

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tomudex 2 mg  
Томудекс 2 mg

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Tomudex съдържа 2 mg raltitrexed във всеки флакон.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инжекционен разтвор

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Терапевтични показания**

Палиативно лечение на напреднал колоректален карцином при пациенти, които не отговарят или не са подходящи за лечение с 5-флуороурацил и левковорин.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Възрастни: Дозата на Томудекс се изчислява въз основа на площта на телесната повърхност. Препоръчаната доза е  $3 \text{ mg/m}^2$ , приложена интравенозно под формата на единична краткотрайна интравенозна инфузия в 50 до 250 мл 0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза (глюкоза). Препоръчва се инфузията да бъде с продължителност 15 минути. Други лекарства не трябва да се примесват към Томудекс в същата инфузионна система. При липса на токсичност лечението може да се повтаря на всеки 3 седмици.

Не се препоръчва покачване на дозата над  $3 \text{ mg/m}^2$ , тъй като по-високите дози са били свързани с повишена честота на животозастрашаваща или летална токсичност.

Преди началото на лечението и преди всеки последващ курс на лечение трябва да се изследват пълна кръвна картина (включително диференциално броене и тромбоцити), чернодробни трансминази, серумен билирубин и серумен креатинин. Общият брой на белите кръвни клетки преди лечението трябва да бъде над  $4\,000/\text{mm}^3$ , броят на неутрофилите - над  $2\,000/\text{mm}^3$ , а на тромбоцитите - над  $100\,000/\text{mm}^3$ . В случай на поява на токсичност следващата планирана доза трябва да се задържи до намаляване на признаците на токсични ефекти. По-специално, признаците на стомашно-чревна токсичност (диария или мукозит) и на хематологична токсичност (неутропения или тромбоцитопения) трябва да са



отзвучали напълно преди да се разреши започването на следващия курс на лечение. При пациенти, които развият признаци на стомашно-чревна токсичност, пълната кръвна картина трябва да се проследява най-малко веднъж седмично за признаци на хематологична токсичност.

Въз основа на най-високата степен на стомашно-чревна или хематологична токсичност, наблюдавана при предишни курсове на лечение, и при положение, че токсичността е отзвучала напълно, при последващ курс на лечение се препоръчват следните намаления на дозите:

\*25% намаление на дозата: при пациенти с WHO степен 3 на хематологична токсичност (неутропения или тромбоцитопения) или WHO степен 2 на стомашно-чревна токсичност (диария или мукозит).

\*50% намаление на дозата: при пациенти с WHO степен 4 на хематологична токсичност (неутропения или тромбоцитопения) или WHO степен 3 на стомашно-чревна токсичност (диария или мукозит).

След като веднъж дозата е била намалена, всички последващи дози също трябва да се намаляват.

Лечението трябва да се преустанови при поява на WHO степен 4 на стомашно-чревна токсичност (диария или мукозит) или поява на степен 3 стомашно-чревна токсичност, свързана с WHO степен 4 хематологична токсичност. Пациенти с такава токсичност трябва да се лекуват веднага със обичайните поддържащи мерки, включващи венозно хидратиране и поддържане на костния мозък. Освен това предклиничните данни подсказват, че трябва да се има предвид прилагането на левковорин (фолинова киселина). От клиничния опит с други антифолати левковорин може да се дава в доза  $25 \text{ mg/m}^2$  интравенозно на всеки 6 часа до изчезване на симптомите. Не се препоръчва последващо приложение на Томудекс при такива пациенти.

Важно е схемата на намаление на дозата да се спазва, тъй като потенциалният риск от животозапращаща и летална токсичност нараства, ако дозата не се намали или ако лечението не се преустанови според препоръките.

**Пациенти в напреднала възраст:** Дозировка и начин на приложение както при възрастните. Както при другите цитотоксични препарати обаче, Томудекс трябва да се прилага предпазливо при пациенти в напреднала възраст (вж. "Предупреждения и предпазни мерки").

**Деца:** Томудекс не се препоръчва за употреба при деца, тъй като безопасността и ефективността му при тази група пациенти не са установени.



