

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος για έγχυση περιέχει 2 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης

- 1 φιαλίδιο διαλύματος των 5 ml περιέχει 10 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης
- 1 φιαλίδιο διαλύματος των 10 ml περιέχει 20 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης
- 1 φιαλίδιο διαλύματος των 25 ml περιέχει 50 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης
- 1 φιαλίδιο διαλύματος των 75 ml περιέχει 150 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης
- 1 φιαλίδιο διαλύματος των 100 ml περιέχει 200 mg υδροχλωρικής επιρουβικίνης

Έκδοχο με γνωστή δράση:

1 ml ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος για έγχυση περιέχει 3,5 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές κόκκινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η επιρουβικίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία μίας σειράς νεοπλασματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων:

- Καρκινώματος του μαστού
- Γαστρικού καρκινώματος

Όταν χορηγείται ενδοκυστικά, έχει καταδειχθεί ότι η επιρουβικίνη είναι ωφέλιμη στη θεραπεία για:

- Θηλώδες μεταβατικό κυτταρικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης
- Καρκίνωμα in situ
- Ενδοκυστική προφύλαξη της υποτροπής επιπολής καρκινώματος της ουροδόχου κύστης έπειτα από διουρηθρική εκτομή.

Το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε προγράμματα πολυχημειοθεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία - Ενδοφλέβια χρήση

Συνιστάται το κόκκινο διάλυμα, το οποίο πρέπει να είναι διαυγές και διαφανές, να ενίεται μέσω του καθετήρα ενδοφλέβιας έγχυσης ελεύθερης ροής διαλύματος φυσιολογικού ορού ή γλυκόζης 5% για περίοδο διάρκειας έως 30 λεπτών (ανάλογα με τη δόση και τον όγκο της έγχυσης). Η βελόνα πρέπει να τοποθετείται σωστά στη φλέβα. Η μέθοδος αυτή μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης και εξαγγείωσης που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σοβαρή κυτταρίτιδα και νέκρωση. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση πρέπει να σταματήσει αμέσως. Η ένεση σε μικρές φλέβες και η επανειλημμένη ένεση στην

ίδια φλέβα μπορεί να οδηγήσει σε φλεβική σκλήρυνση.

Συνήθης δόση (γαστρικό καρκίνωμα)

Εάν η υδροχλωρική επιρουβική χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση στους ενήλικες είναι 60-90 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η υδροχλωρική επιρουβική πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως σε διάστημα 3-5 λεπτών. Αυτή η δόση χορηγείται ως εφάπαξ δόση ή κατανέμεται σε διάστημα 2-3 διαδοχικών ημερών. Αυτό επαναλαμβάνεται σε διάστημα 21 ημερών. Για το δοσολογικό πρόγραμμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η αιματολογική-μυελοειδής κατάσταση του ασθενούς.

Εάν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικού πυρετού και θρομβοπενίας (που μπορεί να επιμένουν την ημέρα 21), μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της δόσης ή αναβολή της επόμενης δόσης.

Χημειοθεραπεία συνδυασμού: Όταν η υδροχλωρική επιρουβική χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα κατά των όγκων, η δόση μειώνεται ανάλογα. Η συνήθως χρησιμοποιούμενη δόση για το γαστρικό καρκίνωμα είναι 50 mg/m².

Υψηλή δόση (καρκίνωμα μαστού)

Η επιρουβική ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία καρκινώματος μαστού με μία υψηλή δόση πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

Για τη θεραπεία με υψηλή δόση η επιρουβική μπορεί να χορηγηθεί ως ταχεία ενδοφλέβια δόση εφόδου σε διάστημα 3-5 λεπτών ή ως έγχυση διάρκειας έως και 30 λεπτών.

Στην επικουρική θεραπεία ασθενών με πρώιμο καρκίνωμα μαστού με θετικούς λεμφαδένες, συνιστώνται ενδοφλέβιες δόσεις υδροχλωρικής επιρουβικής από 100 mg/m² (ως εφάπαξ δόση την ημέρα 1) έως 120 mg/m² (σε δύο διαιρεμένες δόσεις τις ημέρες 1 και 8) κάθε 3-4 εβδομάδες σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδα και 5-φθοριουρακίλη και από του στόματος ταμοξιφαίνη.

Συνιστώνται χαμηλότερη δόση (60-75 mg/m² για τη συνήθη θεραπεία και 105-120 mg/m² για τη θεραπεία με υψηλή δόση) ή αναβολή της επόμενης δόσης για ασθενείς με μειωμένη λειτουργία μυελού των οστών λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, λόγω ηλικίας ή νεοπλασματικής διήθησης μυελού των οστών. Η πλήρης δόση ανά κύκλο μπορεί να κατανεμηθεί σε 2-3 διαδοχικές ημέρες.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνιστάται η μείωση της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επιρουβικής στα παιδιά.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η απέκκριση της επιρουβικής λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω του ήπατος. Σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η δόση πρέπει να μειωθεί ως ακολούθως, με σκοπό να αποφευχθεί η αύξηση της γενικής τοξικότητας:

Χολερυθρίνη ορού	AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση)	Μείωση δόσης
1,4 - 3 mg/100 ml	2 - 4 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο	Μείωση δόσης 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 φορές το φυσιολογικό όριο	Μείωση δόσης 75%

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η μέτρια νεφρική ανεπάρκεια δεν αποτελεί λόγο για τη μείωση της δόσης, λαμβάνοντας υπ' όψιν την

περιορισμένη ποσότητα επιουβικήνης που απεκκρίνεται μέσω αυτής της οδού. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 450 μmol/l), συνιστάται μείωση της δόσης.

Δοσολογία - Ενδοκυστική χρήση

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε επίσης παράγραφο 6.6.

Η επιουβικήνη μπορεί να χορηγηθεί από την ενδοκυστική οδό για τη θεραπεία του επιουβικής καρκινώματος ουροδόχου κύστης, του καρκινώματος in situ και προφυλακτικά για την πρόληψη της υποτροπής έπειτα από διουρηθρική εκτομή. Δεν πρέπει να χορηγείται από την ενδοκυστική οδό για τη θεραπεία διηθητικών όγκων που έχουν διεισδύσει στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, η συστηματική θεραπεία ή η χειρουργική επέμβαση είναι καταλληλότερες στις καταστάσεις αυτές.

