

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİRİTU® 20 mg/10 ml IV/İntravezikal İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakon(10 ml);

Etkin madde:

Her bir flakon 20 mg epirubisin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz ve intravezikal kullanıma yönelik infüzyon için konsantre çözelti
Berrak, kırmızı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epirubisin bir dizi neoplastik durumların tedavisinde kullanılır:

- Meme, over, mide, akciğer ve kolorektal karsinomalar
- Malign lenfoma
- Lösemi
- Multiple miyeloma

Epirubisin intravezikal uygulandığında, aşağıdaki tedavilerde yararlı olduğu gösterilmiştir:

- İn-situ karsinoma
- Mesanenin papiller transisyonel hücreli karsinomu
- Transüretal rezeksiyondan sonra yüzeysel mesane karsinomunda nükslerin önlenmesinde

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Konvansiyonel dozlar:

Epirubisin tek ajan olarak kullanıldığında, yetişkinlerde önerilen doz 60-90 mg/m²'dir ve intravenöz olarak enjekte edilmelidir. Önceden seyreltilmiş olan epirubisin, iğnenin ven içerisine uygun şekilde yerleştirildiği kontrol edildikten sonra, bir venöz damar yoluyla serbestçe akmakta olan salin infüzyonu üzerinden 3-5 dakika sürecek olan bir bolus şeklinde enjekte edilebilir.

Hastanın hematolojik durumu ve kemik iliği işlevine bağlı olarak, doz 21 günlük aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Yüksek dozlar:

Akciğer kanserinin yüksek doz tedavisi için tek ajan olarak epirubisin aşağıdaki tedavi rejimlerine göre uygulanmalıdır:

Akciğer kanseri

- Küçük hücreli akciğer kanseri (önceden tedavi edilmemiş): Her 3 haftada bir günde bir defa 120 mg/m²
- Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (daha önce tedavi edilmeyen skuamöz, büyük hücreli ve adenokarsinom): Günde 1 defa 135 mg / m² veya 3 haftalık kürün 1., 2. ve 3. günlerinde 45 mg / m².

Meme kanseri:

Pozitif lenf nodüllü, erken dönem meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde, epirubisinin intravenöz dozları 100 mg/m² (1. günde tek doz olarak) ile 120 mg/m² aralığında (1. ve 8. günlerde bölünmüş iki doz halinde), 3-4 haftada bir, intravenöz siklofosfamid ve 5-fluorourasil ve oral tamoksifen ile kombinasyonları şeklinde önerilir.

Epirubisin 3-5 dakikalık bir sürede intravenöz bolus şeklinde veya 30 dakika boyunca infüzyon şeklinde verilebilir. Kemik iliği fonksiyonları daha önce gördüğü kemoterapi veya radyoterapi nedeniyle, hastanın yaşı nedeniyle ya da neoplastik kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle zarar görmüş hastalarda, daha düşük dozlar (konvansiyonel tedavide 60-75 mg/m² ve yüksek doz tedavide 105-120 mg/m²) tavsiye edilmektedir. Total doz her kürde birbirini izleyen 2-3 güne bölünebilir.

Epirubisinin çeşitli tümörler için monoterapi ve kombinasyon kemoterapideki yaygın kullanımını aşağıda gösterildiği gibidir:

Kanser endikasyonları	Epirubisin dozları (mg/m ²)	
	Monoterapi	Kombinasyon tedavisi
İlerlemiş over kanseri	60-90	50-100
Mide kanseri	60-90	50
Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC)	120	120
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC)	135 ya da 145	
Kolorektal kanser	60-90	20-50
Lösemi	60-90	45
Multiple miyeloma	60-90	20 ya da 60-90
Hodgkin hastalığı	60-90	25-50
Non-Hodgkin lenfoma	60-90	60-90 ya da daha düşük doz

Mesane kanseri	50 mg/50 ml veya 80 mg/50 ml (in situ karsinoma) Profilaksi: Haftada bir 50 mg/50 ml 4 hafta, sonrasında ayda bir 11 ay boyunca	
----------------	---	--

Dozlar genellikle 21 gün aralıklarla 1. gün veya 1., 2. ve 3. gün verilir.

Kombinasyon tedavisi:

Epirubisin diğer sitotoksik ajanlarla kombine kullanıldığı takdirde dozlar tabloya göre azaltılmalıdır. Dozların yaygın kullanımını tabloda gösterildiği gibidir.