**Бъбречно увреждане:** При пациенти с абнормен серумен креатинин трябва да се определя креатининовия клирънс преди първото лечение и преди всяко последващо лечение. При пациенти с нормален серумен креатинин, когато стойностите му не корелират с креатининовия клирънс поради фактори като възраст или загуба на тегло, трябва да се спазва същата процедура. Ако креатининовият клирънс е  $\leq 65$  мл/мин, препоръчват се следните изменения на дозата:

#### Изменение на дозата при наличие на бъбречно увреждане

Креатининов клирънс	Доза като % от $3.0 \text{ mg/m}^2$	Интервал на дозиране
>65 мл/мин	Цяла доза	3 седмици
55-65 мл/мин	75%	4 седмици
25 до 54 мл/мин	50%	4 седмици
< 25 мл/мин	Не се прилага	Не е приложимо

Вж. “Противопоказания” за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане

#### Чернодробно увреждане:

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Тъй като обаче част от лекарството се екскретира с фекалиите (вж. Раздел 5.2 “Фармакокинетични свойства”) и понеже тези пациенти обикновено спадат към групата с лоша прогноза, пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да се лекуват предпазливо (вж. Раздел 4.4 “Предупреждения и предпазни мерки”). Действието на Томудекс не е било проучвано при пациенти с тежко чернодробно увреждане, с клинически проявена жълтеница или с декомпенсирано чернодробно заболяване и употребата му при такива пациенти не се препоръчва.

#### 4.3 Противопоказания

Томудекс не трябва да се използва при бременни жени, при жени, които могат да забременеят по време на лечението, или при кърмачки. Преди започване на лечение с Томудекс трябва да се изключи бременност (вж. раздел “Бременност”).

Томудекс е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

#### 4.4 Предупреждения и предпазни мерки

Препоръчва се Томудекс да се прилага само от лекар с опит в областта на химиотерапията на рака и в лечението на токсичността, свързана с химиотерапията, или под наблюдението на такъв лекар. Пациентите, които се лекуват, трябва да се подложат на съответното наблюдение, така че възможните токсични ефекти или нежелани реакции (в частност диария) да се открият и да се лекуват незабавно (вж. “Дозировка и начин на приложение”).



Както при другите цитотоксични препарати от този тип, предпазливост е необходима при пациенти с подтисната функция на костния мозък, лошо общо състояние или предшестващо лъчелечение.

Пациенти, чието заболяване прогресира след предишна терапия с 5-флуороурацил може да са резистентни и към Томудекс.

Пациентите в напреднала възраст са по-чувствителни към токсичните ефекти на Томудекс. Трябва да се внимава изключително много, за да се осигури адекватно мониториране на нежеланите реакции, особено на признаците на стомашно-чревна токсичност (диария или мукозит).

Част от Томудекс се екскретира с фекалиите (вж. Раздел 5.2 “Фармакокинетични свойства”), поради това пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да се лекуват внимателно.

Лечение на пациенти с тежко чернодробно заболяване с Томудекс не се препоръчва.

Препоръчва се да се избягва бременност по време на лечението и в продължение на най-малко 6 месеца след преустановяването му, ако някой от партньорите получава Томудекс (вж. Също и 4.6. “Бременност и кърмене”).

Няма клиничен опит при екстравазация. Въпреки това, проучвания при животни за периваскуларна поносимост не свидетелстват за сериозни реакции на дразнене.

Томудекс е цитотоксичен препарат и с него трябва да се работи по обичайните приети процедури за такива препарати (вж. 6.6. “Указания за употреба/работа с препарата”).

#### **4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Не са провеждани специфични клинични проучвания на взаимодействията лекарство-лекарство.

Левковоринът (фолинова киселина), фолиевата киселина или витаминни препарати, съдържащи тези средства, не трябва да се прилагат непосредствено преди или по време на приложението на Томудекс, тъй като те може да повлияят действието му.

Клиничните изпитвания оценяващи използването на Томудекс в комбинация с други антитуморни терапии все още не са приключили.