Χρησιμοποιούνται διάφορα δοσολογικά σχήματα. Τα ακόλουθα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κατευθυντήρια οδηγία:

- Επιουβικός καρκίνωμα ουροδόχου κύστης: εβδομαδιαία πλύση της ουροδόχου κύστης με 50 mg/50 ml (αραιωμένη με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή αποστειρωμένου ύδατος) επί 8 εβδομάδες. Συνιστάται μείωση της δόσης των 30 mg ανά 50 ml σε περίπτωση τοπικής τοξικότητας (χημική κυστίτιδα).
- Καρκίνωμα in situ: Έως 80 mg/50 ml (ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς).
- Προφύλαξη της υποτροπής έπειτα από διουρηθρική εκτομή: 4 φορές εβδομαδιαία χορήγηση των 50 mg/50 ml ακολουθούμενη από 11 φορές μηνιαία ενστάλαξη της ίδιας δόσης.

Πίνακας αραιώσης για διαλύματα ενστάλαξης στην ουροδόχο κύστη

Απαιτούμενη δόση υδροχλωρικής επιουβικής	Όγκος ενέσιμης υδροχλωρικής επιουβικής 2 mg/ml	Όγκος αραιωτικού αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος ή αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού 0,9%	Συνολικός όγκος ενστάλαξης της ουροδόχου κύστης
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Το διάλυμα πρέπει να παραμένει ενδοκυστικά επί 1-2 ώρες. Για την αποφυγή της υπερβολικής αραιώσης με τα ούρα, ο ασθενής πρέπει να καθοδηγείται να μην πει καθόλου υγρά εντός 12 ωρών πριν από την ενστάλαξη. Κατά τη διάρκεια της ενστάλαξης, ο ασθενής πρέπει να αλλάζει θέση περιοδικά, καθώς και να καθοδηγείται να ουρήσει στο τέλος της περιόδου ενστάλαξης.

Τρόπος χορήγησης

Η επιουβικήνη προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια ή ενδοκυστική χρήση.

Η επιουβικήνη δεν πρέπει να χορηγείται υποδοριώς ή ενδομυϊκώς.

Το προϊόν πρέπει να αραιώνεται για την ενδοκυστική χρήση (βλέπε παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενοδιόνες.
- Γαλουχία

Ενδοφλέβια χρήση

- επίμονη μυελοκαταστολή
- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- σοβαρή μυοκαρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων ανεπάρκειας καρδιακού μυός 4^{ου} βαθμού, οξείας καρδιακής προσβολής και προηγούμενης καρδιακής προσβολής που οδήγησε σε ανεπάρκεια καρδιακού μυός 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, οξείων φλεγμονωδών καρδιοπαθειών)

- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- ασταθής στηθάγχη
- μυοκαρδιοπάθεια
- σοβαρές αρρυθμίες
- ασθενείς με οξείες συστηματικές λοιμώξεις
- προηγούμενες θεραπείες με μέγιστες αθροιστικές δόσεις υδροχλωρικής επιρουβικίνης και/ή άλλων ανθρακυκλινών και ανθρακενοδινών (βλέπε παράγραφο 4.4)

Ενδοκυστική χρήση

- ουρολοιμώξεις
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης
- αιματουρία
- διηθητικοί όγκοι που έχουν διεισδύσει στην ουροδόχο κύστη
- προβλήματα καθετηριασμού
- μεγάλος όγκος υπολειπόμενων ούρων
- συσπάσεις της ουροδόχου κύστης

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά - Η επιρουβικίνη πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικευμένων ιατρών με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικής θεραπείας.

Η επιρουβικίνη δεν πρέπει να χορηγείται υποδορίως ή ενδομυϊκώς.

Η αρχική θεραπεία απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση των τιμών έναρξης διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων και της καρδιακής λειτουργίας.

Εάν η επιρουβικίνη χορηγείται ως συνεχής έγχυση, αυτή πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν αναρρώσει από οξείες τοξικότητες (όπως στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, και γενικευμένες λοιμώξεις) από προηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με επιρουβικίνη.

Ενώ η θεραπεία με υψηλές δόσεις υδροχλωρικής επιρουβικίνης (π.χ. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ κάθε 3 έως 4 εβδομάδες) προκαλεί ανεπιθύμητα συμβάματα γενικά παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις συνήθεις δόσεις ($< 90 \text{ mg/m}^2$ κάθε 3 έως 4 εβδομάδες), η σοβαρότητα της ουδετεροπενίας και της στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας μπορεί να είναι αυξημένη. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις υδροχλωρικής επιρουβικίνης απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή για πιθανές κλινικές επιπλοκές λόγω έντονης μυελοκαταστολής.

Καρδιακή Λειτουργία - Η καρδιοτοξικότητα είναι ένας κίνδυνος της θεραπείας με ανθρακυκλίνες που μπορεί να εκδηλωθεί με πρώιμα (δηλ., οξέα) ή όψιμα (δηλ., καθυστερημένα) συμβάματα. Περιλαμβάνει μόνιμη μείωση της τάσης QRS, παράταση εκτός των φυσιολογικών ορίων του συστολικού χρονικού διαστήματος (PEP/LVET) και μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας. Η πρώιμη κλινική διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλείται από κυτταροστατικούς παράγοντες φαίνεται να είναι σημαντική στην επιτυχή θεραπεία με δακτυλίτιδα, διουρητικά, περιφερικά αγγειοδιασταλτικά, δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο και επαρκή ανάπαυση. Συνεπώς, η καρδιακή παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με επιρουβικίνη είναι ιδιαίτερα σημαντική και συνιστάται η εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας με μη-επεμβατικές τεχνικές.

Πρώιμα (δηλ., Οξέα) Συμβάματα. Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα της επιρουβικίνης αποτελείται κυρίως από φλεβοκομβική ταχυκαρδία και/ή ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), όπως είναι μη ειδικές μεταβολές κύματος ST-T. Έχουν επίσης αναφερθεί ταχυαρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένων πρόωγων κοιλιακών συσπάσεων, κοιλιακής ταχυκαρδίας, και βραδυκαρδίας, καθώς και κολποκοιλιακός και σκελικός αποκλεισμός. Οι επιδράσεις αυτές συνήθως δεν αποτελούν πρόβλεψη

για μεταγενέστερη ανάπτυξη καθυστερημένης καρδιοτοξικότητας, έχουν σπανίως κλινική σημασία, και γενικά δεν αποτελούν λόγο για τη διακοπή της θεραπείας με επιρουβικήνη.

