

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- **ЕПИСИНДАН[®]**

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- **ЕПИСИНДАН[®] 10 мг** : една вијала содржи 10 мг епирубицин
- **ЕПИСИНДАН[®] 50 мг**: една вијала содржи 50 мг епирубицин

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Лиофилизат за раствор за инјектирање

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Епирубицин предизвикува сигнификантен тераписки одговор во голем број на неопластични болести, меѓу кои:

- карцином од преоден епител на мочен меур
- ран карцином на дојка;
- напреднат карцином на дојка (метастатски);
- гастроезофагеален карцином;
- карцином на глава и врат;
- примарен хепатоцелуларен карцином;
- акутна леукемија;
- микроцелуларен карцином на бели дробови;
- не-микроцелуларен карцином на белите дробови;
- non-Hodgkin i Hodgkin лимфоми
- мултипли миеломи.
- карцином на овариуми;
- карцином на панкреас;
- карцином на простата рефракторен на хормонална терапија;
- колоректален карцином;
- саркоми на меките ткива и на коските;.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Епирубицинот е цитотоксичен лек вообичаено администриран со интравенско инјектирање кај пациенти со карцином. Меѓутоа, најдено е дека интравезикалната администрација е покорисна во третманот на суперфицијалниот карцином на бешиката, како и во профилаксата на повторната туморската појава по трансуретрална ресекција.

Епирубицинот исто така се користи и преку интраартеријална администрација во обид да предизвика интензивна локална активност со редуцирана општа токсичност. Бидејќи оваа техника е со голем ризик и може да доведе до широко раширена некроза

на перфундираното ткиво, интраартеријелната администрација треба да се обавува само од страна на високо обучени лекари за оваа техника.

Интравенска администрација

Дозирањето се пресметува врз база на површината на телото (mg/m^2). Вкупната доза на епирубицин во циклус може да се разликува во зависност од тоа дали се користи како поединечен лек или во комбинација со други цитостатици, и во однос на терапевтската индикација (на пр. во третманот на карцином на бели дробови епирубицинот се користи во повисоки дози од конвенционалните).

Конвенционална доза

Кога епирубицинот се користи како монотерапија, препорачаната доза за циклус кај возрасни е $60\text{--}90 \text{ mg}/\text{m}^2$ на телесна површина.

Вкупната доза при еден циклус може да се даде наеднаш или поделена во тек на 2-3 дена. Во нормални услови со следење на индуцираната токсичност, секој циклус од третманот треба да се повтори секои 3 недели.

Високи дози

Карцином на бели дробови

Епирубицинот како монотерапија со високи дози при овој карцином треба да се администрира следејќи ги следниве режими:

Микроцелуларен карцином на бели дробови (претходно не-третиран):

$120 \text{ mg}/\text{m}^2$ првиот ден, секои 3-4 недели.

Не-микроцелуларен карцином на бели дробови (сквамозен големоклеточен и аденокарцином, претходно не-третирани): $90\text{--}135 \text{ mg}/\text{m}^2$ првиот ден или $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ првиот, вториот, третиот ден, секои 3-4 недели.

Карцином на дојка

Дози до $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ како монотерапија и $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ во комбинација, секои 3-4 недели, се сметаат за ефикасни и добро подносливи во третманот на овој карцином.

Како адјувантна терапија на ран карцином на дојка кај пациентите со позитивни лимфни јазли, се препорачуваат дози од $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ до $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ секои 3-4 недели.

Пониски дози ($60\text{--}75 \text{ mg}/\text{m}^2$, или $105\text{--}120 \text{ mg}/\text{m}^2$ за режимите со високи дози) или подолг временски интервал помеѓу циклусите се препорачува кај тешки пациенти без предтретман, стари пациенти, или во присуство на инфилтрација на неоплазија на коскената срцевина. Ако епирубицинот се користи во комбинација со други цитостатици со потенцијална токсичност, препорачаната доза во циклус треба да се намали.

При умерено бубрежно оштетување не е потребна редукција на дозата, бидејќи епирубицинот се елиминира умерено преку бубрезите. Меѓутоа, бидејќи главниот пат на елиминација е преку хепатобилијарниот систем, дозирањето треба да се редуцира кај пациенти со нарушена хепатална функција со цел избегнување на покачувањето на севкупната токсичност. При умерено влошување на функцијата на хепарот (билирубин: $1.4\text{--}3 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, или BSP ретенција: 9-15%) потребно е намалување на дозата за 50%, додека при посериозно

влошување (билирубин >3 мг/100 мл или ретенција на BSP >15%) потребно е намалување на дозата за 75%.

