

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver millílítri af stungulyfi, lausn inniheldur 2 mg epirúbisínhýdróklóríð.

Eitt 5 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 10 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 9,35 mg af epirúbisíni.

Eitt 10 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 20 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 18,7 mg af epirúbisíni.

Eitt 25 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 50 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 46,75 mg af epirúbisíni.

Eitt 50 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 100 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 93,5 mg af epirúbisíni.

Eitt 100 ml hettuglas af Epirubicin Actavis 2 mg/ml stungulyfi, lausn inniheldur 200 mg epirúbisínhýdróklóríð sem samsvarar 187 mg af epirúbisíni.

Hjálparefni: Inniheldur natríum, 3,54 mg/ml (0,154 mmól).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, rauð lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Epirúbisín er notað til meðferðar á ýmsum æxlissjúkdómum þ.á m.:

- Brjóstakrabbameini
- Langt gengnu krabbameini í eggjastokkum
- Krabbameini í maga
- Smáfrumu lungnakrabbameini

Þegar epirúbisín er gefið í þvagblöðru þá hefur það reynst gagnlegt til meðferðar á:

- Krabbameini í þvagblöðru af totufrumugerð (papillary transitional cell carcinoma)
- Staðbundnu krabbameini í þvagblöðru
- Fyrirbyggjandi gegn endurkomu á yfirborðslægu krabbameini í þvagblöðru eftir skurðaðgerð um þvagrás.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Epirubicin Actavis er aðeins ætlað til notkunar í bláæð eða í þvagblöðru.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun lyfsins hjá börnum.

Gjöf í bláæð

Ráðlagt er að gefa Epirubicin Actavis um slöngu sem um flæðir saltlausn til innrennslis eftir að athugað hefur verið hvort nálin sé rétt staðsett inni í æðinni.

Varast þarf að lyfið berist út úr æðinni (sjá kafla 4.4).

Ef lyfið berst út úr æðinni þarf að hætta gjöfinni tafarlaust.

Venjulegur skammtur

Þegar epirúbisín er gefið eitt sér er ráðlagður skammtur handa fullorðnum 60-90 mg/m² líkamsyfirborðs. Gefa á epirúbisínhydróklóríð með inndælingu í bláæð á 3-5 mínútum.

Endurtaka ætti skammtinn á 21 dags fresti, eftir ástandi blóðmergs (haematomedullary status) hjá sjúklingnum.

Ef koma fram eitrunareinkenni, þ.á m. alvarleg daufkyrningafæð/hiti vegna daufkyrningafæðar og blóðflagnafæð (sem geta enn verið viðvarandi á 21. degi) getur þurft að breyta eða fresta síðari skömmtum.

Háskammtar

Epirúbisín notað eitt sér í háskammtameðferð við lungnakrabbameini ætti að gefa eins og hér segir:

- Smáfrumu lungnakrabbamein (ómeðhöndlað): 120 mg/m² fyrsta dag, á þriggja vikna fresti.

Í háskammtameðferð má gefa epirúbisínhydróklóríð sem stakan skammt með inndælingu á 3-5 mínútum eða sem innrennslis á allt að 30 mínútum.

Brjóstakrabbamein

Í hjálparmeðferð handa sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrstu stigum þar sem staðfestir eru hnútar í eitlum, eru ráðlagðir skammtar af epirúbisínhydróklóríði í bláæð á bilinu 100 mg/m² (í einum skammti á degi 1) til 120 mg/m² (skipt í tvo skammta á degi 1 og 8) á 3-4 vikna fresti, ásamt cýklófosfamíði og 5-flúoróúracíli í bláæð og tamoxífeni til inntöku.

Lægri skammtar (60-75 mg/m² fyrir venjulega meðferð og 105-120 mg/m² fyrir háskammtameðferð) eru ráðlagðir fyrir sjúklinga með vanstarfsemi í beinmerg vegna fyrri lyfja- eða geislameðferðar, vegna aldurs, eða æxlisíferðar í beinmerg (neoplastic bone marrow infiltration).

Skipta má heildarskammti fyrir hvern meðferðarkafli á 2-3 daga í röð.

Í einlyfjameðferð og samsettri lyfjameðferð við ýmsum gerðum æxla er algengt að nota eftirfarandi skammta af epirúbisínhydróklóríði:

	Skammtur af epirúbisínhydróklóríði (mg/m ²) ^a	
Gerð krabbameins	Einlyfjameðferð	Samsett meðferð
Langt gengið krabbamein í eggjastokkum	60–90	50–100
Krabbamein í maga	60–90	50
Smáfrumu lungnakrabbamein	120	120
Krabbamein í þvagblöðru	50 mg/50 ml eða 80 mg/50 ml (staðbundið krabbamein) Fyrirbyggjandi: 50 mg/50 ml vikulega í 4 vikur og síðan mánaðarlega í 11 mánuði	

^a Skammtar venjulega gefnir á degi 1, eða degi 1, 2 og 3, á 21 dags fresti

Samsett meðferð

Ef epirúbisínhydróklóríð er notað ásamt öðrum frumudrepandi lyfjum þarf að minnka skammtinn í samræmi við það. Algengir skammtar eru sýndir í töflunni hér á undan.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf epirúbisíns er aðallega um lifur og gall. Minnka ætti skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi miðað við magn gallrauða í sermi eða SGOT gildi sem hér segir:

Miðlungi mikið skert lifrarstarfsemi (bilirubin: 1,4-3 mg/100 ml) krefst 50% lækkunar á skammti, meðan nauðsynlegt er að lækka skammt um 75% við alvarlega skerta starfsemi (bilirubin >3 mg/100 ml).