Όψιμα (δηλ., Καθυστερημένα) Συμβάματα. Η καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα συνήθως αναπτύσσεται όψιμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιρουβικήνη ή εντός 2 έως 3 μηνών μετά τον τερματισμό της θεραπείας, έχουν όμως επίσης αναφερθεί μεταγενέστερα συμβάματα (αρκετούς μήνες έως χρόνια μετά από ολοκλήρωση της θεραπείας). Η καθυστερημένη μυοκαρδιοπάθεια εκδηλώνεται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) και/ή σημεία και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), όπως δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, εξαρτώμενο οίδημα, καρδιομεγαλία και ηπατομεγαλία, ολιγουρία, ασκίτης, πλευριτική συλλογή, και καλπαστικός ρυθμός. Η απειλητική για τη ζωή CHF είναι η πιο σοβαρή μορφή μυοκαρδιοπάθειας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες και αντιπροσωπεύει την αθροιστική δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης CHF αυξάνεται ταχέως με αύξηση των ολικών αθροιστικών δόσεων της υδροχλωρικής επιρουβικής καθ' υπέρβαση των 900 mg/m² ή χαμηλότερη αθροιστική δόση σε ασθενείς που έλαβαν ακτινοβολία στην περιοχή του μεσοθωρακίου· η αθροιστική αυτή δόση πρέπει να υπερβαίνεται μόνο με εξαιρετική προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να εκτιμάται πριν από την υποβολή των ασθενών σε θεραπεία με επιρουβικήνη και πρέπει να παρακολουθείται (μέσω ΗΚΓ, ηχοκαρδιογραφήματος ή πυρηνικής μέτρησης του κλάσματος εξώθησης (μέσω αγγειογραφίας ραδιονουκλεϊδίων)) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας. Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί μέσω της τακτικής παρακολούθησης του LVEF κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας με άμεση διακοπή της επιρουβικής μετά τα πρώτα σημεία διαταραγμένης λειτουργίας. Η κατάλληλη ποσοτική μέθοδος για την επανειλημμένη εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας (αξιολόγηση του LVEF) περιλαμβάνει αγγειογραφία ραδιονουκλεϊδίων πολλαπλής εισόδου (MUGA) ή ηχοκαρδιογράφημα (ECHO). Συνιστάται καρδιακή αξιολόγηση κατά την έναρξη της θεραπείας με ΗΚΓ και είτε MUGA ή ECHO, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αυξημένη καρδιακή τοξικότητα. Πρέπει να διεξάγονται επανειλημμένοι προσδιορισμοί του LVEF με MUGA ή ECHO, ιδιαίτερα με υψηλότερες, αθροιστικές δόσεις ανθρακυκλινών. Η τεχνική που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση πρέπει να είναι σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Δεδομένου του κινδύνου μυοκαρδιοπάθειας, η αθροιστική δόση των 900 mg/m² υδροχλωρικής επιρουβικής θα πρέπει να υπερβαίνεται μόνο με εξαιρετική προσοχή.

Παράγοντες κινδύνου για καρδιακή τοξικότητα περιλαμβάνουν ενεργή ή ανενεργή καρδιαγγειακή νόσο, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου/περικαρδίου, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρακενοδιόνες, και ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων με ικανότητα καταστολής της καρδιακής συσταλτικότητας ή καρδιοτοξικών φαρμάκων (π.χ. τραστουζουμάμπη) με αυξημένο κίνδυνο στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τραστουζουμάμπη μόνη ή σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβικήνη, έχει παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια (New York Heart Association [NYHA] class II-IV). Ενδέχεται να είναι μέτρια έως σοβαρή και έχει συσχετισθεί με θάνατο.

Επί του παρόντος, η τραστουζουμάμπη και οι ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβικήνη, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, εκτός και αν γίνεται σε καλά ελεγχόμενο περιβάλλον κλινικής δοκιμής με καρδιακή παρακολούθηση. Οι ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνες διατρέχουν επίσης κίνδυνο καρδιοτοξικότητας με τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη, μολονότι ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος από ό,τι με την ταυτόχρονη χρήση τραστουζουμάμπης και ανθρακυκλινών.

Ο αναφερόμενος χρόνος ημίσειας ζωής της τραστουζουμάμπης είναι μεταβλητός. Η τραστουζουμάμπη ενδέχεται να παραμείνει στην κυκλοφορία για έως και 7 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με τραστουζουμάμπη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβικήνη, μετά τη διακοπή της θεραπείας με τραστουζουμάμπη ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας. Εάν είναι δυνατόν, οι ιατροί πρέπει να αποφεύγουν τη θεραπεία που βασίζεται στις ανθρακυκλίνες για έως και 7 μήνες μετά τη διακοπή της

τραστουζουμάμπης. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθούν ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβική, η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστουζουμάμπη μετά από θεραπεία με επιρουβική παρουσιαστεί συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή για αυτές τις περιστάσεις.

Η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας πρέπει να είναι ιδιαίτερος αυστηρή σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές αθροιστικές δόσεις και σε αυτούς με παράγοντες κινδύνου. Ηλικιωμένοι ασθενείς, παιδιά και ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου βρίσκονται επίσης σε μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας.

Ωστόσο, η καρδιοτοξικότητα με την επιρουβική μπορεί να εμφανιστεί σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις, ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν ή όχι παράγοντες καρδιακού κινδύνου.

Υπήρξαν σποραδικές αναφορές εμβρυϊκών ή/και νεογνικών καρδιοτοξικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου εμβρυϊκού θανάτου, μετά από ενδομήτρια έκθεση στην επιρουβική (βλέπε παράγραφο 4.6).

Είναι πιθανό η τοξικότητα της επιρουβικής και άλλων ανθρακυκλινών ή ανθρακενοδιονών να είναι αθροιστική.