До сега няма опит по отношение на комбинираната употреба на Томудекс с други цитотоксични препарати.



Томудекс се свързва с протеините в 93% и макар че има потенциал да взаимодейства с лекарства, също така свързани във висока степен с протеините, не е било наблюдавано взаимодействие на изместване с варфарин *in vitro*. Има данни, че активната тубулна секреция може да допринесе за бъбречната екскреция на ралтитрекседа, което свидетелства за потенциално взаимодействие с други активно секретирани лекарства като нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС). Прегледът на базата-данни за безопасността от клиничните изпитвания обаче не е разкрил данни за клинично значимо взаимодействие при пациенти, лекувани с Томудекс, които са получавали едновременно и НСПВС, варфарин и други обичайно предписвани лекарства.

#### **4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Трябва да се избягва бременност, ако някой от партньорите получава Томудекс. Препоръчва се също да се избягва зачеване в продължение на най-малко 6 месеца след преустановяване на лечението.

Томудекс не трябва да се използва при бременност или при жени, които могат да забременеят по време на лечението (вж. "Предклинични данни за безопасност"). Трябва да се изключи бременност преди началото на лечението с Томудекс. Томудекс не трябва да се прилага при кърмачки.

Изпитвания на плъхове за фертилност показват, че Томудекс може да окаже влияние върху плодовитостта на мъжкия. Фертилността се възобновява три месеца след прекратяване на приема. Томудекс е предизвикал ембрионална смъртност и аномалии при бременни плъхове.

#### **4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ**

Томудекс може да предизвика прилошаване или астения след инфузията и докато такива симптоми продължават, способността за шофиране и работа с машини може да бъде увредена.

#### **4.8. НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както при другите цитотоксични лекарства, лечението с Томудекс може да се съпровожда от някои нежелани реакции. Те се състоят предимно от обратими ефекти върху хемопоетичната система, чернодробните ензими и стомашно-чревния тракт.

Следните ефекти са били съобщени като възможни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с честота от 2% или повече при пациенти с колоректален рак, лекувани с Томудекс по време на клиничните изпитвания:

Стомашно-чревна система



Най-честите ефекти са били гадене (57%), повръщане (35%), диария (36%) и анорексия (26%). Случаи на остри (WHO степен 3 и 4) стомашно-чревни реакции са били 12% гадене и повръщане, 12% за диария, и 2% за мукозит. Други реакции включват улцерации в устата, диспепсия и запек. Рядко се съобщава за стомашно-чревно кървене, което може да се асоциира с мукозит и/ или тромбоцитопения.

Диарията обикновено е слабо изразена или умерена. Може обаче да възникне тежка диария, която да се съпровожда с едновременно подтискане на хемопоезата, особено левкопения. Може да се наложи да се преустанови по-нататъшното лечение или да се намали дозата според степента на токсичност (вж. "Дозировка и начин на приложение").

Гаденето и повръщането са обикновено леки (WHO степен 1 и 2) и често се появяват през първата седмица след включване на Томудекс и обикновено се повлияват от антиеметици.

#### Хемопоетична система

Има съобщения за левкопения (в частност неутропения) (21%), анемия (16%) и тромбоцитопения (5%), сами или в комбинация, като възможни нежелани лекарствени реакции по време на клиничните изпитвания. Те обикновено са слабо изразени до умерени, като се появяват през първата или втората седмица след лечението и се възстановяват към третата седмица.

Може да се наблюдава тежка левкопения (в частност неутропения) WHO степен 3 и 4 и тромбоцитопения от WHO степен 4. Случай на остра (WHO степен 4) левкопения ( в частност неутропения) и тромбоцитопения е бил 5% и 1% респективно. Те могат да бъдат животозастрашаващи или фатални, особено ако се съпровождат с признаци на стомашно-чревна токсичност.