SGOT*)	Skammtaminnkun
2-5 x venjuleg efri mörk	50%
>5 x venjuleg efri mörk	75%

*) „Serum glutamic oxaloacetic transaminase“

Skert nýrnastarfsemi

Miðlungs mikil skerðing á nýrnastarfsemi virðist ekki krefjast skammtaminnkunar ef lítið er til þess hversu lítið magn epirúbisíns skilst út eftir þessari leið. Skammtabreytingar geta samt verið nauðsynlegar hjá sjúklingum með >5 mg/dl kreatínínþéttni í sermi.

Gjöf í þvagblöðru

Gefa má epirúbisínhýdróklóríð í þvagblöðru til að meðhöndla yfirborðslægt krabbamein í þvagblöðru og staðbundið krabbamein. Það ætti ekki að gefa það í þvagblöðru til meðhöndlunar á ifarandi æxlum sem hafa farið inn í þvagblöðruvegginn, almenn meðferð eða skurðaðgerð á betur við í þeim tilvikum (sjá kafla 4.3). Epirúbisínhýdróklóríð hefur einnig verið notað fyrirbyggjandi í þvagblöðru með góðum árangri til að koma í veg fyrir endurkomu eftir skurðaðgerð á yfirborðslægum æxlum um þvagrás.

Mælt er með eftirfarandi skömmtum til meðferðar á yfirborðslægu krabbameini í þvagblöðru. Taflan hér á eftir er notuð til leiðbeiningar um þynningu:

Ídreyping einu sinni í viku á 50 mg/50 ml (þynnt með saltlausn eða eimuðu sæfðu vatni) í 8 vikur. Ef kemur fram staðbundin eiturvefing: Ráðlagt er að minnka skammtinn í 30 mg/50 ml.

Staðbundið krabbamein: Allt að 80 mg/50 ml (fer eftir einstaklingsbundu þoli sjúklingsins).

Fyrirbyggjandi: 50 mg/50 ml gefið einu sinni í viku í 4 vikur og síðan sami skammtur einu sinni í mánuði í 11 mánuði.

TAFLA FYRIR ÞYNNINGU Á LAUSN TIL ÍDREYPINGAR Í ÞVAGBLÖÐRU

Nauðsynlegur skammtur af epirúbisín-hýdróklóríði	Rúmmál af 2 mg/ml epirúbisín-hýdróklóríð-stungulyfi	Rúmmál af sæfðu vatni til þynningar fyrir inndælingu eða 0,9% sæfðri saltlausn.	Heildarrúmmál til ídreypingar í þvagblöðru
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Halda ætti lausninni í þvagblöðrunni í 1-2 klst. Til að forðast ótímabæra útþynningu með þvagi ætti að ráðleggja sjúklingnum að drekka ekki vökva í 12 klst. fyrir ídreypingu.

Meðan á ídreypingu stendur ætti að snúa sjúklingnum öðru hverju og ráðleggja honum að losa þvag í lok ídreypingartímans.

4.3 Frábendingar

Ekki ætti að gefa Epirubicin Actavis ef um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.
- Ofnæmi fyrir öðrum antracyclínunum eða antracenediónunum.
- Brjóstgjöf.

Ekki ætti að gefa Epirubicin Actavis í bláæð í tilfellum:

- Viðvarandi mergbælingar
- Marktækrar mergbælingar vegna fyrri meðferðar, annað hvort með öðrum æxlishefjandi lyfjum eða geislameðferð.
- Fyrri meðhöndlunar með uppsöfnuðum hámarksskömmtum af epirúbisíni og/eða öðrum antracyclínunum (svo sem doxórubicíni eða daunórubicíni) og antracenediónunum (sjá kafla 4.4).
- Skertrar hjartastarfsemi eða sögu um skerta hjartastarfsemi, þ.á m.:
 - hjartabilun af flokki IV skv. flokkun New York Heart Association (NYHA),
 - brátt hjartadrep og fyrri hjartadrep sem hefur valdið hjartabilun af flokki III eða IV skv. NYHA,
 - bráður bólgusjúkdómur í hjarta
 - hjartsláttartruflanir með alvarlegum blóðaflræðilegum áhrifum
- Óstöðugar hjartaangar
- Hjartavöðvakvilla
- Bráðra almennra sýkinga.
- Alvarlegrar skerðingar á lifrarástærðum.

Ekki ætti að gefa Epirubicin Actavis í þvagblöðru í tilfellum:

- Þvagrásarsýkingar
- Blóðmigu
- Ífarandi æxla sem fara inn í þvagblöðruvegginn.
- Þegar erfitt er að koma fyrir þvaglegg.
- Blöðrubólgu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt: Gjöf á Epirubicin Actavis ætti aðeins að fara fram undir stjórn læknis sem hefur reynslu af notkun frumudrepandi efna. Aðstaða til rannsókna og meðhöndlunar ætti að vera til taks svo að hægt sé hafa góða stjórn á meðferðinni og hugsanlegum vandamálum vegna mergbælingar, sérstaklega eftir meðferð með stórum skömmtum af epirúbisíni.

Áður en að meðferð með epirúbisíni hefst er nauðsynlegt að sjúklingurinn sé búinn að jafna sig eftir bráð eiturverkunareinkennum fyrri frumudrepandi meðferðar (t.d. veruleg munnbólga eða slímbólga, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og almennar sýkingar).

Háskammtameðferð með epirúbisíni (t.d. ≥ 90 mg/m² 3.- 4. hverja viku) veldur almennt svipuðum aukaverkunum og venjulegir skammtar (<90 mg/m² 3.- 4. hverja viku), en alvarleikastig daufkyrningafæðar og munnbólgu/slímbólgu getur aukist.

Gæta skal sérstakrar varúðar við háskammtameðferð með epirúbisíni, með tilliti til hugsanlegra klínískra fylgikvilla vegna mikillar mergbælingar.

Starfsemi hjartans: Hætta er á eiturverkunum á hjarta við meðferð með antracyclínunum. Eiturverkanir geta komið fram sem snemmkomin (þ.e.a.s. bráð) eða síðkomin (þ.e.a.s. seinkuð) tilvik.