Αιματολογική Τοξικότητα - Όπως και με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, η επιρουβική ενδέχεται να προκαλέσει μυελοκαταστολή. Τα αιματολογικά χαρακτηριστικά πρέπει να εκτιμώνται πριν και κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου της θεραπείας με επιρουβική συμπεριλαμβανομένου του διαφορικού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC). Μία δοσοεξαρτώμενη, αναστρέψιμη λευκοπενία και/ή κοκκιοκυτταροπενία (ουδετεροπενία) αποτελούν την επικρατούσα εκδήλωση της αιματολογικής τοξικότητας με επιρουβική και είναι η πιο κοινή οξεία δοσοπεριοριστική τοξικότητα του φαρμάκου αυτού. Η λευκοπενία και η ουδετεροπενία είναι γενικά πιο σοβαρές με προγράμματα υψηλών δόσεων, φθάνοντας στο ναδίρ στις περισσότερες περιπτώσεις μεταξύ των ημερών 10 και 14 μετά τη χορήγηση του φαρμάκου· αυτό είναι συνήθως παροδικό με τον αριθμό των λευκοκυττάρων/ουδετεροφίλων να επανέρχεται στις φυσιολογικές τιμές στις περισσότερες περιπτώσεις μέχρι την ημέρα 21. Ενδέχεται επίσης να εμφανιστούν θρομβοπενία και αναιμία. Οι κλινικές επιπτώσεις σοβαρής μυελοκαταστολής περιλαμβάνουν πυρετό, λοίμωξη, σήψη/σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, αιμορραγία, υποξία ιστών, ή θάνατο.

Δευτερογενής Λευχαιμία - Δευτερογενής λευχαιμία, με ή χωρίς προ-λευχαιμική φάση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες, συμπεριλαμβανομένης της επιρουβικής. Η δευτερογενής λευχαιμία είναι πιο συχνή όταν τέτοιου είδους φάρμακα χορηγούνται σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που καταστρέφουν το DNA, σε συνδυασμό με θεραπεία ακτινοβολίας, όταν οι ασθενείς έχουν υποστεί έντονη προηγούμενη θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα, ή όταν οι δόσεις των ανθρακυκλινών έχουν κλιμακωθεί. Οι λευχαιμίες αυτές μπορεί να έχουν λανθάνουσα περίοδο 1 έως 3 ετών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γαστρεντερικό - Η επιρουβική είναι εμετογόνος. Η βλεννογονίτιδα/στοματίτιδα εμφανίζεται γενικά νωρίς μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και, σε περίπτωση που είναι σοβαρές, ενδέχεται να εξελιχθούν μέσα σε μερικές ημέρες σε εξελκώσεις του βλεννογόνου. Οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν από αυτό το ανεπιθύμητο σύμβαμα έως την τρίτη εβδομάδα της θεραπείας.

Ηπατική Λειτουργία - Η κύρια οδός αποβολής της επιρουβικής είναι το ηπατοχολικό σύστημα. Η ολική χολερυθρίνη του ορού, η αλκαλική φωσφατάση, τα επίπεδα ALT και AST πρέπει να αξιολογούνται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιρουβική. Οι ασθενείς με αυξημένη χολερυθρίνη ή AST ενδέχεται να εμφανίσουν πιο αργή κάθαρση του φαρμάκου με αύξηση της συνολικής τοξικότητας. Στους ασθενείς αυτούς, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν επιρουβική (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νεφρική Λειτουργία - Η κρεατινίνη ορού πρέπει να εκτιμάται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού >

5 mg/dL (βλέπε παράγραφο 4.2)

Επιδράσεις στη Θέση Ένεσης - Η φλεβοσκλήρυνση ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα ένεσης σε μικρό αγγείο ή επανειλημμένων ενέσεων στην ίδια φλέβα. Ακολουθώντας τις συνιστώμενες διαδικασίες χορήγησης, ενδέχεται να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος φλεβίτιδας/θρομβοφλεβίτιδας στη θέση ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Εξαγγείωση - Η εξαγγείωση της επιρουνικής κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας ένεσης ενδέχεται να προκαλέσει τοπικό άλγος, σοβαρές αλλοιώσεις των ιστών (σχηματισμό φλυκταινών, σοβαρή κυτταρίτιδα) και νέκρωση. Στην περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης της επιρουνικής, πρέπει να διακοπεί αμέσως η έγχυση του φαρμάκου. Η ανεπιθύμητη ενέργεια της εξαγγείωσης των ανθρακυκλινών μπορεί να αποφευχθεί ή να μειωθεί με την άμεση χρήση ειδικευμένης θεραπείας π.χ. δεξαζοξάνης (παρακαλούμε ανατρέξτε στις σχετικές οδηγίες για τη χρήση). Το άλγος του ασθενούς μπορεί να ανακουφιστεί με ψύξη της περιοχής και διατήρηση της ψύξης, χρήση υαλουρονικού οξέος και DMSO. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της μεταγενέστερης χρονικής περιόδου, καθώς η νέκρωση ενδέχεται να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες μετά την εμφάνιση της εξαγγείωσης· πρέπει να συμβουλευτείτε πλαστικό χειρουργό με σκοπό την πιθανή εκτομή.

Άλλα - Όπως και με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, έχουν αναφερθεί συγκυριακά με τη χρήση επιρουνικής θρομβοφλεβίτιδα και θρομβοεμβολικά φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής εμβολής (σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρα).

Σύνδρομο Λύσης Όγκου - Η επιρουνική μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία λόγω του εκτεταμένου καταβολισμού πουρινών που συνοδεύει την ταχεία, προκαλούμενη από το φάρμακο λύση νεοπλασματικών κυττάρων (σύνδρομο λύσης όγκου). Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα, του καλίου, του φωσφορικού ασβεστίου, και της κρεατινίνης πρέπει να αξιολογούνται μετά την αρχική θεραπεία. Η ενυδάτωση, η αλκαλοποίηση των ούρων και η προφύλαξη με αλλοπουρινόλη για την πρόληψη της υπερουριχαιμίας μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις πιθανές επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου.

