsientide, glomerulaarfiltratsioonitase 30...59 ml/min, puhul tuleb daunorubitsiini doosi vähendada 50% võrra. Daunorubitsiin on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustuse (seerumi kreatiniinisaldus üle 3 mg/100 ml) korral peab daunorubitsiini annust vähendama 50% võrra.

On arutatud, et üle 60-aastastel patsientidel on vajalik annuse vähendamine, sest kemoteraapiaga kaasnevad riskid (enneaegne surm) suurenevad koos annusega.

Annust peab vähendama nendel patsientidel, kes on enne saanud tsütostaatilisi ravimeid või kelle terviseseisund on kehv.

Allpool välja toodud annustamisskeemid vabas kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega on vaid näited. Tegemist ei ole antud kombinatsioonide kliinilise toime ega ravi otstarbekuse hinnanguga ning need ei välista ka teisi võimalikke ravimkombinatsioone.

Ühekordsed ja ööpäevased annused

Kui ei ole teisiti määratud, kehtivad järgmised annustamissoovitused.

Äge lümfoblastiline leukeemia

1.	Vinkristiin	1,5 mg/m ²	intravenoosne	1., 8. ja 15. päev
	Daunorubitsiin	40 mg/m ²	intravenoosne	1. + 2., 8. + 9. ning 15. + 16. päev
	Prednisoon	60 mg/m ²	suukaudne	1...14. päev, seejärel järk-järguline vähendamine kuni 21. päevani

Korrata kuni täieliku remissioonini, alustada uuesti 22. päeval.

või

2.	Vinkristiin	1,5 mg/m ²	intravenoosne	1., 8., 15. ja 22. päev
	Daunorubitsiin	24 mg/m ²	intravenoosne	1., 8., 15. ja 22. päev
	Prednisoon	60 mg/m ²	suukaudne	1...22. päev, seejärel järk-järguline vähendamine kuni 28. päevani
	L-asparaginaas	5000 RÜ/m ²	intravenoosne	1...14. päev

Korrata kuni täieliku remissioonini, alustada uuesti 29. päeval.

Äge müebblastiline leukeemia

1.	Tioguaaniin	100 mg/m ²	suukaudne	1...5. päev ja 15...19. päev
	Daunorubitsiin	40 mg/m ²	intravenoosne	1. ja 15. päev
	Tsütarabiin	100 mg/m ²	intravenoosne	1...5. päev ja 15...19. päev
	Prednisoon	15...20 mg/m ²	suukaudne	1...5. päev ja 15...19. päev

või

2.	Tioguaaniin	100 mg/m ²	suukaudne	7 päeva jooksul iga 12 tunni järel
	Tsütarabiin	100 mg/m ²	intravenoosne	7 päeva jooksul 30 minutit korraga
	Daunorubitsiin	60 mg/m ²	intravenoosne	5...7. päev

või

3.	Tsütarabiin	100 mg/m ²	intravenoosne	1. ja 2. päeval 24-tunnise infusioonina, seejärel
		100 mg/m ²	intravenoosne	3...8. päev iga 12 tunni järel 30-minutilise infusioonina
	Daunorubitsiin	60 mg/m ²	intravenoosne	3., 4., 5. päev
	Tioguaaniin	100 mg/m ²	suukaudne	3...10. päev iga 12 tunni järel 7 päeva jooksul

või

4.	Daunorubitsiin	45 mg/m ²	intravenoosne	1...3. päev
	Tsütarabiin	100 mg/m ²	intravenoosne	7 päeva jooksul (1. tsükkel), seejärel
	Daunorubitsiin	45 mg/m ²	intravenoosne	1. ja 2. päev
	Tsütarabiin	100 mg/m ²	intravenoosne	5 päeva jooksul (kõik järgnevad tsüklid)

Eakad

Eakatel patsientidel (üle 60...65-aastat), kellele ei tohi või ei saa manustada daunorubitsiinvesinikkloriidi täisannuseid, võib remissiooni indutseerimiseks kasutada järgmisi

vähendatud annuseid: 30 mg/m² daunorubitsiinvesinikkloriidi i.v. 1...3. päeval koos jätkuva 100 mg/m² tsütarabiini i.v. infusiooniga 1...7. päeval.

Lapsed

Daunorubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonravi osana. Soovitatav annus on 0,5...1,5 mg/kg päevas (25...45 mg/m² päevas).

Daunorubitsiini annus lastele (üle 2-aastased) arvutatakse tavaliselt kehapindala alusel ning seda kohaldatakse iga patsiendi individuaalsete vajadustega, kliinilise ravivastuse ja patsiendi hematoloogiliste näitajate alusel. Ravikuure võib korrata 3...6 nädala järel.

Sobiv raviskeem määratakse kehtivate ravijuhendite põhjal.

Laste soovitatavat kumulatiivset annust ei tohi ületada raske südamekahjustuse kujunemise riski tõttu.

Alla 2-aastaste (või alla 0,5 m² kehapindalaga) laste puhul on maksimaalne kumulatiivne annus 10 mg/kg.

Üle 2-aastaste laste puhul on maksimaalne kumulatiivne annus 300 mg/m².