Интравезикална администрација

За третман на карцином од преоден епител на бешиката, се препорачува терапија која се состои од 8 неделна инстилација на 50 mg (во 25-50 ml физиолошки раствор). Во случај на локална токсичност (хемиски циститис), се препорачува редуцирање на дозата на 30 mg. При ин ситу карцином, во зависност од индивидуалната толеранција кај пациентот, дозата може да се зголеми до 80 mg. За профилакса на рекурантите по трансуретрална ресекција на суперфицијални тумори се препорачува администрација од 4 пати неделно на 50 mg проследена во 11 месечна инстилација на истата доза. Општо земено, инстилатот треба да остане во бешиката 1 час и пациентот треба да ротира при инстилацијата за да се овозможи контакт на растворот со целата бешика. За да се одбегне дилуција на растворот со урината, треба на пациентот да му се каже да не зема никаква течност 12 часа пред инстилацијата.

Интраартериска администрација

Кај пациентите со хепатоцелуларен карцином се даваат 60 до 90 mg/m² во форма на болус во хепаталната артерија, секои 3 недели, во тек на максимум 3 месеци или 40-60 mg/m² на 4-неделни циклуси.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на епирубин или било која друга составна компонента на лекот, како и преосетливост кон антрациклини и антрацендиони.

Доење

Контраиндикации при интравенска администрација:

- постоечка миелосупресија или тежок стоматитис од претходните цитотоксични третмани;
- акутни системски инфекции
- значајно нарушување на хепаталната функција;
- тешка миокардна инсуфициенција
- неодамнешен миокарден инфаркт
- тешки аритмии
- акутно инфламаторно срцево заболување
- предходни третмани со антрациклини до нивните максимални дози;
- нестабилна ангина пекторис
- миокардиопатија

Контраиндикации за интравезикална употреба се:

- инвазивни тумори кои го пенетрирале сидот на бешиката;
- уринарни инфекции;
- хематурија
- воспаление на бешиката;
- проблеми со катетеризацијата.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Епирубидин треба да се администрира само под надзор на квалификувани лекари искусни во цитотоксична терапија. Третманот со високи дози на лекот бара специјално внимание поради можните клинички компликации во однос на изразитата миелосупресија.

Почетниот третман со епирубидин треба да биде проследен со претпазливи мониторирања на лабораториските параметри како и на срцевата функција; за време на секој циклус од третманот пациентите треба да бидат често и детално мониторирани.

Комплетна и диференцијална крвна слика

Вкупниот број на леукоцити, еритроцити, тромбоцити и диференцијална леукоцитарна формула, треба да се одредат пред и за време на секој циклус од терапијата. Леукопенијата и неутропенијата може да бидат многу тешки, достигнувајќи го својот максимум во најголем број на случаи помеѓу 10-от и 14-от ден од терапијата, но тие се најчесто транзиторни со враќање на нормалните вредности, во најголем дел, на 21-от ден. Меѓутоа, леукопенијата треба внимателно да се следи, затоа што ако се јави тешка миелосупресија може да се надоврзе и суперинфекција и/или хеморагии.

Мониторирање на срцевата функција

Поради познатиот факт од ризик од развивање на антрациклин-индуцирана, кумулативно-дозно поврзана кардиотоксичност, кумулативна доза од 900-1000 mg/m² треба да се надмине само со екстремна претпазливост, при режими со конвенционални дози и режими со високи дози. Над оваа доза ризикот од развивање на конгестивна срцева слабост се зголемува значително. Поради тоа, срцевата функција треба да се одреди и мониторира пред и во текот на терапијата со цел минимизирање на ризикот од конгестивна срцева слабост. Нарушувања во ЕКГ како инверзија или аплатирање на Т-бранот, депресија на СТ сегментот или појавата на аритмии се општа индикација за акутна но транзиторна токсичност, но не се индикации третманот да мора да се прекине. Но, перзистентна редукција на QRS волтажата и пролонгирање над нормалните вредности на систолниот интервал се често проследени со кардиомиопатија индуцирана со антрациклини. Намалување на лево-вентрикуларната ежекциона фракција (LVEF) е најголема индикација за задоцнета, кумулативна дозно-зависна кардиомиопатија. Кај пациенти со нормални базични вредности на LVEF ($\geq 50\%$), апсолутно намалување од $\geq 10\%$ или опаѓање под threshold -вредностите за 50% се индикативни за нарушување во срцевата функција и продолжувањето на третманот со епирубидин под вакви услови треба да биде претпазливо евалуирано. Потенцијалниот ризик од кардиотоксичност може да биде зголемен кај пациенти кои примиле пред или истовремена радиотерапија во медистијалната перикардијална област, кај пациенти претходно третирани со други антрациклини и/или антраценедиони или кај пациенти со претходна историја на срцева болест.