Ανοσοκατασταλτικές Επιδράσεις/Αυξημένη Ευπάθεια σε Λοιμώξεις - Η χορήγηση εμβολίων ζώντων ή ζώντων-εξασθενημένων ιών σε ασθενείς ανοσοκατεσταλμένους από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της επιρουνικής, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο εμβολιασμός με χρήση εμβολίων ζώντων ιών πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν επιρουνική. Μπορούν να χορηγηθούν εμβόλια θανατωμένων ή ανενεργών ιών· ωστόσο, η ανταπόκριση σε τέτοιου είδους εμβόλια ενδέχεται να είναι μειωμένη.

Αναπαραγωγικό σύστημα - Η επιρουνική μπορεί να προκαλέσει γονοτοξικότητα. Άνδρες και γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με επιρουνική πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέσα. Οι ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρέπει να συμβουλευονται να λαμβάνουν γενετική συμβουλευτική, εάν είναι κατάλληλη και διαθέσιμη (βλέπε παράγραφο 4.6).

Επιπρόσθετες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις για Άλλες Οδούς Χορήγησης

Ενδοκυστική οδός - Η χορήγηση επιρουνικής μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα χημικής κυστίτιδας (όπως δυσουρία, πολυουρία, νυκτουρία, στραγγουρία, αιματουρία, ενόχληση στην ουροδόχο κύστη, νέκρωση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης) και συστολή ουροδόχου κύστης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για προβλήματα καθετηριασμού (π.χ. ουρική απόφραξη λόγω συμαγών ενδοκυστικών όγκων).

Ενδοαρτηριακή οδός - Η ενδοαρτηριακή χορήγηση επιρουνικής (διακαθετηριακός αρτηριακός εμβολισμός για τις εντοπισμένες ή περιφερειακές θεραπείες του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή ηπατικών μεταστάσεων) ενδέχεται να προκαλέσει (επιπλέον της συστηματικής τοξικότητας ποιοτικά παρόμοιας με εκείνη που παρατηρήθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της

επιρουβικήνης) εντοπισμένα ή περιφερειακά συμβάματα, τα οποία περιλαμβάνουν γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη (πιθανώς λόγω παλινδρόμησης των φαρμάκων στην γαστρική αρτηρία) και στένωση των χοληφόρων πόρων λόγω της προκαλούμενης από το φάρμακο σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Αυτή η οδός χορήγησης μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη νέκρωση της αιμάτωσης του ιστού.

Έκδοχα

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 18 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 5 ml, που ισοδυναμεί με 0,9% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 35 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 ml, που ισοδυναμεί με 1,8% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 89 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 25 ml, που ισοδυναμεί με 4,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 266 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 75 ml, που ισοδυναμεί με 13,3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 354 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 100 ml, που ισοδυναμεί με 17,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η επιρουβικήνη χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα. Ενδέχεται να εμφανιστεί πρόσθετη τοξικότητα, ιδίως όσον αφορά τις επιδράσεις στο μυελό των οστών/αιματολογικές και γαστρεντερικές επιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση της επιρουβικής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με άλλα δυνητικώς καρδιοτοξικά φάρμακα (π.χ. 5-φθοριουρακίλη, κυκλοφωσφαμίδη, ταξάνες, σισπλατίνη), ή ταυτόχρονη (ή προηγούμενη) ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου, καθώς και με ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοδραστικών ενώσεων (π.χ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου), απαιτεί παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Η επιρουβικήνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Οι μεταβολές στην ηπατική λειτουργία που προκαλούνται από ταυτόχρονες θεραπείες μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό της επιρουβικής, τη φαρμακοκινητική, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και/ή την τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ανθρακυκλίνες, συμπεριλαμβανομένης της επιρουβικής δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες, εκτός εάν η καρδιακή λειτουργία του ασθενούς παρακολουθείται προσεκτικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες μετά τη διακοπή θεραπείας με άλλους καρδιοτοξικούς παράγοντες, ιδιαιτέρως εκείνους με μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής, όπως είναι η τραστουζουμάμπη, μπορεί επίσης να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοτοξικότητας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τραστουζουμάμπης είναι μεταβλητός και ενδέχεται να παραμείνει στην κυκλοφορία για έως και 7 μήνες. Συνεπώς, οι ιατροί πρέπει να αποφεύγουν τη θεραπεία που βασίζεται στις ανθρακυκλίνες για έως και 7 μήνες μετά τη διακοπή της τραστουζουμάμπης, όταν αυτό είναι δυνατό. Εάν οι ανθρακυκλίνες χρησιμοποιηθούν πριν από αυτό το χρονικό διάστημα, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας.

Ο εμβολιασμός με χρήση εμβολίων ζώντων ιών πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν επιρουβικήνη. Μπορούν να χορηγηθούν εμβόλια θανατωμένων ή ανενεργών ιών· ωστόσο, η ανταπόκριση σε τέτοιου είδους εμβόλια ενδέχεται να είναι μειωμένη.

Η σιμετιδίνη 400 mg δύο φορές ημερησίως χορηγούμενη πριν από την υδροχλωρική επιρουβικήνη 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες οδήγησε σε αύξηση 50% στην AUC της επιρουβικής και σε αύξηση 41% στην AUC της επιρουβικινόλης ($p < 0,05$ για την τελευταία). Η AUC της αγλυκόνης της 7-δεοξυ-δεξορουβικινόλης και η ροή αίματος στο ήπαρ δεν μειώθηκαν, έτσι τα αποτελέσματα δεν εξηγούνται από τη μειωμένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P-450.

Η σιμετιδίνη θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιρουβικήνη.

Όταν χορηγηθεί πριν από την επιρουβικήνη, η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις αμετάβλητης επιρουβικής και των μεταβολιτών της στο πλάσμα, οι οποίοι, ωστόσο, δεν είναι ούτε τοξικοί ούτε ενεργοί. Σε μία μελέτη, η αιματολογική τοξικότητα ήταν μεγαλύτερη όταν η πακλιταξέλη χορηγήθηκε πριν από την επιρουβικήνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μετά την επιρουβικήνη.

Η συγχορήγηση πακλιταξέλης ή ντοσεταξέλης δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της επιρουβικής όταν η επιρουβικήνη χορηγήθηκε πριν από ταξάνες.

Ο συνδυασμός αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν χρησιμοποιείται κλιμακωτή χορήγηση μεταξύ των δύο παραγόντων. Η έγχυση επιρουβικής και πακλιταξέλης πρέπει να πραγματοποιείται με διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών μεταξύ των 2 παραγόντων.