Manustamisviis

Daunorubitsiinvesinikkloriidi võib manustada ainult põhjendatud näidustusel ja onkoloogias ja hematoloogias spetsialiseerunud arsti järelevalve all. Remissiooni saavutamiseks peab indutseerimise alustamisel patsiendi hospitaliseerima.

Tsükleid korratakse individuaalse ravivastuse ja ravimi talutavuse alusel, kuni saavutatakse haiguse täielik remissioon.

Hematoloogilisi näitajaid on vaja hoolikalt jälgida. Luuüdi supressiooni etapis ei tohi patsient kokku puutuda nakkusallikatega, nt haigete isikutega. Daunorubitsiinvesinikkloriidi tohib süstida ainult veenisiseselt.

Daunorubitsiinvesinikkloriidi paravenoosel süstimisel tekkiva raskekujulise koenekroosi ohu tõttu on soovitatav ravimit süstida vabalt voolava 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahuse infusioonisüsteemi. Infusiooni kiirus võib varieeruda 2...3 minutist kuni 30...45 minutini.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Manustamise erihoiatuste kohta vt lõik 4.4.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste antratsükliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes
- püsiv müelosupressioon
- raskekujuline infektsioon
- raske maksafunktsiooni kahjustus (Child-Pugh klass C (lõplik skoor 10...15))
- raske neerufunktsiooni kahjustus (GFR 15...29 ml/min)
- südamelihase puudulikkus
- hiljutine müokardiinfarkt
- rasked arütmiaid
- imetamine

Daunorubitsiinvesinikkloriidi ei tohi kasutada, kui on juba manustatud suurim kumulatiivne annus daunorubitsiinvesinikkloriidi (500...600 mg/m² täiskasvanutel, 300 mg/m² lastel alates 2. eluaastast, 10 mg/kg kehakaalu kohta lastel kuni 2. eluaastani) või muud kardiotoksilist antratsükliini, sest eluohtliku südamekahjustuse oht suureneb märgatavalt.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Daunorubitsiinvesinikkloriidi käsitlemisel tuleb vältida igasugust kokkupuudet naha ja limaskestadega. Arstid ja õed peavad rangelt järgima ohutusnõudeid daunorubitsiinvesinikkloriidi võimaliku mutageense ning kartsinogeense toime tõttu. Eriline ettevaatus on soovitatav patsientide väljaheidete ja oksesega kokkupuutumisel, sest need võivad sisaldada daunorubitsiini või selle aktiivset metaboliiti. Rasedad töötajad ei tohi kokku puutuda tsütostaatikumidega.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Suhtelised vastunäidustused on kõrge astme pantsütopeenia või isoleeritud leuko-/trombotsütopeenia.

Teised suhtelised vastunäidustused on rasked kardiaalsed arütmiaid, eriti ventrikulaarsed tahhükardiad või arütmiaid koos kliiniliselt tähtsate hemodünaamiliste toimetega, kliiniliselt väljendunud südamepuudulikkus (isegi anamneesis), müokardiinfarkt, rasked neeru- ja maksahäired, rasedus ning patsiendi raske üldseisund. Raviarst kaalub riske ja kasusid ning otsustab ravi üle igal üksikul juhul.

Kontrollimata infektsioonid, eriti viirushaigused (vöötohatis), võivad eluohtlikult ägeneda pärast daunorubitsiinvesinikkloriidi manustamist selle immunosupressiivse toime tõttu.

Eriti ettevaatlik tuleb olla patsientidel, kellele on tehtud, tehakse või plaanitakse kiiritusravi. Neil patsientidel esineb suurenenud paiksete reaktsioonide risk kiirituspiirkonnas (taastumisfenomen) ravi ajal daunorubitsiinvesinikkloriidiga. Eelnev mediastiinumi kiiritamine suurendab daunorubitsiinvesinikkloriidi kardiotoksilisust.

Patsiendid peavad enne ravi alustamist daunorubitsiinvesinikkloriidiga taastuma eelneva tsütotoksilise ravi ägedast toksilisusest (nagu stomatiit, neutropeenia, trombotsütopeenia ja generaliseerunud infektsioonid).

Hematopoeetiline süsteem

Pärast terapeutilise annuse manustamist tekib immunosupressioon kõigil patsientidel. Pöörduv luuüdi supressioon tekib annusest sõltuvalt ja sisaldab peamiselt leukopeeniat, granulotsütopeeniat (neutropeeniat) ja trombotsütopeeniat. Aneemia esineb harvem. Madalaim tase saavutatakse 8...10 päeva pärast ravi alustamist. Taastumine tekib tavaliselt 2...3 nädalat pärast viimast süsti.

Müelotoksiliste tüsistuste vältimiseks on vajalik hoolikas verepildi jälgimine enne ravi ja ravi ajal. Erilist tähelepanu tuleb pöörata leukotsüütidele, granulotsüütidele, trombotsüütidele ja erütrotsüütidele. Palavik, infektsioonid, sepsis, septiline šokk, verejooksud ja koehüpoksia võivad esineda müelosupressiooni tulemusena ning viia isegi surmani. Tuleb tagada, et rasket infektsiooni ja/või verejooksu saab ravida kiiresti ja tõhusalt. Müelosupressioon võib vajada intensiivset toetavat ravi.