Intravezikal uygulama:

Epirubisin, yüzeysel mesane kanseri ve in situ karsinoma tedavisinde intravezikal uygulama ile verilir. Sistemik tedavinin veya cerrahi tedavinin daha uygun olduğu, mesane duvarına penetre olmuş, invaziv tümörlerin tedavisinde bu yolla kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.). Epirubisin ayrıca, yüzeysel tümörlerin transüretal rezeksiyondan sonra nüksleri önlemek için profilaktik olarak intravezikal yolla başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Yüzeysel mesane kanseri tedavisi için önerilen rejim aşağıdaki dilüsyon tablosunda verilmiştir: 8 hafta süreyle haftada 50 mg/50 mL dozunda (fizyolojik serum veya steril distile suda seyreltilmiş) instilasyon şeklindedir.

Lokal toksisite (kimyasal sistit) durumunda dozun 30 mg/50 mL'ye düşürülmesi önerilmektedir.

İn situ karsinoma için, hastanın bireysel tolerabilitesine bağlı olarak doz 80 mg/50 mL'ye kadar artırılabilir.

Profilaksi için, 4 hafta süre ile haftada 50 mg/50 ml'lik uygulamadan sonra, 11 ay süreyle ayda 1 aynı dozda instilasyon şeklindedir.

Mesane instilasyon çözeltisi için seyreltme tablosu:

Epirubisin dozu	2 mg/mL epirubisin enjeksiyonunun hacmi	Enjeksiyonluk su veya fizyolojik serumun seyreltici hacmi	% 0.9 Total hacim
30 mg	15 mL	35 mL	50 mL
50 mg	25 mL	25 mL	50 mL
80 mg	40 mL	10 mL	50 mL

Uygulama şekli:

SADECE İNTRAVENÖZ VE İNTRAVEZİKAL KULLANIMLAR İÇİNDİR.

EPİRİTU oral olarak verildiğinde aktif değildir ve intramüsküler veya intratekal olarak enjekte edilmemelidir.

İnfüzyon % 0.9 sodyum klorür veya % 5 glukoz ile hazırlanır.

İntravenöz Uygulama

Epirubisinin iğnenin damara uygun şekilde yerleştirildiği kontrol edildikten sonra, bir damar yolu içerisinden serbest akan salin infüzyon ile verilmesi tavsiye edilir. Bu yöntem, ilaç ekstrevasiyon riskini en aza indirir ve ilacın verilmesinden sonra damarın salin ile yıkanmasını sağlar. İntravenöz uygulamada damar dışına sızmasına dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.). Küçük damarlara enjeksiyondan veya aynı damar içine tekrarlanan enjeksiyonlardan kaynaklı venöz skleroz meydana gelebilir. Eğer damar dışına sızma meydana gelirse, uygulama derhal durdurulmalı ve bir başka venden uygulamaya geçilmelidir.

İntravezikal Uygulama

Çözelti 1 saat süreyle intravezikal olarak tutulmalıdır. İdrar ile gereksiz seyreltmeden kaçınmak için, instilasyondan önceki 12 saat içinde hastaya herhangi bir sıvı almaması söylenmelidir. İnstilasyon sırasında, hasta ara sıra çevrilmeli ve instilasyon süresi sonunda hastanın idrara çıkması söylenmelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta derece renal bozuklukta, bu yolla atılan epirubisin miktarı göz önünde bulundurulduğundan doz azaltılması gerektirmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Epirubisinin majör eliminasyon yolu hepatobilyer sistemdir. Genel toksisitenin artmasını önlemek için karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozlar aşağıdaki serum bilirubin düzeyleri baz alınarak azaltılmalıdır.

Serum Bilirubin	Doz Azaltılması
1.4-3 mg/100 ml	% 50
> 3 mg/100 ml	% 75

Pediyatrik popülasyon:

Epirubisinin pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalarda özel doz önerileri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Epirubisine veya içeriğindeki diğer yardımcı maddelere ve/veya diğer antrasiklinler ve antrasendionlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Laktasyon döneminde (Bkz. Bölüm 4.6.)