#### Метаболитни и храносмилателни

Обратимо повишение от 14% за всяко поотделно AST и ALT се съобщава често като нежелана лекарствена реакция по време на клиничните изпитвания (14% и 12% от пациентите съответно). Такива промени обикновено са били асимптомни и самоограничаващи се, когато не са били свързани с прогресиране на основното злокачествено заболяване. Други по-редки ефекти са загуба на тегло, дехидратация, периферен оток, хипербилирубинемия и повишение на алкалната фосфатаза.

#### Мускуло-скелетна и нервна система

Има съобщения за артралгия и хипертония (обикновено мускулни крампи) като нежелани лекарствени реакции при по-малко от 2% от пациентите, които са получавали Томудекс по време на клиничните изпитвания.



## Кожа, кожни придатъци и сензорни органи

Често при клиничните изпитвания се съобщава за обрив (13% от пациентите), понякога съпроводен от сърбеж. В 5% от пациентите се срещат по-редки странични ефекти като десквамация, алопеция, изпотяване, промяна на вкуса и конюнктивит.

## Цялото тяло

Най-честите ефекти са били астения (46% от пациентите) и фебрилитет (20%), които са били обикновено слабо до умерени изразени през първата седмица от приложението на Томудекс и са обратими. Може да възникне тежка астения и тя може да се съпътства с прилошаване и грипоподобен синдром. Други по-редки ефекти са били коремна болка (23%), болка (8%), главоболие (7%), и инфекция (5. Съобщения за целулит и сепсис са направени в по-малко от 5% в пациентите.

## **4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ**

Няма клинично доказан антидот. Предклиничните данни показват, че в случай на предозирание по невнимание или случайно предозирание трябва да се обмисли прилагане на левковорин. Според клиничния опит с другите антифолатни препарати левковорин може да се дава в доза от 25 мг/м<sup>2</sup> интравенозно на всеки 6 часа. С увеличаване на времето между приемането на Томудекс и прилагането на левковорина ефективността му в противодействието на токсичността може да намалее.

Очакваните прояви на предозирание вероятно ще бъдат засилена форма на нежеланите лекарствени реакции при приложението на препарата. Поради това пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци на стомашно-чревна и хематологична токсичност. За овладяване на тази токсичност трябва да се прилага симптоматично лечение и обичайните поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Ралтитрексед е фолатен аналог, принадлежащ към групата на анти-метаболитите, който притежава мощна инхибиторна активност срещу ензима тимидилатсинтаза (ТС). В сравнение с другите антиметаболити като 5-флуороурацил или метотрексат, ралтитрексед действа като директен и специфичен инхибитор на ТС. ТС е ключов ензим за синтеза *de novo* на тимидин трифосфат (ТТФ) - нуклеотид, необходим изключително за синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Инхибирането на ТС води до фрагментация на ДНК и клетъчна смърт. Ралтитрексед се внася в клетките чрез редуциран фолатен носител (РФН) и след това се подлага на значително преобразуване от ензима фолилполиглутаматсинтетата (ФПГС) в полиглутаматни форми, които се задържат в клетките и са дори по-мощни инхибитори на ТС. Превръщането на ралтитрексед в



полиглутаматни форми засилва инхибиторния потенциал на ТС и удължава продължителността на инхибиране на ТС в клетките, което може да подобри антитуморната активност. Този процес може да допринесе и за увеличаване на токсичността, дължаща се на задържане на лекарството в нормалните тъкани.

По време на клиничните изпитвания Томудекс в доза  $3 \text{ mg/m}^2$ , прилаган интравенозно на всеки 3 седмици, е показал клинически антитуморна активност с приемлив профил на токсичност при пациентите с колоректален рак.