Sekundaarne leukeemia

Sekundaarset leukeemiat, preleukeemilise faasiga või ilma selleta, on esinenud patsientidel, keda on ravitud antratsükliinide, sealhulgas ka daunorubitsiinvesinikkloriidiga. Sekundaarne leukeemia on sagedasem, kui selliseid ravimeid manustatakse kombinatsioonis DNA-d kahjustavate kasvajakasvataste ainetega, kiiritusraviga, kui patsient on eelnevalt tugevalt ravitud tsütotoksiliste ravimitega või kui antratsükliinide annust on suurendatud. Sellistel juhtudel võib leukeemia korral esineda 1...3-aastane latentsiperiood.

Kardiotoksilisus

Müokardi kahjustus on üks peamisi riske ravi korral daunorubitsiinvesinikkloriidiga. Toksiline müokardi kahjustus daunorubitsiinvesinikkloriidiga võib esineda kahe vormina. Annusest sõltumatu „äge tüüp“ ilmneb supraventrikulaarsete arütmiatena (siinustahhükardia, enneaegsed ventrikulaarsed kontraktsioonid, AV-blokaad) ja/või mittespetsiifiliste EKG kõrvalekalletena (ST-T segmendi muutused, madala voltaažiga QRS-i kompleksid, T-sakid). On kirjeldatud ka stenokardiat, müokardiinfarkti, endomüokardiaalset fibroosi, perikardiiti/müokardiiti. „Edasilükatud tüüpi“ korral

võib tekkida kongestiivne kardiomiopaatia, eriti pärast suuri kumulatiivseid daunorubitsiinvesinikkloriidi annuseid. Mõnikord esineb see ravi ajal, kuid sageli ka kuid kuni aastaid pärast ravi lõppu ja see ilmneb kliiniliselt üldise südamepuudulikkusena, mis mõnikord viib surmani ägeda südamepuudulikkuse tõttu. Nende kõrvaltoimete raskusaste ja sagedus sõltuvad kumulatiivsest daunorubitsiinvesinikkloriidi annusest.

Seetõttu on vajalik südamealatluse jälgimine enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi, et kindlaks teha kardiaalsete tüsistuste risk nii vara kui võimalik. Rutiinse jälgimise jaoks on kõige sobivamad vahendid EKG ja vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni määramine (UCG, MUGA uuring). Läviannus täiskasvanutele on umbes 550 mg/m², üle 2-aastastele lastele umbes 300 mg/m² ja alla 2-aastastele lastele umbes 10 mg/kg kehakaalu kohta.

Kardiotoksilisuse riskiteguriteks on aktiivne või varjatud kardiovaskulaarne haigus, varasem või kaasuv mediastiinumi/perikardi piirkonna kiiritusravi, varasem ravi teiste antratsükliinide või antratseendioonidega ja samaaegne ravi südamelihase kontraktiilsust pärssivate või kardiotoksiliste ravimitega (näiteks trastusumab). Antratsükliin, sealhulgas daunorubitsiinvesinikkloriidi, ei tohi manustada koos teiste kardiotoksiliste ravimitega, kui samal ajal ei jälgita hoolikalt patsiendi südamealatlust. Patsientidel, kes saavad antratsükliinide pärast ravi lõpetamist teiste kardiotoksiliste ravimitega, eelkõige selliste ravimitega, millel on pikk poolväärtusaeg, nagu näiteks trastusumab (muutuva poolväärtusajaga, elimineerumise periood organismist kuni 7 kuud), võib olla ka suurem risk kardiotoksilisuse tekkeks. Seetõttu tuleb võimaluse korral antratsükliinide kasutamisel põhinevat ravi vältida kuni ekspositsioon eelnevatele kardiotoksilistele ainetele on väga väike. Kui see on aga vältimatu, siis on soovitatav hoolikalt jälgida patsiendi südamefunktsiooni. Sellistel juhtudel võib kumulatiivset annust 400 mg/m² täiskasvanutel ületada vaid äärmise ettevaatusega.

Südamehaiguse või väljendunud arteriaalse hüpertensiooni ja torakaalse kiirituse anamneesiga eakatel patsientidel esineb suurem risk, suurem risk esineb ka lastel. Neil tingimustel ei tohi täiskasvanutel ületada kumulatiivset annust 400 mg/m². Müokardi kahjustuse suurenenud riski tõttu lastel ja noorukitel on neil juhtudel soovitatav pikaajaline kardioloogiline jälgimine.

Mitmed laste pikaajalised uuringud viitavad sellele, et pärast ravi antratsükliiniga võivad esineda paljude aastate pikkuse peiteaja ja progresseeruva kuluga kongestiivsed kardiomiopaatiad.