Intravenöz kullanım:

- Öncesinde kemoterapi ve/veya ışın tedavisi nedeniyle kalıcı bir miyelosüpresyonu olan hastalarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- Kardiyomiyopatisi olan hastalarda
- Yakın zamanda miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalarda
- Şiddetli aritmisi olan hastalarda
- Epirubisin ve/veya diğer antrasiklinlerin (örn. Doksorubisin veya Daunorubisin) ve antrasedionların maksimum kümülatif dozlarıyla önceden tedavi edilen hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4.)
- Şiddetli miyokardiyal yetmezlik
- Akut sistemik enfeksiyonu olan hastalarda
- Stabil olmayan angina pektorisi olan hastalarda

Intravezikal uygulama:

- İdrar yolu enfeksiyonları
- Mesane duvarına penetre olmuş invaziv tümörler
- Kateterizasyon problemleri
- Hematüri
- Mesane iltihabı

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Epirubisin, sadece kemoterapötik ajanlarla tedavi deneyimi olan doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Hastalar, epirubisin tedavisine başlamadan önce, önceki sitotoksik tedavinin akut toksisitelerinden (örn., stomatit, nötropeni, trombositopeni ve yayılmış enfeksiyonlar) arınmış olmalıdır.

Yüksek dozlarda epirubisin (örn, her 3 ila 4 haftada bir ≥ 90 mg/m²) ile tedavi standart dozlarda (her 3 ila 4 haftada bir < 90 mg/m²) görülene genelde benzer advers olaylara neden olurken nötropeni ve stomatit/mukozitin şiddeti artabilir. Yüksek dozlarda epirubisin ile tedavi, ciddi miyelosüpresyona bağlı olası klinik komplikasyonlar nedeniyle özel dikkat gerektirir.

Epirubisin ile kontamine olmuş nesnelere temizliği, %10'luk bir sodyum hipoklorit çözeltisi ile mümkündür. Burada meydana gelen renk değişimi, epirubisinin oksidatif etkisizleştirildiğini gösterir. Cilt ve mukoza temaslarında su ve sabun ile derinlemesine yıkanmalıdır.

Kardiyak fonksiyon: Antrasiklin tedavisi ile erken (akut) veya geç (gecikmiş) olaylarla ortaya çıkabilen kardiyotoksisite riski vardır.

Erken (Akut) Olaylar

Dozdan bağımsız spesifik olmayan EKG değişiklikleri.

Epirubisine bağılı erken kardiyotoksisite temelde sinüzal taşıkardi ve/veya spesifik olmayan ST-T dalgası değişiklikleri gibi normalden sapan elektrokardiyogram (EKG) bulgularını içermektedir. Prematüre ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler taşıkardi ve bradikardiyi içeren taşiaritmilerin yanında atrivoentriküler ve demet-dal blokları bildirilmiştir. Genellikle, bu etkiler takiben gecikmiş kardiyotoksisitenin oluşumunun bir göstergesi değildir; nadiren klinik önem taşırlar ve genellikle epirubisin tedavisinin kesilmesini gerektirmezler.

Geç (Gecikmiş) Olaylar.

Kardiyomiyopati şeklinde oluşan, doza bağılı kümülatif organ toksisitesi.

Gecikmiş kardiyotoksisite genelde epirubisin ile tedavi sırasında geç dönemde ya da tedavinin kesilmesini takip eden 2 ila 3 ay içerisinde meydana gelse de daha sonra gelişen olaylar da (tedavinin tamamlanmasından aylar ila yıllar sonra) bildirilmiştir. Geciken kardiyomiyopati azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve/veya dispne, pulmoner ödem, bağılı ödem, kardiyomegali ve hepatomegali, oligüri, assit, plevral efüzyon ve gallop ritmi gibi konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) belirti ve semptomlarıyla anlaşılır. Yaşamı tehdit eden KKY antrasiklin kaynaklı kardiyomiyopatinin en şiddetli şeklidir ve ilacın kümülatif doz sınırlayıcı toksisitesini temsil eder.

KKY oluşumu riski, 900 mg/m²'yi aşan artan toplam kümülatif epirubisin dozlarında hızla artmaktadır; bu kümülatif doz yalnızca büyük bir dikkatle aşılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1.).

Kardiyak fonksiyon, epirubisin ile hastaya tedavi uygulanmadan önce değerlendirilmeli ve ciddi kalp yetmezliği gelişme riskini minimuma indirmek için tedavi boyunca izlenmelidir. Bu risk, tedavi sırasında SVEF'in düzenli olarak izlenmesi ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna dair ilk belirtide epirubisinin derhal kesilmesiyle azaltılabilir.