Нарушување во хепаталната функција

Главниот пат на елиминација на епирубицинот е хепатобилијарниот систем, па така што во случај на намалена хепатална функција или отежнато истекување на жолчката може да се јави пролонгирана елиминација на лекот, со покачување на севкупната токсичност. Поради тоа, хепаталната функција (билирубин, AST, ALT, алкална фосфатаза) треба да се евалуира пред почнување на третманот со епирубицин, и дозирањето на лекот треба да се намали кај пациенти со нарушување во хепаталната функција. Најчесто користен водич за намалување на дозата во услови на нарушена хепатална функција се базира на серумските нивоа на билирубинот:

Серумски билирубин

Намалување на дозата

1,2-3,0 mg/100 ml

50%

3,1-5,0 mg/100 ml

75%

Екстравазација

Екстравазација на епирубицин за време на i.v. инјектирање може да предизвика покачување на оштетувањата на ткивата и некроза. Венозна склероза може да резултира од вбригувањето во малите крвни садови или при повторена администрација во иста вена.

Оваа метода го минимизира ризикот од екстравазација на лекот и обезбедува вената да се плакне со растворот по давање на лекот.

- Епирубицин може да ја потенцира токсичноста на другите антинеопластични терапии. Ова треба да се има предвид особено кога се користи лекот во високи дози.

Тумор – лиза синдром:

Како и сите цитотоксични лекови, епирубицинот може да предизвика хиперурикемија како последица на екстензивен катаболизам на пурините кои ги следи брзата лиза на неопластичните клетки. Поради тоа потребно е да се проверат нивоата на урична киселина во крвта, за да може да се препознаат овие симптоми.

Имуносупресивни ефекти / зголемена подложност кон инфекции - давање на живи или живи-атенуирани вакцини кај пациенти имунокомпромитирани со хемотерапевтски агенси вклучувајќи епирубицин, може да резултира со сериозни или фатални инфекции.

Репродуктивен систем: Епирубицин може да предизвика генотоксичност. Мажите и жените кои се третираат со епирубицин треба да користат соодветни контрацептиви. Пациентите кои сакаат да имаат деца по завршувањето на терапијата треба да добијат генетско советување доколку е соодветно и на располагање.

- Епирубицинот може да ја обои црвено урината во тек на 1-2 дена по администрацијата. На пациентите им се советува дека оваа појава не е алармантна.

Експципиенси

Епирубицин, прашок за раствор за инјектирање, содржи метил парахидроксибензоат. Ова може да предизвика алергиски реакции (кои може да се случат после третман), и во ретки случаи, респираторни тешкотии.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Епирубицин може да се користи во комбинација со други антинеопластични лекови. Кога лекот се користи како дел од хемотерапевтски режими со други лекови со сличен фармаколошки ефект, мора да се очекува адитивна токсичност. Конкомитантна употреба на епирубицин со другите лекови за кои се знае дека се кардиотоксични (на пр. 5-флуороурацил и/или циклофосфамид), како и истовремена употреба со други кардиоактивни лекови (на пр. блокатори на калциумови канали) бара особено внимание на срцевата функција во текот на терапијата.

Епирубицинот екстензивно се метаболизира преку хепарот, така што секој лек кој ја нарушува хепаталната функција може да влијае врз метаболизмот или фармакокинетиката на епирубицинот, и како резултат на ефикасноста и/или токсичноста.