Võrreldes täiskasvanutega viivad juba väiksemad kumulatiivsed annused tõenäoliselt kliiniliselt olulise südamealatluse häireni. Steinherzi jt (JAMA, 25. sept, 1991, kd 266, nr 12) artikkel kirjeldab doksorubitsiini ja daunorubitsiinvesinikkloriidi pikaajalisi kardiotoksilisi kõrvaltoimeid 201-l ravitud lapsel. Patsiendid said doksorubitsiini ja/või daunorubitsiinvesinikkloriidi kumulatiivse koguannuse 200...1275 mg/m² (keskmiselt 450 mg/m²), osaliselt ka mediastiinumi kiiritust. Ravi toimus 4...20 aasta eest (keskmiselt 7 aastat tagasi). Eeldati, et doksorubitsiini kardiotoksilisus on võrreldav daunorubitsiinvesinikkloriidi omaga. Täheldati südame pumbafunktsiooni häireid, kui lühenenud fraktsioon ehk kardioagrammil oli < 29% või kui väljutusfraktsioon radionukleiidide ventrikulogrammis oli < 50% või kui vähenemist täheldati füüsilisel koormusel. Südamealatluse häirete esinemissagedus oli 11%, kui kumulatiivne antratsükliini annus oli alla 400 mg/m², 28% annuse puhul 400...599 mg/m² ja 47% annuse puhul 600...799 mg/m². 100%-line südamealatluse häirete esinemissagedus ilmnis seitsmel patsiendil, kes olid saanud rohkem kui 800 mg/m². Lisakiiritus suurendas südame talitlushäirete esinemissagedust igal annuse tasemel. 9 patsiendil 201-st uuritud patsiendist esinesid lisaks kardiaalsed sümptomid südamepuudulikkuse, juhtehäirete ja arütmiate näol. 4 patsiendil 9-st tekkisid sümptomid esimest korda 12...18 aastat pärast kemoteraapia lõppu.

Maksa- ja neerutalitus

Daunorubitsiinvesinikkloriid metaboliseeritakse peamiselt maksas ja eritatakse sapiga. Tüsistuste vältimiseks soovitatakse enne ravi daunorubitsiinvesinikkloriidiga jälgida maksafunktsiooni. Maksafunktsiooni kahjustused vajavad annuse vähendamist, mis põhineb seerumi bilirubiinisaldusel (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidele ei tohi daunorubitsiini manustada (vt lõik 4.3).

Neerutalitluse häire võib samuti indutseerida toksilisuse suurenemist. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist kontrollida neerutalitlust (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Hüperurikeemia ja kusihaappe nefropaatia võivad esineda massiivse leukeemiliste rakkude hävimise tulemusena koos võimaliku neerufunktsiooni kahjustusega, eriti ravieelse leukotsüütide arvu suurenemise korral. Ulatus sõltub kasvaja kogumassist. Profülaktiline allopurinooli manustamine on vajalik ägeda leukeemia ravi korral (esimene tsükkel), et vältida neerutorukeste kahjustust koos neerupuudulikkusega ülaltoodud põhjustel. Tekkida võib nefrootiline sündroom.

Pärast esmast ravi tuleb hinnata kusihaappe, kaaliumi, kaltsiumfosfaadi ja kreatiniini taset veres. Hüdratsioon, uriini aluseliseks muutmine ja profülaktika allopurinooliga hüperurikeemia vältimiseks võivad vähendada tuumori lüüsi sündroomi tüsistuste tõenäosust.

Immunosupressiivsed toimed / suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes

Elus- või nõrgestatud vaktsiinide manustamine kemoterapeutikumide, sealhulgas daunorubitsiinvesinikkloriidi poolt nõrgestatud immuunsüsteemiga patsientidele võib põhjustada tõsiseid või surmavaid infektsioone. Daunorubitsiinravi saavaid patsiente ei tohi vaktsineerida elusvaktsiiniga. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiinide manustamine on lubatud, kuid selliste vaktsiinide toime võib olla nõrgenenud.

Seedetrakti häired

Daunorubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada iiveldust ja oksendamist. Raske iiveldus ja oksendamine võib viia dehüdratsioonini. Iiveldust ja oksendamist saab leevendada sobivate antiemeetikumide kasutamisega.

Daunorubitsiinühüdrokloriidiga ravi saavatel patsientidel võib esineda mukosiit (peamiselt stomatiit, harvem ösofagiit). Mukosiit/stomatiit ilmneb tavaliselt varakult pärast ravimi manustamist ja raskel juhul võib progresseeruda paari päeva jooksul limaskestast haavanditeni. Enamus patsientidest taastub sellest kolmandaks ravinädalaks.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Pärast paravasaalset manustamist tekib kohalik ärritus ja sõltuvalt kogusest raske tselluliit, valusad haavandid ja koenekroos. Teatud tingimustel võib olla vajalik kirurgiline sekkumine. Võimalik on pöördumatu koekahjustus. Samuti võib esineda lokaalne flebiit, tromboflebiit ja/või venoosne skleroos/fleboskleroos, eriti kui daunorubitsiinvesinikkloriidi süstitakse väikestes veresoontes või mitu korda samasse veeni. Flebiidi/tromboflebiidi riski saab vähendada lõigus 4.2 soovitatud protseduuride järgimisel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Daunorubitsiinvesinikkloriidi täisannuste manustamisel esineb peaaegu alati habemekasvu ja peanaha, aksillaarseid ning kubeme karvu hõlmav täielik alopeetsia. See kõrvaltoime võib põhjustada patsientidele ebamugavust, kuid on tavaliselt pöörduv, juuksed ja karvad kasvavad uuesti tavaliselt kaks kuni kolm kuud pärast ravi lõppu.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired

Daunorubitsiinvesinikkloriid võib põhjustada genotoksilisust ja vähendada viljakust. Esineda võib amenorröa ja azoospermia. Raskusaste sõltub annusest. Võimalikud on pöördumatud viljakushäired. Daunorubitsiinvesinikkloriidiga ravitavatel mees- ja naispatsientidel soovitatakse ravi ajal ja teatud aja jooksul pärast ravi kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Patsiendid, kes soovivad pärast ravi lõppu lapsi saada, on soovitatav suunata geneetilisele nõustamisele, kui see on asjakohane ja saadaval (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Neuroloogilised häired

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom

Daunorubitsiini kasutamisel kombineeritud keemiaravis on teatatud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) juhtudest. Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom on neuroloogiline häire, mis võib avalduda peavalu,

krambihooegade, letargia, segasuse, pimeduse ning teiste nägemise ja närvisüsteemi häiretena. Tekkida võib kerge kuni raske hüpertensioon. Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi diagnoosi kinnitamiseks on vajalik magnetresonantsuuring. Patsientidel, kellel on diagnoositud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom, tuleb kaaluda ravi lõpetamist daunorubitsiiniga.

Teave abiaine kohta

Ravim sisaldab 35,45 mg naatriumi ühe 10 ml lahusti vialli kohta, mis on võrdne 1,78%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna daunorubitsiinvesinikkloriidi kasutatakse enamikul juhtudest osana kombineeritud ravist koos teiste tsütostaatikumidega, võib kogutoksilisus suureneda, eriti müelosupressiooni ja gastrointestinaalse toksilisuse osas. Daunorubitsiinvesinikkloriidi ja muude kardiotoksiliste ravimite või mediastiinumi kiiritusravi samaaegne kasutamine suurendab daunorubitsiinvesinikkloriidi kardiotoksilisust. Seetõttu on vajalik eriti hoolikas südamealatluse jälgimine kogu ravi jooksul, mis kehtib ka teiste kardioaktiivsete ravimite (nt kaltsiumi antagonistid) manustamise puhul. Kui patsiente raviti varem ravimitega, mis mõjutavad luuüdi talitlust (nt tsütostaatikumid, sulfoonamiidid, klooramfenikool, difenüülhüdantoin, amidopüriini derivaadid, retroviirusevastased ravimid), tuleb meeles pidada väljendunud hematopoeesi häire võimalust. Daunorubitsiinvesinikkloriidi annust tuleb vajaduse korral muuta. Kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega (nt tsütarabiin, tsüklofosfamid) võivad tugevneda daunorubitsiinvesinikkloriidravi toksilised toimed.

Daunorubitsiinvesinikkloriid metaboliseeritakse peamiselt maksas, iga kaasuv maksa mõjutav ravim võib samuti mõjutada daunorubitsiinvesinikkloriidi metabolismi või farmakokineetikat ja selle tulemusena ka tema tõhusust/toksilisust. Daunorubitsiinvesinikkloriidi kombinatsioon potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega (nt metotreksaat) võib daunorubitsiinvesinikkloriidi maksametabolismi ja/või biliaarse eritumise häirete korral põhjustada ravimi toksilisuse suurenemist. Selle tagajärjeks võib olla kõrvaltoimete tugevnemine. Teiste tsütostaatikumide samaaegsel manustamisel suureneb gastrointestinaalsete kõrvaltoimete esinemissagedus. Ravimid, mis viivad kusihappe eritumisaja pikenemisele (st sulfoonamiidid, teatud diureetikumid), võivad põhjustada hüperurikeemia tugevnemist samaaegsel kasutamisel koos daunorubitsiinvesinikkloriidiga.

Üldiselt tuleb arvestada, et samal ajal kasutatavate suukaudsete ravimite võtmist ja imendumist võib suurel määral mõjutada oraalne ja gastrointestinaalne mukosiit, mis esineb sageli seoses intensiivse daunorubitsiinvesinikkloriidi sisaldava kemoteeraapiaga.

Seoses samaaegse trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivate ravimite (nt atsetüültsüülhappe) tarvitamisega tuleb oodata lisaks tendentsi verejooksude tekkeks trombotsütopeeniaga patsientidel.

Ravi ajal daunorubitsiinvesinikkloriidiga ei tohi läbi viia vaktsineerimisi eluspatogeenidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Nagu teised vähivastased ravimid, on ka daunorubitsiin näidanud embrüotoksilist, teratogeenset, mutageenset ja kartsinogeenset potentsiaali loomadel. Andmed daunorubitsiini kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad või on piiratud, kuigi mõned naised, kes on saanud daunorubitsiini raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal, on sünnitanud ilmselt normaalsed lapsed.