Η δεξβεραπαμίλη μπορεί να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της επιρουβικής και ενδεχομένως να αυξήσει τις κατασταλτικές επιδράσεις της επί του μυελού των οστών.

Σε μία μελέτη, βρέθηκε ότι η ντοσεταξέλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της επιρουβικής στο πλάσμα όταν χορηγείται αμέσως μετά την επιρουβικήνη.

Η κινίνη μπορεί να επιταχύνει την αρχική κατανομή της επιρουβικής από το αίμα στους ιστούς και μπορεί να επηρεάσει την κατανομή της επιρουβικής στα ερυθροκύτταρα.

Η συγχορήγηση ιντερφερόνης α2b μπορεί να προκαλέσει μείωση τόσο του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής όσο και της συνολικής κάθαρσης της επιρουβικής.

Η πιθανότητα αξιοσημείωτης διαταραχής της αιματοποίησης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν με την (προ-) θεραπεία με φαρμακευτικές αγωγές που επηρεάζουν το μυελό των οστών (δηλαδή κυτταροστατικούς παράγοντες, σουλφοναμίδιο, χλωραμφενικόλη, διφαινυλδαντοΐνη, παράγωγα αμιδοπυρίνης, αντιρετροϊκούς παράγοντες).

Αύξηση της μυελοκαταστολής μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού ανθρακυκλινών και δεξαζοξανής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της επιρουβικής σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός και αν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με επιρουβικήνη.

Αποφύγετε τη χρήση της επιρουβικής κατά τη διάρκεια του 1ου τριμήνου. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο δεν τεκμηριώνουν την παρουσία ή την απουσία μειζόνων γενετικών ανωμαλιών και αποβολών που σχετίζονται με τη χρήση της επιρουβικής κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου.

Έχουν υπάρξει σποραδικές αναφορές εμβρυϊκής ή/και νεογνικής παροδικής κοιλιακής υποκινησίας, παροδικής αύξησης των καρδιακών ενζύμων, και εμβρυϊκού θανάτου από υποψία καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες μετά από έκθεση στη μήτρα σε επιρουβικήνη στο 2ο και/ή 3ο τρίμηνο (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρακολουθήστε το έμβρυο και/ή το νεογνό για καρδιοτοξικότητα και πραγματοποιήστε δοκιμασίες σύμφωνα με τα πρότυπα περίθαλψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η επιρουβικήνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ότι πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων άλλων ανθρακυκλινών, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη από την

επιρροβική, οι θηλάζουσες γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευούνται να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιρροβική και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Η επιρροβική θα μπορούσε να προκαλέσει χρωμοσωμική βλάβη στα ανθρώπινα σπερματοζώαρια. Οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με επιρροβική θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές για τη διατήρηση σπέρματος εξαιτίας της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας που προκαλείται από τη θεραπεία.

Η επιρροβική μπορεί να προκαλέσει αμηνόρροια ή πρόωρη εμμηνόπαυση σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται ώστε να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6,5 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με επιρροβική θα πρέπει να συμβουλευούνται ώστε να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3,5 μήνες μετά την τελευταία δόση.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση της επιρροβικής στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

Ωστόσο, η επιρροβική μπορεί να προκαλέσει επεισόδια ναυτίας και έμετου, τα οποία μπορούν προσωρινά να οδηγήσουν σε διαταραχή της ικανότητας οδήγησης και λειτουργίας μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιρροβική με τις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Περισσότερο από το 10% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία μπορεί να αναμένεται ότι θα παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μυελοκαταστολή, γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ανορεξία, αλωπεκία, λοίμωξη.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοίμωξη, επιπεφυκίτιδα
	Όχι συχνές	Σηψαιμία*, πνευμονία*
	Μη γνωστές	Σηπτική καταπληξία ^α , κυτταρίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, οξεία μυελογενής λευχαιμία ^γ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μυελοκαταστολή (λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία και ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία)
	Μη γνωστές	Αιμορραγία και υποξία ιστών ως

		αποτέλεσμα της μυελοκαταστολής
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλαξία* ^δ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία, αφυδάτωση*
	Σπάνιες	Υπερουριχαιμία* (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπάνιες	Ζάλη
	Μη γνωστές	Περιφερική νευροπάθεια ^ε , κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Κερατίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, (δύσπνοια, οίδημα, ηπατομεγαλία, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα, πλευριτικές συλλογές, καλπαστικός ρυθμός), κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σκελικός αποκλεισμός
	Σπάνιες	Καρδιοτοξικότητα (π.χ. ΗΚΓ ανωμαλίες, αρρυθμίες, μυοκαρδιοπάθεια)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Έξαψη, φλεβίτιδα*
	Συχνές	Αιμορραγία*, ερυθρίαση*
	Όχι συχνές	Εμβολή*, αρτηριακή εμβολή*, θρομβοφλεβίτιδα*
	Μη γνωστές	Καταπληξία*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή* ^{στ}
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ναυτία και έμετος ^ζ , στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα ^η , διάρροια ^θ
	Συχνές	Γαστρεντερικό άλγος*, γαστρεντερική διάβρωση*, οισοφαγίτιδα, γαστρεντερικό έλκος*
	Όχι συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία*
	Μη γνωστές	Κοιλιακή δυσφορία, διάβρωση του στοματικού βλεννογόνου, εξέλκωση στόματος, στοματικό άλγος, αίσθημα καύσου του βλεννογόνου, αιμορραγία στόματος, και μελάγχρωση στόματος *
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Αλωπεκία ^ι , τοξικότητα στο δέρμα
	Συχνές	Εξάνθημα/κνησμός, χρώση ονύχων*, διαταραχή δέρματος, υπέρχρωση του δέρματος*
	Όχι συχνές	Κνίδωση*, ερύθημα*