Циметидин ги зголемува плазматските концентрации на епирубицин, поради што со неговата администрација треба да се прекине во текот на третманот со епирубицин. Антрациклини вклучувајќи епирубицин не треба да се даваат во комбинација со други кардиотоксични агенси, освен доколку срцевата функција на пациентот внимателно се следи. Пациентите кои примаат антрациклини по прекинот на лекувањето со други кардиотоксични агенси, особено оние со долг полуживот како трастузумаб, исто така, може да биде со зголемен ризик за развој на кардиотоксичност. Полуживотот на трастузумаб е околу 28,5 дена и може да остане во циркулацијата до 24 недели. Затоа, лекарите треба да ја избегнуваат антрациклин-базираната терапија за период до 24 недели по прекинот на трастузумаб кога е можно. Ако антрациклини се користат пред ова време, внимателно следење на срцевата функција е препорачливо.

Вакцинација со живи вакцини треба да се избегнува кај пациенти кои примаат епирубицин. Убиени или неактивни вакцини можат да се аплицираат, но, одговор на ваквите вакцини може да биде намален.

Кога се дава пред епирубицин, пацитаксел може да предизвика зголемување на плазматските концентрации на непроменети епирубицин и неговите метаболити (на пример, епирубицинол), кој сепак, ниту е отровен ниту активен.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Оштетување на плодноста

Епирубицин би можел да предизвика оштетување на хромозомите во човечката сперматозоа. Мажите подложени на третман со епирубицин треба да користат ефикасни контрацептивни методи и доколку е соодветно и достапно, треба да побараат совет за зачувување на спермата поради можноста за неповратна неплодност предизвикана од

терапијата.

Епирубицин може да предизвика аменореа или предвремена менопауза кај пременопаузални жени.

Бременост

Се уште нема доволно информации за влијанието на лекот врз фертилноста, неговото тератогено дејство или други дејства штетни за фетусот. Меѓутоа, експерименталните податоци сугерираат дека епирубициноот може да ја намали виталноста на фетусот, па лекот не треба да се употребува додека не се утврди можна бременост.

Кај жени во генеративниот период секогаш мора да се исклучи секаква можност за бременост пред почетокот на третманот и со адекватна контрацепција да се обезбеди заштита.

Не постојат студии кај бремени жени. Епирубицин треба да се користи за време на бременост само ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Епирубицин се излучува во мајчино млеко. Мајките не треба да дојат додека се под терапија на епирубицин.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Нема податоци за влијанието на лекот врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Повеќе од 10% од третираните пациенти може да се очекува да развијат несакани ефекти. Најчестите несакани ефекти се миелосупресија, гастроинтестинални несакани ефекти, анорексија, алопеција, инфекција.

При правење испитувања (тестови)

Ретки: Зголемено ниво на трансминази.

Непознати: Асимптоматски капки во лево-вентрикуларната ејекциона фракција

Срцеви заболувања

Ретки: кардиотоксичност (ЕКГ промени, тахикардија, аритмија, кардиомиопатија), конгестивна срцева слабост (диспнеа, едем, зголемување на црниот дроб, асцит, пулмонален едем, плеврална ефузија, галоп ритам), вентрикуларна тахикардија, брадикардија, АВ блок, блок на гранка

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Многу чести: миелосупресија (леукопенија, гранулоцитопенија и неутропенија, анемија и фебрилна неутропенија)

Невообичаени: Тромбоцитопенија

Со непозната фреквенција: може да се случи хеморагија и ткивна хипоксија (како резултат на миелосупресијата).

Високи дози на епирубицин биле безбедно администрирани кај голем број нетретирани пациенти кои имале различни солидни тумори и предизвикале несакани дејства кои не се ништо поразлични од оние видени во конвенционалните дози, со исклучок на реверзибилна тешка неутропенија (<500 неутрофили/мм³ за <7 дена) која се случила кај поголемиот дел од пациентите. Само неколку пациенти барале хоспитализација и супортивна терапија за тешки инфективни компликации при високи дози.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: гадење, повраќање, дијареа, која може да резултира со дехидрација, губење на апетит и абдоминална болка. Мукозит, стоматит, езофагитис и хиперпигментација на оралната слузница, исто така, може да се случи.

Кожа и поткожно ткиво

Многу чести: Алопеција, нормално реверзибилна, се појавува во 60-90% од третираниите случаи, придружено со недостиг на раст на брада кај машките.

Ретки: уртикарија.

Непознати: Локална токсичност, осип, јадеж, промени на кожата, црвенило, валунзи, хиперпигментација на кожата и ноктите, фотосензитивност, преосетливост на озрачената кожа.

Метаболизам и исхрана

Чести: Анорексија, дехидрација.

Ретки: Хиперурикемијата (како резултат на брзата лиза на неопластични клетки).