Eksperimentaalsete andmete kohaselt tuleb ravimit pidada loote väärendite võimalikuks põhjuseks, kui seda manustatakse rasedatele naistele. Daunorubitsiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi daunorubitsiiniga ja õigustab võimalikku riski lootele. Fertiilses eas naisi, keda peab ravima daunorubitsiiniga, tuleb teavitada võimalikust ohust lootele ning vajadusest hoiduda rasestumisest ravi ajal. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi saamise ajal, tuleb naist teavitada võimalikust ohust lootele. Samuti tuleb

kasutada geneetilise nõustamise võimalust. Igal juhul soovitatakse raseduse ajal daunorubitsiinravi saanud emade loodetele ja lastele teha kardioloogiline läbivaatus ning vereanalüüs.

Imetamine

Puuduvad andmed daunorubitsiinvesinikkloriidi rinnapiima eritumise kohta. Kuna paljud ravimid, sh antratsükliinid, erituvad rinnapiima ja kuna daunorubitsiin võib põhjustada rinnaga toidetavatel imikutel tõsiseid kõrvaltoimeid, on imetamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Imetavatel emadel tuleb soovitada rinnaga mitte toita daunorubitsiiniga ravi ajal ja vähemalt 6 päeva pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Kliinilised andmed puuduvad. Mittekliinilisi viljakusuuringuid ei ole läbi viidud, kuid koertel on ühes uuringus täheldatud munanditega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Daunorubitsiin võib põhjustada inimese spermatoosoidide kromosomaalseid kahjustusi. Mehi tuleb nõustada sperma konserveerimise suhtes enne ravi alustamist daunorubitsiiniga pöördumatu viljatuse võimaluse tõttu. Mehed, keda ravitakse daunorubitsiiniga, peavad kasutama tõhusaid kontratseptiivseid meetodeid ravi ajal ja vähemalt 14 nädalat pärast viimase annuse saamist.

Viljakas eas naised peavad ravi ajal daunorubitsiinvesinikkloriidiga ja vähemalt 27 nädalat pärast viimase annuse saamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Naistele, kes soovivad rasestuda pärast ravi daunorubitsiinvesinikkloriidiga, soovitatakse enne ravi alustamist geneetilist ja viljakuse säilitamise alast nõustamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daunorubitsiinvesinikkloriid põhjustab iiveldust ja oksendamist, mis mõnikord võivad häirida autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Ravi daunorubitsiiniga on seostatud potentsiaalselt tõsise toksilisusega, sealhulgas müelosupressiooni, sekundaarse leukeemia, kardiotoxisuse, infektsioonide, raske iivelduse ja oksendamisega seotud dehüdratsiooni, mukosiidi, tuumori lüüsi sündroomi ning süstekohas esineva koenekroosi või tromboflebiidiga (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete hindamisel on kasutatud järgmisi esinemissagedusi:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Väga sage	Sepsis/septitseemia*, infektsioonid*
	Teadmata	Septiline šokk*
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	Aeg-ajalt	Äge müeloidne leukeemia
	Teadmata	Müelodüsplastiline sündroom
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Luuüdi puudulikkus, pantsütopeenia, leukopeenia, granulotsütopeenia (neutropeenia), trombotsütopeenia, aneemia

MedDRA Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata	Anafülaktilised / anafülaktoidsed reaktsioonid
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata	Dehüdratsioon, äge hüperurikeemia (koos võimaliku neerufunktsiooni häirega, eriti ravieelse leukotsüütide arvu suurenemise korral)
<i>Südame häired</i>	Väga sage	Kardiomüopaatia (kliinilisteks ilminguteks düspnoe, tsüanoos, sõltuv turse (perifeerne, südame), hepatomegalia, astsiit, pleuraefusioon ja väljendunud kongestiivne südamepuudulikkus)
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt
	Teadmata	Müokardi isheemia (stenokardia), endomüokardiaalne fibroos, perikardiit/müokardiit, supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid (nagu siinustahhükardia, ventrikulaarsed kontraktsioonid, AV-blokaad)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Väga sage	Verejooks
	Teadmata	Nahaõhetus, šokk, tromboflebiit, fleboskleroos (veeniskleroos võib olla põhjustatud süstimisest väikesesse veresoonda või mitu korda samasse veeni)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Teadmata	Hüpoksia
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus/oksendamine, kõhulahtisus, ösofagiit, mukosiit/stomatiit (valu või põletustunne, erüteem, erosioonid, haavandid, veritsus, infektsioonid)
	Sage	Kõhuvalu
	Teadmata	Koliit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Teadmata	Hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Väga sage	Alopeetsia (pöörduv), erüteem, nahalööve
	Teadmata	Kontaktdermatiit, kiiritatud naha ülitundlikkus (kiirituse taastumise reaktsioon), sügelus, naha ja küünte hüperpigmentatsioon, urtikaaria
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Teadmata	Kromatuuria (uriini värvumine punakaks 1...2 päeva pärast manustamist)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Teadmata	Amenorröa, azoospermia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	Püreeksia, valu
	Sage	Infusioonikoha flebiit
	Teadmata	Surm, hüperpüreeksia, infusioonikoha esktravasatsioon (kohene valu/põletustunne, raske tselluliit, valulikum haavandid ja koenekroos), venoosne skleroos, külmavärinad
<i>Uuringud</i>	Väga sage	Vere bilirubiinisalduse suurenemine, aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi kontsentratsiooni suurenemised
	Sage	EKG kõrvalekaldeid (nagu ST-T segmendi muutused, madala voltaažiga QRS-i kompleksid, T-sakid)

* võivad mõnikord lõppeda surmaga

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine ja intoksikatsioon

Väga suured daunorubitsiinvesinikkloriidi annused võivad 24 tunni jooksul põhjustada ägeda müokardi degeneratsiooni ja 10...14 päeva jooksul raske müelosupressiooni.