Четири големи клинични изпитвания са били проведени с Томудекс при напреднал колоректален рак. При две от трите сравнителни изпитвания не е била намерена статистически значима разлика в преживяемостта между Томудекс и комбинацията от 5-флуороурацил и левковорин, докато едно изпитване е показало статистически значима разлика в полза на комбинацията от 5-флуороурацил и левковорин. При всички изпитвания монотерапията с Томудекс е показала еднаква ефективност с комбинацията 5-флуороурацил и левковорин по отношение на степента на обективен отговор.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на  $3 \text{ mg/m}^2$  профилът на концентрация - време при пациентите е бил трифазен: максималните концентрации, намерени в края на вливането, са били последвани от бързо първоначално намаление на концентрацията. Това е било последвано от бавна фаза на елиминиране. Най-важните фармакокинетични параметри са представени по-долу:

**Резюме на средните фармакокинетични параметри при пациенти, лекувани с  $3 \text{ mg/m}^2$  ралтитрексед, приложен чрез интравенозна инфузия**

$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	CL (ml/min)	$CL_r$ (ml/min)	$V_{ss}$ (l)	$t_{1/2}$ beta (h)	$t_{1/2}$ gamma (h)
656	1856	51.2	25.1	548	1.79	198

### ЛЕГЕНДА

$C_{\text{max}}$ : Максимална плазмена концентрация

AUC: Площ под кривата плазмена концентрация-време

CL: Клирънс

$CL_r$ : Ренален клирънс





$V_{ss}$ :	Обем на разпределение в равновесно състояние
$t_{1/2}$ beta:	Време на полуелиминиране
$t_{1/2}$ gamma:	Терминално време на полуелиминиране

Максималните концентрации на ралтитрексед се увеличават линейно с дозата в границите на изпитваните клинични дози.

По време на многократното прилагане през интервали от 3 седмици не е отбелязано клинически значимо кумулиране на ралтитрексед в плазмата на пациенти с нормална бъбречна функция.

С изключение на очакваното интрацелуларно превръщане в полиглутамати, ралтитрексед се екскретира предимно (приблизително 50%) в непроменен вид с урината. Ралтитрексед се екскретира и с фекалиите като приблизително 15% от радиоактивната доза се елиминира за период от 10 дни. При на изпитването с белязан [ $^{14}\text{C}$ ]-ралтитрексед около половината от белязаното количество не се е отделило за периода на проучване. Това предполага, че част от дозата ралтитрексед се е задържала в тъканите, вероятно под формата на полиглутамати на ралтитрекседа, след края на периода на измерване (29 дни). Следи от белязания препарат са били открити в червените кръвни клетки на ден 29.

Фармакокинетиката на ралтитрекседа не зависи от възрастта и пола. Фармакокинетиката при деца не е изследвана. Слабо изразено до умерено чернодробно увреждане е довело до леко намаление на плазмения клирънс под 25%. Слабо изразено до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 25 до 65 мл/мин) е довело до значително намаление на плазмения клирънс на ралтитрекседа (приблизително 50%).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност, които имат отношение към предписващите лекари

Периваскуларната поносимост при изследвания върху животни не е показала значителна реакция на дразнене.

#### Остра токсичност

Приблизителната стойност на  $LD_{50}$  за мишки и плъхове е 875-1249 мг/ кг и съответно >500 мг/кг . При мишки стойности от  $\geq 750$  мг/ кг са довели до смърт, дължаща се на обща токсичност .

#### Хронична токсичност

По време на едномесечно проучване с непрекъснато третиране и шестмесечно проучване с интермитентно третиране на плъхове токсичността е била свързана



изцяло с цитотоксичното естество на лекарството. Основните прицелни органи са били стомашно-чревния тракт, костния мозък и тестисите. Подобни проучвания при кучета, при които кумулативните дозови нива са били подобни на тези, прилагани клинично, са разкрили само промени в пролифериращите тъкани, свързани с фармакологичното действие. Прицелни органи при кучетата са били подобни на тези при плъховете.

### **Мутагенност**

Томудекс не е бил мутагенен при изследване с теста на Ames или допълнителни тестове, използващи *E. coli* или овариални клетки на китайски хамстери. Томудекс причинява повишено ниво на хромозомни увреждания при изпитване върху човешки лимфоцити *in vitro*. Този ефект се подобрява чрез добавяне на тимидин, като по този начин се потвърждава, че той се дължи на антимераболитната същност на лекарството. Микронуклеус тест на плъхове *in vivo* е показал, че при цитотоксични дозови нива Томудекс може да причини хромозомни увреждания на костния мозък.