Snemmkomin (bráð) tilvik: Snemmkomnar eiturverkanir epirúbisíns á hjarta eru einkum hraðtaktur (sinus tachycardia) og/eða óeðlilegt hjartalínurit, s.s. ósértækar breytingar á ST-T bylgju.

Einnig hefur verið greint frá hraðtaktsóreglu, þ. á m. ótímabærum sleglasamdrætti (premature ventricular contraction), sleglahraðtakti, hægtakti, sem og gáttasleglarofi og greinrofi (bundle branch block).

Þessi tilvik hafa venjulega ekki forspárgildi um þróun síðkominna eiturverkana á hjarta.

Þau hafa sjaldnast klínískt mikilvægi og eru venjulega ekki talin ástæða til að hætta meðferð með epirúbisíni.

Síðkomin (seinkuð) tilvik: Síðkomnar eiturverkanir á hjarta koma venjulega seint fram í meðferðarferlinu með epirúbisíni eða innan við 2-3 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum eftir nokkra mánuði eða nokkrum árum eftir að meðferð er hætt. Síðkominn hjartavöðvakvilli (delayed cardiomyopathy) einkennist af skertu útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction (LVEF)) og/eða merkjum og einkennum blóðríkishjartabilunar (CHF), s.s. mæði, lungnabjúgs, bjúgs á útlimum, hjartastækkunar og lifrarstækkunar, þvagþurrðar, skinuholsvökva, fleiðruvökva (pleural effusion) og valhoppstakts (gallop rythm).

Alvarlegasti hjartavöðvakvilli sem antracyklín valda er lífshættuleg blóðríkishjartabilun, sem er dæmi um eiturverkun sem takmarkar uppsafnaða skammta lyfsins. Hjartabilun getur komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð með epirúbisíni er hætt og getur verið að hún svari ekki sérhæfðri lækni meðferð.

Þegar ákvarða á hámarks uppsafnaða skammta af epirubicíni ætti að taka tillit til meðferðar samhliða með lyfjum sem hugsanlega hafa eituráhrif á hjarta. Aðeins skal farið yfir 900-1.000 mg/m² af uppsöfnuðum skammti ef sýnd er ýtrasta varúð, bæði þegar gefnir eru venjulegir og háir skammtar af epirúbisíni.

Hættan á óafturkræfri hjartabilun eykst mjög mikið séu stærri skammtar gefnir (sjá kafla 5.1).

Mælt er með að tekið sé hjartarafrit fyrir og eftir hvern meðferðarkafila. Ekki þarf endilega að túlka breytingar á hjartarafriti, svo sem flatar eða viðsnúnar T-bylgjur, lækkun á S-T bili eða hjartsláttartruflanir, venjulega tímabundnar og afturkræfar, sem ábendingu um að hætta þurfi meðferð.

Leggja þarf mat á hjartastarfsemi áður en meðferð með epirúbisíni hefst og hafa þarf nákvæmt eftirlit með starfseminni meðan á meðferð stendur til að lágmarka hættu á að hún hafi í för með sér alvarlega skerðingu á hjartastarfsemi.

Hjartavöðvakvilli af völdum antracyklína veldur lækkun á QRS-spennu, lengingu á slagbilstíma (PEP/LVET) umfram venjuleg gildi og minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils.

Mjög mikilvægt er að fylgjast með hjartastarfsemi sjúklinga sem fá meðferð með epirúbisíni og það er ráðlagt að hjartastarfsemi sé metin með aðferðum sem ekki eru ífarandi. Breytingar á hjartarafriti geta gefið vísbendingar um hjartavöðvakvilla af völdum antracyklína, en hjartarafrit er ekki mjög nákvæm aðferð til að fylgjast með eiturverkun á hjartastarfsemi af völdum antracyklína.

Minnka má hættuna á alvarlegri skerðingu á hjartastarfsemi með reglulegum mælingum á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) á meðan á meðferð stendur og hætta meðferð með epirúbisíni þegar í stað við fyrstu vísbendingar um að starfsemi sé skert. Ráðlögð aðferð fyrir reglulegt mat á hjartastarfsemi er útreikningur á LVEF sem mælt er með æðaskönnun (MUGA) eða hjartaómskoðun.

Mælt er með því að reikna út grunnildi fyrir hjartastarfsemi með hjartarafriti og MUGA-skönnun eða hjartaómskoðun, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir aukna eiturverkun á hjarta.

Endurtaka ætti öðru hverju MUGA-skönnun eða hjartaómskoðun fyrir LVEF, sérstaklega með háum uppsöfnuðum antracyklínkömmtum. Tæknin sem notuð er við matið ætti að vera sú sama í gegnum allt ferlið. Hjá sjúklingum með áhættuþætti, sérstaklega fyrri notkun antracyklíns eða antrasendíóna, ætti að fylgjast mjög náið með hjartastarfsemi.

Vegna hættu á hjartavöðvakvilla ætti að gefa uppsafnaðan skammt epirúbisíns af 900 mg/m² aðeins með mikilli varúð.

Áhættuþættir fyrir eiturverkun á hjarta eru meðal annars virkur eða dulinn hjarta- og æðasjúkdómur, fyrri eða samtímis geislameðferð á miðmætis- (mediastinal)/gollurshússvæði, fyrri meðferð með öðrum antracyklínum eða antrasendíónum, samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem geta haft hamlandi verkun á samdráttarkrafts hjartans, eða lyf sem hafa eiturverkun á hjarta (t.d. trastuzumab) (sjá kafla 4.5).