Antratsükliinide puhul on teatatud südamekahjustuse esinemisest kuni mitu kuud pärast üleannustamist.

Mürgistuse ravi

Spetsiifilist antidooti daunorubitsiinvesinikkloriidile ei ole teada. Müokardi nõrkuse korral tuleb nõu pidada kardioloogiga ja ravi daunorubitsiinvesinikkloriidiga katkestada. Väljendunud müelosupressiooni olemasolul tuleb alustada sobivat toetavat ravi sõltuvalt sellest, milline müelopoetiline süsteem on enim mõjutatud, st patsient tuleb üle viia aseptilisse ruumi või talle üle kanda puuduolevaid vere vormelemente.

Ekstrasvasatsioon

Paravenoosne süst viib lokaalsete nekrooside ja tromboflebiidi tekkimisele. Kui põletustunne tekib infusiooninõela piirkonnas, viitab see paravenoossele manustamisele.

Ekstrasvasatsiooni ravi

Ekstrasvasatsiooni tekkimisel tuleb infusioon või süstimine kohe lõpetada. Nõel tuleb esialgu oma kohale jätta ja eemaldada pärast lühiajalist aspireerimist. Paikselt soovitatakse manustada 99% dimetüülsulfoksiidi (DMSO 99%) piirkonnale, mis on kaks korda suurem haaratud piirkonnast (4 tilka 10 cm² nahapinnale). Seda tuleb korrata kolm korda päevas vähemalt 14 päeva jooksul. Vajaduse korral võib kaaluda ka haavakorrastust. Vastupidise mehhanismi tõttu peab piirkonna jahutamine valu vähendamiseks toimuma järjestikku DMSO manustamisega (vasokonstriksioon *versus* vasodilatsioon). Muud kirjanduses toodud meetmed on vaidlustatavad ega ole ühemõttelise väärtusega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antratsükliinid ja sarnased ained. ATC kood: L01DB02

Toimemehhanism

Daunorubitsiinvesinikkloriid on *Streptomyces peuceticus*'elt ja *Streptomyces coeruleorubidus*'elt eraldatud kasvjavastaste omadustega antibiootikum. See on otsese toimega ning selle inaktivatsioon toimub glükosiidi seondumise takistamise teel.

Ravimi toimemehhanismiks on DNA ja RNA sünteesi pärssimine. Daunorubitsiinvesinikkloriid tungib DNA-sse, pärsib topoisomeraas II aktiivsust ja soodustab vabade radikaalide teket. Reaktiivsete radikaalide teke on ilmselt seotud daunorubitsiinvesinikkloriidi tsütotoksilise toimega. Antud nähtust seostatakse ka ravimi kardiotoksiliste omadustega. Daunorubitsiinvesinikkloriidi suhtes on kõige tundlikumad rakutsükli S-faasis olevad rakud. Puhkefaasis (G₀-faasis) olevad rakud on vähem tundlikud. Daunorubitsiini suhtes resistentsed rakud ekspresseerivad vähem membraaniga seotud transpordivalku (P-glükoproteiin), mis vahendab rakusisese daunorubitsiinvesinikkloriidi kiiret transporti rakust välja.

Lapsed

Lastel ei ole kontrollitud uuringuid läbi viidud.

Kirjanduses mainitakse daunorubitsiini kasutamist ALL-i ja AML-i raviskeemides, sh laste omades. Samas on lastel esineva ALL-i ja AML-i ravis daunorubitsiini kasutamine kliinilises praktikas kõikuv, sest endiselt otsitakse tasakaalu toime saavutamise ja säilitamise ning toksilisuse vähendamise vahel, mis sõltub peamiselt riskirühmadest ja konkreetsetest alamrühmadest. Avaldatud uuringute põhjal ei ole laste ja täiskasvanud patsientide ohutusprofiilid erinevad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järel jaotub daunorubitsiinvesinikkloriid organismis kiiresti. Suurim kontsentratsioon on neerudes, maksas, põrnas, kopsudes, südames ja peensooles. Daunorubitsiinvesinikkloriid ei tungi praktiliselt läbi hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Daunorubitsiinvesinikkloriid metaboliseeritakse kõrvalahela (C-13 juures asetseva) okso-funktsioonrühma redutseerimise teel, mille tagajärjel tekib võrdselt tsütotoksiline daunorubitsinool. Edasiste reaktsioonide teel tekivad inaktiivsed metaboliidid.