Нервен систем:

Ретки: Вртоглавица

Очни нарушувања:

Непознати: конјунктивитис, кератитис

Инфекции и инфестации

Чести: Инфекција

Со непозната фреквенција: Треска, инфекции, пневмонија, сепса и септичен шок може да настане како резултат на миелосупресија.

Повреда, труење и процедурални компликации

Чести: Хемиски циститис, во некои случаи хеморагичен е забележан по интравезикална администрација.

Неоплазми бенигни, малигни и неодредени (вклучувајќи цисти и полипи)

Ретки: Акутна лимфоцитна леукемија, акутна миелогена леукемија, секундарна акутна миелоидна леукемија со или без претходна леукемична фаза кај пациентите третирани со епирубицин во комбинација со ДНК-оштетувачки антинеопластични агенти. Овие леукемии имаат кратка (1-3 години) латентност.

Васкуларни нарушувања

Чести: жешки бранови

Невообичаени: флебит, тромбофлебитис.

Со непозната Фреквенција: Шок, случајни случаи на тромбоемболија (вклучувајќи и белодробна емболија (во изолирани случаи со смртен исход) се случиле.

Општи нарушувања и состојби на местото на апликација

Чести: мукозит, може да се појави 5-10 дена по почетокот на лекувањето и обично вклучува стоматит со области на болни ерозии, улцерации и крварења, главно, заедно на страна на јазикот и подезичен слезница.

Црвенило по инфузија во вена. Локалните флебит, флебосклерозис, локална болка и некроза на ткивото може да се случи (како последица на случајно паравенозно вбригување).

Невообичаени: Главоболка.

Ретки: треска, хиперпирексија, малаксаност, слабост.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Чести: Алергиски реакции по интравезикална администрација.

Невообичаени: Фотосензитивност или преосетливост во случај на радиотерапија (“recall феномен”).

Ретки: Анафилакса (анафилакса / анафилактоидни реакции со или без шок вклучувајќи осип по кожата, чешање, температура и треска).

Бубрежни и уринарни нарушувања:

Многу чести: Црвена боја на урината за 1 до 2 дена по администрацијата

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките

Ретки: аменореа, азоспермија.

Интравезикална администрација:

Бидејќи само мала количина на активна супстанца се реапсорбира по интравезикално инсталирање, тешки системски несакани реакции од лекот како и алергиски реакции се ретки. Најчесто пријавени се локални реакции како чувство на печење и често мокрење (полакзурија). Повремен бактериски или хемиски цистит се пријавени. Овие несакани реакции најчесто се реверзibilни.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Предозирањето со епирубицин ќе доведе до сериозна миелосупресија (главно леукопенија и тромбоцитопенија), гастроинтестинални токсични ефекти (главно мукозит) и акутни срцеви компликации. Латентна срцева слабост е забележана со антрациклини неколку месеци до неколку години по завршувањето на третманот. Пациентите мора да бидат внимателно следени. Ако се појават знаци на срцева слабост, пациентите треба да се третираат во согласност со конвенционалните протоколи.

Трансфузија би можело да биде потребна ако функцијат на коскената срцевина е силно потисната.

Третман:

Симптоматски: Епирубицин не е предмет на хемодијализа.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: цитостатски антибиотик и сродни супстанции, антрациклин, АТЦ код: L01DB03

Епирубицинот е цитостатик многу сличен со афирмираниот препарат доксорубицин, негов епимер, со помала токсичност и со приближно еднаква терапевска ефикасност. Механизмот на дејство на епирубицинот не е во потполност расветлен, меѓутоа антрациклините се смета дека формираат комплекс со ДНК преку интеркалација помеѓу ДНК-ланците, а со тоа ја инхибираат репликацијата и транскрипцијата. Ваквата интеркалација може да предизвика расчленување на ланецот на ДНК преку топоизомеразата - II, предизвикувајќи сериозни нарушувања во терцијарната структура на ДНК.

Епирубицинот е активен кон широк спектар на експериментални тумори, вклучувајќи ги L 1210 и P 388 леукемиите, SA 180 саркомот (солиден и асцитична форма), B 16 меланом, карцином на дојка, Lewis - карциномот на бели дробови и карциномот на колон 38.

Епирубицинот е клеточно не-специфичен антрациклин, со максимален цитотоксичен ефект на S и G₂ фазата.