Hafa á náíð eftirlit með hjarta hjá sjúklingum sem fá stóra uppsafnaða skammta og sjúklingum með áhættuþætti. Eiturverkanir á hjarta vegna epirúbisíns geta þó komið fram við minni uppsafnaða skammta (<900 mg/m²), með eða án fyrirbyggjandi áhættuþátta. Eiturverkanir epirúbisíns og annarra antracyklína eða antrasendíóna eru hugsanlega samleggjandi (additive). Þegar um er að ræða skerta hjartastarfsemi ætti að hætta meðferð með epirúbisíni.

Æxlunarfæri: Epirúbisín getur haft eiturverkanir á erfðarefni. Þess vegna er körlum sem eru á meðferð með epirúbisíni ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og ef við á og hægt er, að leita sér ráðgjafar varðandi geymslu sæðis áður en meðferð hefst vegna hugsanlegrar ófrjósemi vegna epirúbisín meðferðar.

Konur ættu ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með epirúbisíni stendur.

Karlar og konur sem eru á meðferð með epirúbisíni skulu nota öruggar getnaðarvarnir. Sjúklingum, sem vilja eignast börn eftir að meðferð lýkur, ætti að ráðleggja að leita sér erfðafræðilegra ráðlegginga, ef við á og sé hún í boði (sjá kafla 4.6).

Einkenni frá stungustað: Inndæling í litlar æðar eða endurteknar inndælingar í sömu bláæð geta leitt til langvinnrar bláæðabólgu (phlebosclerosis). Minnka má hættu á bláæðarbólgu/segabláæðabólgu á stungustað með því að fylgja ráðleggingum varðandi lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Berist lyf utan æðar (extravasation): Ef epirúbisín fer utan æðar við inndælingu í bláæð getur það orsakað staðbundna verki, alvarlegar vefjaskemmdir (blöðrumyndun, alvarlega húðbeðsbólgu) og drep. Verði vart merkja eða einkenna um að lyfið hafi farið utan æðar þegar epirúbisín er gefið í bláæð skal lyfjagjöfinni hætt þegar í stað. Lina má verki sjúklings með því að kæla svæðið og halda því kældu í sólarhring. Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingnum í kjölfarið þar sem drep getur komið fram nokkrum vikum síðar. Berist lyf utan æðar skal kalla til lýtalækni ef nauðsynlegt þykir, með tilliti til mögulegs brottskurðar.

Eiturverkanir á blóðmynd: Eins og á við um önnur frumudrepandi lyf, getur epirúbisín valdið mergbælingu. Á meðan á meðferð með epirúbisíni stendur ætti að fylgjast vel með fjölda rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna, daufkyrninga og blóðflagna bæði fyrir og meðan á hverri meðferðarlotu stendur. Skammtaháð afturkræf hvítfrumnafæð og/-eða kyrningafæð (daufkyrningafæð) eru aðalbirtingarmynd eiturverkunar á blóðmynd og þeir þættir sem oftast takmarka skammta lyfsins. Hvítfrumnafæð og daufkyrningafæð eru yfirleitt alvarlegri við háa skammta og ná hámarki í flestum tilfellum 10-14 dögum eftir meðferð. Þetta er venjulega skammvinnt fyrir hvítu blóðkorna/daufkyrninga fjölda sem ná eðlilegum gildum, í flestum tilfellum, á 21. degi. Einnig getur komið fram blóðflagnafæð (< 100.000 blóðflögur/mm³) og blóðleysi. Klínískar afleiðingar alvarlegrar mergbælingar geta verið hiti, sýkingar, blóðeitrun (sepsis/septicemia), blóðeitrunarlost, blæðingar, súrefnisskortur í vefjum eða dauðsföll.

Fylgihvítblæði (secondary leukemia): Greint hefur verið frá fylgihvítblæði, með eða án undangengins hvítblæðis (preleukemic phase) hjá sjúklingum í antracyklínmeðferð, þ.á m. epirúbisíni. Fylgihvítblæði er algengara, þegar slík lyf eru gefin samhliða öðrum æxlishefjandi lyfjum sem hafa skaðleg áhrif á DNA, samtímis geislameðferð, þegar sjúklingurinn fær kröftuga lyfjaforgjöf með frumudrepandi lyfjum, eða við skammtaaukningu antracyklíns. Eitt til þrjú ár geta liðið þar til slík hvítblæði koma fram (sjá kafla 5.1).

Æxlislýsuheilkenni (tumor-lysis syndrome): Eins og á við um önnur frumudrepandi efni getur epirúbisín valdið þvagsýrudreyra vegna mikilla púrínefnaskipta sem fylgja hröðu niðurbroti æxlisfrumna (æxlislýsuheilkenni). Því ætti að fylgjast með og meta þvagsýrugildi í blóði, kalíum, kalsíumfosfat og kreatínín eftir upphafsmeðferð þannig að unnt sé að greina þetta fyrirbæri og bregðast við með viðeigandi hætti. Vökvagjöf, afsýring þvags og fyrirbyggjandi allópúrínól til að koma í veg fyrir þvagsýrudreyra getur dregið úr líkum á fylgikvillum í tengslum við leysingu á æxlisfrumum.

Ónæmisbælandi verkun/aukið næmi fyrir sýkingum: Ef sjúklingum, sem eru ónæmisbældir vegna frumuhemjandi lyfja, er gefið lifandi- eða veiklað bóluefni, þ. á m. epirúbisín, getur það leitt til alvarlegra eða banvænna sýkinga (sjá kafla 4.5).

Áhrif á meltingarfæri: Epirúbisín er uppsöluvaldandi. Slímbólga/munnbólga koma yfirleitt fljótt fram eftir gjöf og geta í alvarlegum tilfellum leitt til sáramyndunar í slímhúðinni á nokkrum dögum. Flestir sjúklingar finna fyrir bata á þriðju viku meðferðar.