	Μη γνωστές	Αντίδραση φωτοευαισθησίας*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Χρωματουρία* ^κ
	Μη γνωστές	Πρωτεϊνουρία ^λ
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ συχνές	Αμηνόρροια
	Σπάνιες	Αζωοσπερμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αίσθημα κακουχίας, πυρεξία*
	Συχνές	Ερύθημα στη θέση έγχυσης, ρίγη*
	Όχι συχνές	Εξασθένιση
	Σπάνιες	Υπερπυρεξία
	Μη γνωστές	Τοπικό άλγος, νέκρωση ιστού, φλεβοσκλήρυνση ^μ
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Μη φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών
	Συχνές	Μειωμένο κλάσμα εξώθησης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές	Χημική κυστίτιδα* [#] (ορισμένες φορές αιμορραγική)
	Μη γνωστές	Υπερευαισθησία στο ακτινοβολημένο δέρμα (αναμνηστική αντίδραση σε ακτινοβολία)*

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν μετά την κυκλοφορία

[#] μετά από ενδοκυστική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.4)

^α μπορεί να παρουσιαστεί ως αποτέλεσμα της μυελοκαταστολής

^β π.χ. σοβαρές βλάβες ιστών

^γ με ή χωρίς προ-λευχαιμική φάση σε ασθενείς υπό θεραπεία με επιρουβική σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που καταστρέφουν το DNA. Οι λευχαιμίες αυτές μπορεί να έχουν βραχεία λανθάνουσα περίοδο (1-3 έτη).

^δ αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις με ή χωρίς καταπληξία, συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, κνησμού, πυρετού και ρίγους

^ε με υψηλές δόσεις

^{στ} σε μεμονωμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση

^ζ συχνά εμφανίζονται εντός των πρώτων 24 ωρών (σχεδόν σε όλους τους ασθενείς)

^η μπορούν να εμφανιστούν 5 με 10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας

^θ το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση

^ι στο 60-90% των υπό θεραπεία περιπτώσεων. Στους άνδρες, περιλαμβάνει πτωχή ανάπτυξη της γενειάδας. Η αλωπεκία είναι δόσεξαρτώμενη και στις περισσότερες περιπτώσεις αναστρέψιμη.

^κ ερυθρός χρωματισμός των ούρων για 1 έως 2 ημέρες μετά την χορήγηση

^λ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση

^μ μετά από τυχαία παραφλεβική ένεση

Ενδοκυστική χορήγηση

Καθώς μόνο μια μικρή ποσότητα του δραστικού συστατικού επαναπορροφάται μετά από ενδοκυστική ενστάλαξη, οι σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, καθώς και οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Συχνά αναφερόμενες είναι τοπικές αντιδράσεις, όπως το αίσθημα καύσου και η συχνή ούρηση (συχνουρία). Περιστασιακά, έχουν αναφερθεί βακτηριακή ή χημική κυστίτιδα

(βλέπε παράγραφο 4.4). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ως επί το πλείστον αναστρέψιμες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία υπερδοσολογία με επιρροβική θα έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή μυελοκαταστολή (κυρίως λευκοπενία και θρομβοπενία), γαστρεντερικές τοξικές επιδράσεις (κυρίως βλεννογονίτιδα) και οξείες καρδιακές επιπλοκές. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, απαιτείται μετάγγιση αίματος, καθώς και απομόνωση σε αποστειρωμένο χώρο. Με ανθρακυκλίνες, έχει παρατηρηθεί λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια αρκετούς μήνες έως χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συμβατικές κατευθυντήριες γραμμές.

Θεραπεία

Συμπτωματική. Η επιρροβική δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανθρακυκλίνες και συναφείς ουσίες.
κωδικός ATC: L01DB03

Ο μηχανισμός δράσης της επιρροβικής εξαρτάται από την ικανότητά της να σχηματίζει σύμπλοκα με το DNA. Πειραματικές μελέτες με καλλιέργειες κυττάρων έδειξαν ότι η επιρροβική διεισδύει ταχέως στο κύτταρο και ανακτάται στον πυρήνα, όπου αναστέλλει τη σύνθεση του νουκλεϊκού οξέος και τη μίτωση. Η δραστηριότητα της επιρροβικής τεκμηριώθηκε σε πολλούς πειραματικούς όγκους, μεταξύ των οποίων λευχαιμίες L1210 και P388, σάρκωμα SA 180 (συμπαγής και ασκίτικη μορφή), μελάνωμα B16, καρκίνωμα μαστού, καρκίνωμα πνεύμονα του Lewis και καρκίνωμα παχέος εντέρου 38, επιπλέον δείχθηκε δράση επί των ανθρώπινων όγκων που μεταμοσχεύθηκαν σε αθυμικά γυμνά ποντίκια (μελάνωμα και καρκίνωμα μαστού, πνεύμονα, προστάτη και ωοθηκών).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα της επιρροβικής στο πλάσμα πέφτουν μετά από ενδοφλέβια ένεση 60-150 mg/m² υδροχλωρικής επιρροβικής με τριεκτητικό τρόπο με πολύ ταχεία πρώτη φάση και βραδεία τελική φάση με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 40 ώρες. Οι δόσεις αυτές εμπίπτουν εντός των ορίων της φαρμακοκινητικής γραμμικότητας τόσο όσον αφορά στις τιμές κάθαρσης πλάσματος όσο και στο μεταβολισμό. Οι μελέτες κατανομής σε αρουραίους κατέδειξαν ότι η επιρροβική δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι υψηλές τιμές κάθαρσης πλάσματος της επιρροβικής (0,9 l/min) και οι μέθοδοι βραδείας αποβολής καταδεικνύουν μεγάλο όγκο κατανομής.

Βιομετασχηματισμός

Οι πιο σημαντικοί μεταβολίτες που ταυτοποιήθηκαν είναι η επιρουβικινόλη (13-OH επιρουβικίνη), τα γλυκουρονίδια της επιρουβικίνης και της επιρουβικινόλης.

Η 4'-Ο- γλυκουρονιδίωση διαχωρίζει την επιρουβικίνη από τη δοξορουβικίνη και μπορεί να επεξηγήσει την ταχύτερη αποβολή της επιρουβικίνης και τη μειωμένη τοξικότητά της. Τα επίπεδα πλάσματος του πιο σημαντικού μεταβολίτη, της επιρουβικινόλης, είναι πάντα χαμηλότερα από αυτά του αμετάβλητου προϊόντος και πρακτικά κινούνται παράλληλα.