In vitro тестовите покажале дека лекот поседува цитотоксичност најмалку еднаква на онаа на доксорубицинот.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Кај пациенти со нормална хепатална и бубрежна функција, нивото на епирубицин во плазмата i.v. administracija од 60-150 mg/m², покажале постепено три-експоненцијално намалување, со многу брза прва фаза и бавна финална фаза, Што се карактеризира со среден полуживот до околу 40 часа. Овие дози паѓаат во границите на фармакокинетска линеарност и како плазматски “клиренс” и во зависност од метаболниот профил. Плазма нивоата на главниот метаболит, 13-ОН дериват, се константно пониски и практично паралелни со нивоата на непроменетиот лек. Лекот се елиминира главно преку хепарот; покачените вредности на плазматскиот (0.9 l/min) укажуваат дека слабата елиминација е резултат на екстензивната дистрибуција во ткивата. Епирубицин не ја минува хематоенцефалната бариера.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Methyl P-hydroxybenzoate, anhydrous lactose (as monohydrate).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Лекот не треба да се меша со други лекови. Треба да се избегнува контакт со алкални раствори, бидејќи тие можат да го хидролизираат лекот. Епирубицин не смее да се

меша со хепарин бидејќи двата лека покажуваат хемиска инкопатибилност и во одредени пропорции, формираат преципитати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

36 месеци од датумот на производство, ако се чува во оригинално пакување.

24 часа по реконституција, доколку се чува на температура до 25°C.

48 часа по реконституција, доколку се чува на температура од 2-8°C.

Да не се употребува после истекувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Во оригинално пакување.

Реконституираниот раствор се чува на температура под 25°C, на места заштитени од светлина, или на температура од 2-8°C (во фрижидер).

6.5 ПАКУВАЊЕ

1 вијала со лиофилизат за раствор за инјектирање.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Како и другите антинеопластични лекови и EPISINDAN® лиофилизат за раствор за инјектирање мора да се подготвува и со него да се ракува внимателно. Неопходна е употреба на заштитни очила, маска и ракавици. Ако EPISINDAN® лиофилизат за раствор за инјектирање дојде во контакт со кожата, истата треба веднаш обилно да се измие со вода и сапун или раствор на натриум бикарбонат. Ако EPISINDAN® лиофилизат за раствор за инјектирање дојде во контакт со очите, истите треба широко да се отворат и обилно да се измијат со вода во тек на 15 минути.

Подготвување на интравенска инфузија

Како и сите други инјекциони лекови и EPISINDAN® лиофилизат за раствор за инјектирање мора да се подготвува во **асептични услови**.

Растворање: Епирубицин комплетно се раствара и во вода и во физиолошки раствор. Се преферира вториот поради тоа што обезбедува изотоничен раствор кој се поднесува подобро.

Вијала со лиофилизиран прашок	Количество што треба да се додаде	Финална концентрација
10 mg	5 ml	2 mg/ml
50 mg	25 ml	2 mg/ml

Интравенска инфузија: епирубицин мора да се администрира во интравенска инфузија (0.9% раствор на NaCl или во 5% раствор на гликоза). Со цел да се минимизира ризикот од тромбоза и превенира екстравазација, вообичаено инфузијата треба да трае од 3-20 минути, зависно од дозата и волуменот на растворот за инфузија. Администрација со директна интравенска болус инјекција не се препорачува поради ризикот од екстравазација.

За интравезикална употреба утврдената доза треба секогаш да се разреди во 50 мл физиолошки раствор или стерилна дестилирана вода. После додавањето на разредувачот, вијалата треба да се протресе за да се разреди лекот комплетно.

Диспозиција

Целиот прибор употребен при растварањето и администрацијата на лекот треба да се отстрани во согласност со болничката стандардна процедура за отстранување на цитотоксични лекови.

- 7.0 ПРОИЗВОДИТЕЛ**
S.C. SINDAN Pharma S.R.L.
11th Ion Michalache Blvd.
Букурешт Романија

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје
Ул. Народен Фронт бр.5-3/1, Скопје, Република Македонија.
Тел: 02-3 115-600

- 8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**
EPISINDAN[®] 10 mg лиофилизат за раствор за инјектирање 15-15570/07 од 20.05.2008
EPISINDAN[®] 50 mg лиофилизат за раствор за инјектирање 15-15571/07 од 20.05.2008

- 9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**
/

- 10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Септември, 2007.