Lifrarstarfsemi: Brotthvarf epirúbisíns er aðallega um lifur. Áður en meðferð með epirúbisíni er hafin, og á meðferðartíma ef mögulegt er, ætti að meta lifrarstarfsemi (AST, SGT, alkalískan fosfatasa, heildar gallrauða í sermi). Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi getur komið fram hægari úthreinsun lyfsins með aukinni hættu á eitrunum. Mælt er með því að lækka skammta hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi ættu ekki að fá epirúbisín (sjá kafla 4.3).

Nýrnastarfsemi: Athuga ætti kreatínínþéttni í sermi reglulega fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Mælt er með því að skammtar séu minnkaðir hjá sjúklingum með aukið kreatínín í sermi (>5 mg/dl) (sjá kafla 4.2).

Annað: Eins og við á um önnur frumudrepanði lyf, hafa komið fram einstaka tilfelli segabláæðabólgu og segareks, þ.á m. lungnasegareks (í sumum tilvikum banvænt) við notkun epirúbisíns.

Epirúbisín getur gefið þvagi rauðan blæ í einn eða tvo daga eftir gjöf.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur fyrir aðrar leiðir við gjöf

Gjöf í þvagblöðru: Epirúbisín gjöf í þvagblöðru getur leitt til einkenna efnablöðrubólgu (s.s. þvaglátstregðu, ofmigu, næturmigu, dropamigu, blóðmigu, óþæginda frá blöðru, drep í blöðruvegg) og blöðrusamdráttar. Sérstaklega þarf að gæta að vandamálum tengdum þvaglegg (t.d. fyrirstöðu í þvagrás vegna umfangsmikilla æxla í þvagblöðru).

Gjöf í slagæð: Epirúbisín gjöf í slagæð (innvarp um slagæðalegg fyrir staðbundna eða svæðisbundna meðferð á frumkomnu lifrarfrumukrabbameini eða meinvörpum í lifur) getur (til viðbótar við altæk eiturrhif lík þeim sem koma fram við epirúbisín gjöf í bláæð) haft staðbundnar eða svæðisbundnar verkanir eins og maga-skeifugarnarsár (hugsanlega vegna bakflæðis lyfjana inn í magaslagæðina) og þrengingar í gallrásum vegna gallrásaherslisbólgu (sclerosing cholangitis) af völdum lyfjanna. Þessi leið við gjöf getur leitt af sér útbreitt drep í gegnflæddum vefjum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Epirúbisín er aðallega notað samtímis öðrum frumudrepanði lyfjum. Samleggjandi eiturvekanir geta komið fram, einkum hvað varðar áhrif á beinmerg/blóðmynd og meltingarfæri (sjá kafla 4.4). Hafa þarf eftirlit með hjartastarfsemi allan meðferðartímann við samhliða meðferð með epirúbisíni og öðrum lyfjum sem hugsanlega geta haft eiturvekun á hjarta (t.d. 5-flúróúracil, cyclofosfamíð, cisplatin, taxön) eða þegar um er að ræða samhliða (fyrri) geislameðferð á miðmætissvæði, sem og þegar um er að ræða samhliða meðferð með lyfjum sem verka á hjartað (t.d. kalsíumgangalokum).

Epirúbisín umbrottnar aðallega í lifur. Breytingar á lifrarstarfsemi vegna samtímis meðferða geta haft áhrif á efnaskipti eða lyfjahvörf epirúbisíns, virkni meðferðar og/eða eiturvekanir (sjá kafla 4.4).

Antracyklín, þ.á.m. epirúbisín, ætti ekki að gefa í samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturvekanir á hjarta, nema fylgst sé gætilega með hjartastarfsemi sjúklingsins. Sjúklingar sem fá meðferð með antracyklínum eftir að meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eiturvekun á hjarta lýkur, einkum þeim sem hafa langan helmingunartíma, s.s. trastuzumab, geta einnig verið í aukinni hættu á að fá eiturvekun á hjarta. Helmingunartími trastuzumabs er u.þ.b. 28,5 sólarhringar og lyfið getur verið til staðar í blóðrásinni í allt að 24 vikur.

Því skulu lækningar, þegar mögulegt er, forðast meðferð sem byggir á antracyklínnum í allt að 24 vikur eftir að meðferð með trastuzumabi lýkur. Ráðlagt er að hafa nákvæmt eftirlit með hjartastarfsemi, ef antracyklín eru notuð fyrir þennan tíma

Forðast skal notkun lifandi bóluefnis hjá sjúklingum sem fá epirúbisín.

Nota má dautt eða óvirkt

bóluefni, en svörun við slíkum tegundum bóluefna getur verið minnkuð.

Dexverapamíl getur breytt lyfjahvörfum epirúbisíns og hugsanlega aukið beinmergsbælandi áhrif þess.

Í rannsókn kom í ljós að dócetaxel getur aukið plasmabéttni umbrotsefna epirúbisíns þegar það er gefið strax á eftir epirúbisíni.

Samhliða gjöf interferón α_2b getur valdið styttingu á lokahelmingunartíma brotthvarfs og minnkun á heildarúthreinsun epirúbisíns.

Gjöf paklitaxels, fyrir gjöf epirúbisíns, getur valdið aukinni plasmabéttni óbreytts epirúbisíns og umbrotsefna þess (t.d. epirubisínól). Umbrotsefnin eru þó hvorki eiturvirk né virk. Samhliða meðferð með paklitaxel eða dócetaxel hafði ekki áhrif á lyfjahvörf epirúbisíns, ef epirubisín var gefið á undan taxönum. Rannsókn hefur sýnt fram á að epirúbisín minnkar úthreinsun paklitaxels.

Samsetninguna má nota ef lyfin eru ekki gefin samtímis. Gefa á epirúbisín inndælingu og paklitaxel inndælingu með a.m.k. 24 klst. millibili.

Kínín getur í byrjun hraðað dreifingu epirúbisíns úr blóði í vefi og getur haft áhrif á skiptingu rauðra blóðkorna af völdum epirúbisíns.