### **Репродуктивна токсичност**

Проучванията на фертилитета при плъхове показва, че Томудекс може да причини увреждане на фертилитета при мъжа. Фертилитетът се възвръща към нормата три месеца след прекратяване на третирането. Томудекс причинява ембриолеталност и фетални аномалии при бременни плъхове.

### **Канцерогенност**

Няма достатъчно данни за канцерогенния потенциал на Томудекс.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Помощни вещества**

Mannitol Ph Eur, USP

Dibasic sodium phosphate heptahydrate USP

Sodium hydroxide Ph Eur USNF

### **6.2. Несъвместимости**

Понастоящем няма информация относно несъвместимостите и поради това Томудекс не трябва да се смесва с други лекарства.

### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност на Томудекс при 25°C, защитен от светлина е 36 месеца. След разтварянето му Томудекс остава химически стабилен 24 часа при температура 25°C и светлина. ( препоръки за условията за съхранение вж. т.6.6 Указание за употреба / работа с препарата)



#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Неотворен флакон - да се съхранява под 25°C. Съхранявайте флакона в опаковката. Разтвореният флакон – да се замрази и съхранява при температура от 2°C до 8°C.

#### **6.5. Вид и съдържание на флаконите**

Томудекс се произвежда във флакони от 5мл от неутрално стъкло тип 1 с гумена запушалка и алуминиево запечатване и пластмасов предпазител. Флаконите са опаковани в картонени кутии по един, за да бъдат предпазени от светлината.

#### **6.6. Указание за употреба / работа с препарата**

Всеки флакон, съдържащ 2 мг ралтитрексед, трябва да се разтвори с 4 мл стерилна вода за инжекции, за да се получи разтвор, съдържащ 0.5 мг/мл.

Подходящата доза от развора се разрежда в 50 - 250 мл 0.9% натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза (декстроза) и се въвежда чрез кратка интравенозна инфузия в продължение на 15 минути.

Томудекс не съдържа консервант или бактериостатично средство или материалите, предназначени за разтваряне или разреждане. Поради това Томудекс трябва да се разтвори и разреди при асептични условия и се препоръчва разтворите Томудекс да се използват колкото е възможно по-бързо. Разтвореният Томудекс може да се съхранява в хладилник (2-8°C) в продължение на 24 часа.

В съответствие с установените правила препоръчва се след разреждане с 0.9% натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза (декстроза) приложението на сместа да започне колкото е възможно по-скоро след смесването. Смесеният разтвор трябва да се използва напълно или да се изхвърли до 24 часа след разтварянето на Томудекс за интравенозно инжектиране.

Няма нужда разтворените и разредените разтвори да се пазят от светлина.

Да не се съхраняват частично използвани флакони или разредени разтвори за бъдеща употреба при други пациенти.

Всяка неизползвана ампула или приготвен разтвор трябва да се изхвърлят по начин, подходящ за цитотоксични лекарства.

Томудекс трябва да се разтваря за инжектиране от обучен персонал в зоните, определени за приготвяне на цитотоксични препарати. Бременни жени не трябва да работят с цитотоксични препарати от рода на Томудекс.



Разтварянето обикновено трябва да се извършва в частично изолирано пространство с отсмуване, напр. в бокс с ламинарен поток, а работните повърхности трябва да бъдат покрити с абсорбираща хартия с едностранно пластмасово покритие за еднократна употреба.

Трябва да се носи подходящо защитно облекло, включващо обикновени хирургически ръкавици за еднократна употреба и очила. В случай на контакт, кожата трябва да се измие обилно с вода. При пръсване в окото то трябва да се промива с чиста вода в продължение на най-малко 10 минути, като клепачите се разтворят настрани. Да се потърси лекарска помощ.

Всяко разливане трябва да се почисти по обичайните начини.

Отпадъчните материали трябва да се отстранят чрез изгаряне, по начин, съответстващ на указанията за работа с цитотоксични препарати.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca UK Limited  
600 Capability Green,  
Luton, LU1 3 LU, UK

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

26.04.1999 г.

#### **10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА**

20.08.2002 г.