Αποβολή

Περίπου 9-10% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται μέσω των ούρων εντός 48 ωρών. Η επιρουβικίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του ήπατος· περίπου 40% της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στη χολή εντός 72 ωρών. Η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας προκαλεί υψηλότερα επίπεδα πλάσματος και απαιτεί μείωση της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έπειτα από επανειλημμένη χορήγηση επιρουβικίνης, τα όργανα-στόχοι στον αρουραίο, στο κουνέλι και στο σκύλο ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, ο γαστρεντερικός σωλήνας, οι νεφροί, το ήπαρ και τα αναπαραγωγικά όργανα. Η επιρουβικίνη ήταν επίσης καρδιοτοξική στον αρουραίο, το κουνέλι και το σκύλο.

Η επιρουβικίνη, όπως και άλλες ανθρακυκλίνες, ήταν μεταλλαξιογόνος, γονοτοξική, εμβρυοτοξική και καρκινογόνος στους αρουραίους.

Περύ/μεταγεννητικές μελέτες στον αρουραίο υποδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους σε κλινικές δόσεις. Δεν είναι γνωστό εάν η επιρουβικίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά όπως άλλες ανθρακυκλίνες και κυτταροτοξικά φάρμακα, η επιρουβικίνη πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνος.

Οι μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η επιρουβικίνη έχει ευνοϊκότερο θεραπευτικό δείκτη και χαμηλότερη συστηματική και καρδιακή τοξικότητα από τη δοξορουβικίνη.

Μία μελέτη τοπικής ανοχής σε αρουραίους και ποντίκια έδειξε ότι η εξαγγείωση της επιρουβικίνης προκαλεί νέκρωση των ιστών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

χλωριούχο νάτριο
υδροχλωρικό οξύ, για ρύθμιση του pH
ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Θα πρέπει να αποφεύγεται η μακροχρόνια επαφή με αλκαλικά διαλύματα, καθώς αυτή μπορεί να οδηγήσει σε υδρόλυση. Το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml δεν πρέπει να αναμειγνύεται με ηπαρίνη λόγω πιθανής καθίζησης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml μπορεί να αραιωθεί με NaCl 0,9% ή Γλυκόζη 5% και να χορηγηθεί ενδοφλέβια. Για ενδοκυστική χορήγηση, το προϊόν πρέπει να αραιωθεί με NaCl 0,9% ή αποστειρωμένο νερό.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει ως ακολούθως:

Σάκος Viaflo (μη-PVC)	Ψυγείο 2-8°C	Θερμοκρασία δωματίου 15-25°C, φυσικό φως
0,9% NaCl για ενέσιμα	28 ημέρες	14 ημέρες
5% γλυκόζη για ενέσιμα	28 ημέρες	28 ημέρες
Σύριγγα πολυπροπυλενίου	Ψυγείο 2-8°C	Θερμοκρασία δωματίου 15-25°C, φυσικό φως
0,9% NaCl για ενέσιμα	28 ημέρες	14 ημέρες
Υδωρ για ενέσιμα	28 ημέρες	7 ημέρες
Μη-αραιωμένο	28 ημέρες	14 ημέρες

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C).

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος και για τις συνθήκες φύλαξης μετά το άνοιγμα, βλέπε παράγραφο 6.3.

Η φύλαξη του ενέσιμου διαλύματος σε συνθήκες ψυγείου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός ζελατινώδους προϊόντος. Αυτό το ζελατινώδες προϊόν θα επανέλθει σε ελαφρά παχύρρευστο έως ευκίνητο διάλυμα μετά από δύο έως το πολύ τέσσερις ώρες εξισορρόπησης σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου (15-25°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml διατίθεται σε άχρωμα, γυάλινα φιαλίδια τύπου 1 με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτύλιο, σφράγιση αλουμινίου και κουμπωτό πώμα, με αντίστοιχα 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml και 100 ml ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος για έγχυση.

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Εάν πρόκειται να παρασκευαστεί διάλυμα για έγχυση, αυτό πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό υπό άσηπτες συνθήκες.

Η προετοιμασία του διαλύματος για έγχυση πρέπει να γίνεται σε καθορισμένο άσηπτο χώρο.

Τα άτομα που χειρίζονται το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml απαιτείται να φορούν προστατευτικά γάντια, γυαλιά ασφαλείας και μάσκα.

Το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml μπορεί να αραιωθεί με NaCl 0,9% ή Γλυκόζη 5% και να χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Το διάλυμα πρέπει να παρασκευαστεί αμέσως πριν από τη χρήση.

Για ενδοκυστική χορήγηση, το προϊόν πρέπει να αραιωθεί με NaCl 0,9% ή αποστειρωμένο νερό. Η συγκέντρωση του αραιωμένου προϊόντος πρέπει να είναι 0,6-1,6 mg/ml.

Το Epirubicin Hydrochloride/Pharmachemie 2 mg/ml δεν περιέχει συντηρητικά και είναι συνεπώς κατάλληλο μόνο για εφάπαξ χρήση. Μετά τη χρήση, το αχρησιμοποίητο υπόλοιπο πρέπει να καταστρέφεται σύμφωνα με τους κανονισμούς για τους κυτταροστατικούς παράγοντες. Βλέπε επίσης «Απόρριψη».

Η αδρανοποίηση του φαρμακευτικού προϊόντος που έχει εκρεύσει ή διαρρεύσει μπορεί να επιτευχθεί με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 1% ή απλά με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (pH>8) μέχρι το διάλυμα να αποχρωματιστεί. Όλα τα υλικά καθαρισμού απορρίπτονται όπως αναφέρεται παρακάτω στην «Απόρριψη».

Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με κυτταροστατικούς παράγοντες.

Τα περιττώματα και ο έμετος πρέπει να καθαρίζονται με προσοχή.

Κάθε κατεστραμμένο φιαλίδιο πρέπει να αντιμετωπίζεται με τις ίδιες προφυλάξεις και πρέπει να θεωρείται ως επιμολυσμένο προϊόν απόρριψης. Τα επιμολυσμένα απορρίμματα πρέπει να φυλάσσονται σε κατάλληλους ειδικά επισημασμένους περιέκτες απορριμμάτων. Βλέπε παρακάτω στην «Απόρριψη».

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν, όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν στην προετοιμασία και χορήγηση, ή ήρθαν σε επαφή με την υδροχλωρική επιρουβική με οποιοδήποτε τρόπο, πρέπει να καταστραφούν σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

18794/23-2-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04-11-2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23-2-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