Címetidín, 400 mg tvisvar á dag, gefið á undan epirúbisíni, 100 mg/m² á þriggja vikna fresti, olli 50% stækkun á AUC fyrir epirúbisín og 41% stækkun á AUC fyrir epirúbisínól (hið síðara $p < 0,05$). AUC fyrir 7-deoxý-doxorubicínól aglýkon og blóðflæði í lifur minnkaði ekki, þannig að niðurstöðurnar skýrast ekki af minnkaðri virkni cytókróms P450. Gjöf címetidíns ætti að hætta meðan á meðferð með epirubisíni stendur.

Það verður að hafa í huga að marktæk truflun getur orðið á blóðkornamyndun þegar notuð er (for-) meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á beinmerg (þ.e. frumuhemjandi lyfjum, sulfónamíði, klóramfenikóli, dífenýlhýdantóíni, amídópýrín-afleiðum, lyfjum gegn retróveirum).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Skerðing á frjósemi

Ekki liggja fyrir ákveðnar niðurstöður um hvort epirúbisín geti haft skaðleg áhrif á frjósemi hjá fólki. Epirúbisín gæti orsakað litningaskemmdir í sáðfrumum manna.

Karlar í meðferð með epirúbisíni þurfa að nota öruggar getnaðarvarnir og ef það á við og er í boði ættu þeir að leita ráðgjafar um varðveislu sæðis vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi af völdum meðferðarinnar. Upplýsa þarf bæði karla og konur sem fá epirúbisín um mögulega hættu á aukaverkunum á æxlun.

Epirúbisín getur valdið tíðateppu eða ótímabærum tíðahvörfum hjá konum á barneignaldri.

Meðganga

Niðurstöður úr dýratilraunum benda til að epirúbisín gæti valdið fósturskaða ef það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 5.3). Sé epirúbisín notað á meðgöngu eða sjúklingur verður þungaður meðan lyfið er notað þarf að upplýsa sjúkling um mögulega hættu fyrir fóstrið og skoða ætti möguleika á erfðaráðgjöf.

Engar ákveðnar niðurstöður liggja fyrir um hvort epirúbisín geti valdið vansköpunum.

Eins og flest önnur krabbameinslyf hefur epirúbisín sýnt stökkbreytivaldandi og krabbameinsvaldandi eiginleika í dýrum (sjá kafla 5.3). Engar rannsóknir hafa verið gerðar á þunguðum konum. Epirúbisín ætti aðeins að nota á meðgöngu ef ávinningur móður réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort epirúbisín skilst út í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf, m.a. önnur anthracyclín, skiljast út í brjóstamjólk og þar sem hætta er á alvarlegum aukaverkunum af epirúbisíni fyrir börn á brjósti, ættu mæður að hætta brjóstagjöf áður en lyfið er notað.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Áhrif epirúbisíns á hæfni til aksturs eða notkunar véla hefur ekki verið metið kerfisbundið. Epirúbisín getur valdið ógleði og uppköstum sem geta valdið tímabundinni skerðingu á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram og tilkynnt hefur verið um meðan á epirúbisínmeðferð stendur með eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); örsjaldan koma fyrir ($\leq 1/10.000$) tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Yfir 10% sjúklinga í meðferð geta búist við að finna fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanir eru mergbæling, aukaverkanir í meltingarvegi, lystarleysi, hárlos, sýkingar.

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Algengar	Sýkingar.
	Tíðni ekki þekkt	Lungnabólga, blóðsýking og blóðsýkingarlost geta orðið vegna mergbælingar.
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Mjög sjaldgæfar	Brátt eitilfrumuhvítblæði, brátt kyrningahvítblæði. Annars stigs brátt kyrningahvítblæði með eða án for-hvítblæðisfasa hjá sjúklingum í meðferð með epirúbisíni ásamt æxlishefjandi lyfjum sem valda DNA skemmdum. Þessar gerðir hvítblæðis hafa stuttan (1-3 ár) dvalatíma.
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Mergbæling* (hvítkornafæð, kyrningafæð og daufkyrningafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð með hita).
	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð
	Tíðni ekki þekkt	Blæðingar og súrefnisskortur í vefjum geta komið fyrir (sem afleiðing af mergbælingu).
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmisviðbrögð eftir gjöf í þvagblöðru.
	Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmi (bráðafnæmi/bráðafnæmisviðbragð með eða án losts, þ.m.t. húðútbrot, kláði, hiti og hrollur).
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi, ofþornun.
	Mjög sjaldgæfar	Þvagsýrudreyri (sem afleiðing af hröðu niðurbroti æxlisfrumna) (sjá kafla 4.4).
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Höfuðverkur.
	Mjög sjaldgæfar	Svimi.
Augu	Tíðni ekki þekkt	Tárubólga, glærubólga.