Eritumine

Intravenoosselt manustatud daunorubitsiinvesinikkloriidi farmakokineetika on bifaasiline. Poolestusajad on 45 minutit ja 55 tundi. Ravim eritub peamiselt sapi kaudu (ligikaudu 40%) ja väiksemal määral neerude kaudu (ligikaudu 13...25%). Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustusel on ravimi eritumine aeglasem, mis suurendab kumulatiivse toksilisuse ohtu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Daunorubitsiinvesinikkloriid kahjustab pikaajaliste uuringute põhjal peamiselt vereloomesüsteemi, seedetrakti, maksa, neerusid, südant ja munandeid. Kroonilise toksilisuse väljendumine sarnaneb teiste pahaloomuliste kasvaja kemoterapias kasutatavatele ühenditega. Samas erineb daunorubitsiinvesinikkloriid teistest tsütotoksilistest ühenditest oma erilise pöördumatu kardiotoksilise toime (varajane avaldumine ja kardiomüopaatia) tõttu.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Daunorubitsiinvesinikkloriid on kartsinogeenne *in vitro* ja *in vivo*.

Rottidel daunorubitsiinvesinikkloriidiga läbi viidud uuringutes täheldati rinnakasvajate suuremat esinemissagedust.

Reproduktsioonitoksilisus

Daunorubitsiinvesinikkloriid on rottidel ja küülikutel embrüotoksiline ning rottidel teratogeenne.

Viljakus

Daunorubitsiinvesinikkloriidi mõju viljakusele ei ole uuritud. Kui isastele koertele manustati daunorubitsiinvesinikkloriidi 0,25 mg/kg päevas (ligikaudu 8-kordne soovitatav inimese annus mg/m² süsteemis), põhjustas see munandite atroofiat ja seemnetorukestes spermatotsüütide täielikku aplaasiat.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstelahuse pulber

Mannitool

Lahusti
Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Daunorubitsiinvesinikkloriidi ei tohi keemilise sobimatuse tõttu kombineerida hepariiniga. Samal põhjusel peab vältima ühe infusioonina muude tsütostaatikumide ja ravimite manustamist. Sobimatust on samuti ilmnenud daunorubitsiinvesinikkloriidi lahuse segamisel deksametasooni, aztreonaami, allopurinooli, fludarabiini ja piperatsilliin/tasobaktaamiga. Daunorubitsiinvesinikkloriid ei tohi kokku puutuda alumiiniumiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu klaasviaal (tüüp I), mis on varustatud klorobutüülkummist stopperi ja alumiiniumkorgiga.
1 viaal pakendis.
Lahusti: 10 ml värvitus murdekohaga klaasviaalis (tüüp I), pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine

Daunorubitsiinvesinikkloriidi pulber süstelahuse valmistamiseks lahustatakse 4 ml-s steriilses süstvedelikus. Pärast lahustamist on lahus punane, selge ja puhas osakekestest. Vähendamaks aerosooli teket lahustumise ajal, on viaali sisu negatiivse rõhu all. Iseäranis hoolas peab olema nõela paigaldamisel, et vältida lahustamisel vabaneva aerosooli sissehingamist. Kuni ravimi täieliku lahustumiseni tuleb viaali õrnalt loksutada. Saadud lahus sisaldab daunorubitsiini 5 mg/ml.

Intravenoosne manustamine

Ekstrasatsiooniriski vähendamiseks ja veresoone läbivoolutuseks pärast ravimi manustamist tuleb vajalik kogus lahustatud ravimit võtta süstlasse, mis sisaldab 10...15 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust ja aeglaselt süstida vabalt voolava intravenoosse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi lahuse infusioonisüsteemi.

Kaitsemeetmed

Seoses toimeaine toksilisusega tuleb kasutusele võtta alljärgnevad meetmed:

- Personal peab saama väljaõppe ravimi lahustamiseks ja käsitlemiseks.
- Rasedad ei tohi ravimiga tegeleda.
- Daunorubitsiini käsitlev personal peab kandma kaitsvaid rõivaid: kaitseprille, kitlit, ühekordseid kindaid ja maske.

- Ravimi lahustamiseks peab kasutama spetsiaalset ala (eelistatult laminaarse õhuvoolu süsteemiga). Tööpind peab olema kaitstud ühekordselt kasutatava, plastikkihiga absorpentpaberiga.
- Kõik ravimi lahustamisel, manustamisel või puhastamisel kasutatud abivahendid, k.a kindad, tuleb asetada spetsiaalsesse jäätmekotti ja hävitada kõrgel temperatuuril.
- Mahaloksunud või lekkinud ravimit tuleb töödelda lahjendatud naatriumhüpokloriti lahusega (1% kloriini), eelistatult esmalt leotada ja seejärel pesta veega.
- Kõik puhastusvahendid tuleb utiliseerida nagu eelnevalt kirjas.
- Naha ja silmade juhuslikul kokkupuutel ravimiga tuleb kokkupuutekohta viivitamatult loputada rohke veega või pesta seebi ja veega või naatriumvesinikkarbonaadi lahusega ja pöörduda arsti poole.
- Pärast kinnaste äravõtmist tuleb alati käsi pesta.
- Pärast kummikorgi dehermetiseerimist tuleb ravim ära kasutada 24 tunni jooksul. Kasutamata jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
 Boulevard de la Plaine 17
 1050 Brüssel
 Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

388202

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2002
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2022