Hjarta	Mjög sjaldgæfar	Hjartaeitrun (óeðlilegt hjartarafrit, hraðtaktur, takttruflanir, hjartavöðvakvilli, hjartabilun (mæði, bjúgur, stækkun á lifur, skínuholsvökvi, lungnabjúgur, fleiðruvökvi, valhoppstaktur), slegla hraðtaktur, hægtaktur, gátta-sleglarof, greinrof (sjá kafla 4.4).
Æðar	Algengar	Hitakóf.
	Sjaldgæfar	Bláæðabólga, segabláæðabólga.
	Tíðni ekki þekkt	Lost, tilfallandi segareksatburðir (þ.m.t. lungnablóðrek (í einangruðum tilfellum banvænt)) hafa komið fyrir.
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur sem getur leitt til ofþornunar, lysterleysi og kviðverkir. Slímabólga (getur komið fram 5-10 dögum eftir að meðferð hefst og venjulega fylgir munnbólga með sársaukafullum fleiðrum, sáramyndunum og blæðingum, aðallega meðfram hlið tungunnar og á slímhúð undir tungu), munnbólga, vélindabólga og oflitun á slímhúð í munni getur einnig komið fyrir.
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Hárlos, venjulega afturkræft, gerist hjá 60-90% meðferðartilfella; einnig fylgir stöðvun á skeggvexti hjá körlum.
	Sjaldgæfar	Oflitun á húð og nöglum, roðapöt, ljósnæmi, ofnæmi í geislaðri húð (geislunar endursvörun).
	Mjög sjaldgæfar	Ofsakláði
	Tíðni ekki þekkt	Staðbundin eitrun, útbrot, kláði, húðbreytingar, roðnun.
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Rauðlitað þvag í 1 til 2 daga eftir gjöf.
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög sjaldgæfar	Tíðateppa, geldsæði.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Roði meðfram innrennslisæð, staðbundin bláæðabólga, bláæðarhersli. Staðbundnir verkir og vefjadrep geta komið fyrir (ef lyfið lendir fyrir slysi utan æðar við inndælingu).
	Mjög sjaldgæfar	Hiti, hrollur, háhiti, lasleiki, máttleysi.
Rannsóknarniðurstöður	Mjög sjaldgæfar	Hækkun transamínasagildi.
	Tíðni ekki þekkt	Einkennalaus minnkun á útfallsbroti vinstri slegils.
Áverkar og eitranir	Algengar	Efnablöðrubólga, stundum með blæðingum, hefur sést eftir gjöf í þvagblöðru (sjá kafla 4.4).

*Stórir skammtar epirúbisíns hafa með öruggum hætti verið gefnir fjölda ómeðhöndlaðra sjúklinga með ýmis æxli, án þess að aukaverkanir hafi verið frábrugðnar aukaverkunum eftir venjulega skammta, að frátalinni afturkræfri alvarlegri daufkyrningafæð (< 500 daufkyrningar/mm³ fyrir < 7 daga), sem kom fram hjá flestum sjúklinganna. Aðeins fáir sjúklinganna þörfuðust sjúkrahúsvistar og stuðningsmeðferðar vegna alvarlega sýkinga eftir stóra skammta.

Gjöf í þvagblöðru:

Þar sem aðeins lítil hluti virka efnisins endurfrásogast eftir ídreypingu í þvagblöðru eru alvarlegar altækar aukaverkanir sjaldgæfar og það á einnig við um ofnæmisviðbrögð. Oft er greint frá staðbundnum viðbrögðum eins og brunatilfinningu og tíðum þvaglátum.

Greint hefur verið frá stöku tilfellum blöðrubólgu af völdum baktería eða efna (sjá kafla 4.4).

Þessar aukaverkanir ganga yfirleitt til baka.

4.9 Ofskömmun

Gera má ráð fyrir að bráð ofskömmun af epirúbisíni geti valdið bráðri hjartavöðvahrörnun innan 24 klst. og alvarlegri mergbælingu (aðallega hvítfrumnafeð og blóðflagnafæð) innan 10-14 daga og eiturverkunum á meltingarfæri (aðallega slímbólgu), Síðbúin hjartabilun hefur sést nokkrum mánuðum til ári eftir að meðferð með antracýklínnum er lokið (sjá kafla 4.4) Fylgjast ætti vel með sjúklingum og ef merki um hjartabilun koma fram ætti að meðhöndla þá samkvæmt hefðbundnum leiðbeiningum.

Meðferð:

Meðferð við einkennum: Meðferð ætti að miða að því að veita sjúklingi stuðning á þessu tímabili og beita ætti meðferð á borð við sýklalyfjagjöf, blóðgjöf og einangrun.

Epirúbisín er ekki hægt að fjarlægja með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Antracýklín og skyld efni, ATC flokkur: L01D B03

Verkunarhátt epirúbisíns tengist hæfileika þess til að bindast DNA. Rannsóknir á frumum í ræktun hafa sýnt að lyfið fer hratt inn í frumur, binst í frumukjarnanum og hamlar myndun og skiptingu kjarnsýra. Epirúbisín hefur reynst virkt gegn breiðum hópi tilraunaæxla, þar á meðal eru L1210 og P388 hvítblæðiæxli, SA180 sarkmein (föst og í skínuholsvökva), B16 sortuæxli, brjóstakrabbamein, Lewis-lungnakrabbamein og ristilkrabbamein 38. Það hefur einnig reynst virkt gegn æxlum úr mönnum sem flutt hafa verið í hóstakirtilslausar (athymic), hárlausar mýs (sortuæxli, brjóstakrabbamein, lungnakrabbamein, krabbamein í blöðruhálskirtli og eggjastokkum).

5.2 Lyfjahvörf

Hjá sjúklingum með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi minnkar plasmáþéttni eftir gjöf á 60-150 mg/m² í bláæð eftir þriggja fasa veldisfalli, með mjög hraðan fyrsta fasa og hægan lokafasa, með u.þ.b. 40 klst. meðalhelmingunartíma. Þessir skammtar eru innan marka línulegra lyfjavarfa, bæði hvað varðar plasmaúthreinsun og efnaskiptaferli. Lyfjahvörfin eru mjög línuleg fyrir skammta á bilinu 60 til 120 mg/m² en hámarksskammtur fyrir línuleika er 150 mg/m². Helstu umbrotsefni epirúbisíns sem hafa greinst eru epirúbisínól (13-OH-epirúbisín) og glúkúróníð epirúbisíns og epirúbisínóls.

Í rannsókn á lyfjahvörfum í sjúklingum með staðbundið krabbamein í þvágblöðru var plasmáþéttni epirúbisíns eftir gjöf í þvágblöðru venjulega lág (<10 ng/ml). Það er því ekki gert ráð fyrir marktæku almennu uppsogi. Hjá sjúklingum með vefskemmdir í þvágblöðru (t.d. af völdum æxla, blöðrubólgu eða skurðaðgerða) má búast við auknum uppsogshraða.

Það er 4'-O-glúkúrontengingin sem skilur epirúbisín frá doxórúbisíni og skýrir e.t.v. hraðara brotthvarf epirúbisíns og minni eiturverkun þess. Plasmáþéttni meginumbrotsefnisins, 13-OH-afleiðunnar (epirúbisínóls) er ávallt lægri en þéttni lyfsins í óbreyttu formi en fylgir henni nánast algerlega.

Brotthvarf epirúbisíns fer aðallega fram í gegnum lifur en hröð plasmaúthreinsun (0,9 l/mín.) gefur til kynna að þetta hæga brotthvarf sé vegna mikillar dreifingar í vef. U.þ.b. 9-10% af gefnum skammti skilst út með þvagi á 48 klst.

Stærstur hluti brotthvarfs er með gallútskilnaði en u.þ.b. 40% af gefnum skammti kemur fram í galli á 72 klst. Lyfið berst ekki yfir blóð-heilaþröskuldinn.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Helstu marklíffæri í rottum, kanínum og hundum eftir endurtekna gjöf epirúbisíns voru blóðfrumu- og eitilfrumumyndandi líffæri, meltingarvegur, nýru, lifur og æxlunarfæri. Epirúbisín hafði einnig eiturverkandi áhrif á hjarta í rottum, kanínum og hundum.

Epirúbisín, eins og önnur antracyklín, hafði stökkbreytandi áhrif, eituráhrif á erfðæfni, eituráhrif á fósturvísi og krabbameinsvaldandi áhrif í rottum.

Ekki sást nein vansköpun hjá rottum eða kanínum en það verður að gera ráð fyrir að epirúbisín hafi hugsanlega vansköpunarvaldandi áhrif eins og önnur antracyklín og frumudrepandi lyf.

Rannsókn sem gerð var á músum og rottum sýndi að við staðbundna notkun veldur lyfið vefjadrepi, berist það út úr æð.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Saltsýra (til að stilla sýrustig (pH))
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Forðast á langvarandi blöndun við alkalískar lausnir (þ.á m. lausnir sem innihalda bíkarbónat) þar sem það leiðir til vatnsrofs lyfsins. Aðeins ætti að nota til þynningar lausnir sem taldir eru upp í kafla 6.6.

Hvorki ætti að blanda stungulyfslausninni né þynntri lausn við önnur lyf.
Tilkynnt hefur verið um efnafræðilegan ósamrýmanleika við heparín.
Ekki ætti að blanda epirúbisíni við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol vörunnar í sölupakkningu:
3 ár.

Geymsluþol eftir að umbúðirnar hafa verið rofnar:
Hettuglósín eru einnota og farga verður ónotuðum hluta eftir notkun. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust eftir að gúmmítappinn hefur verið rofinn. Sé það ekki notað þegar í stað er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

Geymsluþol eftir þynningu lausnarinnar fyrir inndælingu:
Nota ætti lyfið tafarlaust eftir að gúmmítappinn hefur verið rofinn. Sé það ekki notað þegar í stað er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (við 2°C – 8°C).
Varðandi geymsluskilyrði eftir að umbúðirnar hafa verið rofnar og geymsluskilyrði fyrir þynnt lyf, sjá kafla 6.3.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri (gerð I) með brómóbútýlgúmmítappa og hettu úr málmi (áli) með pólýprópýlenskífu. Epirubicin Actavis hettuglasi er pakkað með eða án hlífðarplastfilmu.

Pakkningastærðir:

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gjöf í bláæð: Ráðlagt er að gefa Epirubicin Actavis um slöngu sem um flæðir saltlausn til innrennslis (sjá kafla 4.2).

Gjöf í þvagblöðru: Epirubicin Actavis ætti að þynna fyrir gjöf í sæfðu vatni til inndælingar eða 0,9% sæfðri saltlausn (sjá kafla 4.2).

Lausn til inndælingar inniheldur engin rotvarnarefni og ónotuðu innihaldi hettuglassins ætti að farga tafarlaust.

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun og förgun æxlishefjandi lyfja:

1. Þegar blanda á innrennslislausn, þá ætti að gera það af sérþjálfuðu starfsfólki að viðhafðri smitgát.
2. Undirbúningur innrennslislausnar ætti að fara fram við þar til gerðar smitsæfðar aðstæður.
3. Klæðast ætti viðeigandi einnota hlífðarhönskum, hlífðargleraugum, slopp og andlitsgrímu.
4. Gera ætti viðeigandi ráðstafanir til að forðast að lyfið komist óvart í snertingu við augu. Ef lyfið kemst í snertingu við augu á að skola þau með miklu vatni og/eða 0,9% natríumklóríðlausn. Síðan á að leita hjálpar hjá lækni.
5. Ef lyfið kemst í snertingu við húð á að þvo viðkomandi svæði vandlega með sápu og vatni eða natríumbíkarbónatlausn. Það má þó ekki rispa húðina með því að nota burstu. Þvoð alltaf hendurnar þegar hanskar hafa verið fjarlægðir.
6. Ef lyfið hellist eða lekur niður skal nota þynnta natríumhýpóklórítlausn (1% virkur klór) við þrif, helst skal láta hana liggja um tíma og síðan skola með vatni. Farga skal öllu sem notað er til þrifa skv. leiðbeiningunum hér á eftir.
7. Þungaðar konur eiga ekki að meðhöndla frumudrepandi lyf.
8. Sýna ætti viðeigandi aðgát við förgun hluta (sprauta, nála o.þ.h.) sem notaðir eru við upplausn og/eða þynningu frumudrepandi lyfja. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group hf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Sími 550 3300

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07012/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. mars 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. febrúar 2011.