Antrasiklin ile indüklenen kardiyomiyopatinin teşhis ve takibi için aşağıdaki yöntemler önerilmektedir:

- a) Ekokardiyografi (ECHO)
- b) Sistolik zaman aralıklarının belirlenmesi (STI)
- c) Radyonüklid anjiyografi (MUGA)

Özellikle yüksek kardiyotoksisiteyle ilişkili risk faktörleri olan hastalarda EKG ve MUGA taraması veya ECHO ile yapılacak bir başlangıç seviyesi kalp değerlendirmesi tavsiye edilmektedir. Özellikle yüksek kümülatif antrasiklin dozlarında MUGA veya ECHO ile yapılacak SVEF belirlemeleri tekrarlanmalıdır. Deęerlendirme için kullanılan teknik, takip süresince tutarlı biçimde devam ettirilmelidir.

Kardiyomiyopati riski dikkate alınarak, kümülatif 900 mg/m² epirubisin dozu yalnızca son derece dikkatli olunarak aşılabilir.

Kardiyak toksisite için risk faktörleri aktif veya okült kardiyovasküler hastalık, önceden alınmış veya eşzamanlı olarak alınan mediastinal/perikardiyal radyoterapi, diğer antrasiklinlerle veya antrasenedionlarla önceki tedaviler, kardiyak kontraktileti baskılama özelliği olan diğer ilaçlar veya kardiyotoksik ilaçların (örn., trastuzumab) eşzamanlı kullanımı ile yaşlılarda artan riski içerir (bkz. Bölüm 4.5).

Tek başına veya epirubisin gibi antrasiklinlerle kombinasyon halinde trastuzumab alan

hastalarda kalp yetmezliği gözlenmiştir (New York Kalp Derneđi [NYHA] sınıf II-IV). Bu durum, ortadan şiddetli düzeye kadar değişebilir ve ölümlle sonuçlanabilir. Trastuzumab ve epirubisin gibi antrasiklinler kardiyak monitorizasyon eşliğindeki iyi kontrollü klinik araştırma ortamı olmadıkça eşzamanlı olarak birlikte kullanılmamalıdır. Riskin trastuzumab ve antrasiklinlerin eşzamanlı kullanımından düşük olmasına karşın, daha önce antrasiklin almış hastalar, trastuzumab tedavisiyle kardiyotoksisite riski altındadır.

Trastuzumab yarı ömrü yaklaşık 28-38 gün olduğundan trastuzumab, tedavi kesildikten sonraki 27 haftaya kadar dolaşımında kalabilir. Trastuzumab kesildikten sonra epirubisin gibi antrasiklinleri alan hastalarda kardiyotoksisite riski olasılıkla artabilir. Mümkünse, doktorlar trastuzumabın kesilmesinden sonra 27 haftaya kadar antrasiklin esaslı tedaviden kaçınmalıdır. Epirubisin gibi antrasiklinlerin kullanılması halinde hastanın kardiyak fonksiyonu dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Epirubisin tedavisinden sonra trastuzumab tedavisi sırasında gelişen semptomatik kalp yetmezliği, standart ilaçlarla tedavi edilmelidir.

Özellikle risk faktörleri bulunan ve yüksek kümülatif dozları alan hastalarda sıkı biçimde kalp fonksiyonları izlenmelidir. Ancak epirubisin ile kardiyotoksisite, kardiyak risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak, daha düşük kümülatif dozlarda da oluşabilir.

Epirubisin ve diğer antrasiklinler veya antrasenedionların toksisitesinin aditif olması muhtemeldir.

Hematolojik toksisite: Diğer sitotoksik ajanlarla olduğu gibi epirubisin de miyelosüpresyona neden olabilir. Diferansiyel beyaz kan hücresi (BKH) sayımları dahil epirubisin ile tedavinin her küründe ve öncesinde hematolojik profiller değerlendirilmelidir. Doza bağlı, geri dönüşümlü lökopeni ve/veya granülositopeni (nötropeni) epirubisin hematolojik toksisitesinin temel belirtisidir ve bu ilacın en yaygın akut doz sınırlayıcı toksisitesidir. Lökopeni ve nötropeni genelde yüksek dozlu tedavi protokollerinde daha şiddetli olup ilacın uygulanmasından sonraki 10. ve 14. günler arasında çoğu vakada en düşük seviyeye ulaşır; bu genelde 21. güne kadar çoğu vakada normale dönen BKF/nötrofil sayımlarıyla geçicidir. Ayrıca trombositopeni ve anemi meydana gelebilir. Şiddetli miyelosüpresyonun klinik sonuçları arasında ateş, enfeksiyon, sepsis/septisemi, septik şok, hemoraji, doku hipoksisi veya ölüm vardır.

Sekonder lösemi: Bir prelösemik faz olsun olmasın sekonder lösemi epirubisin dahil antrasiklinlerle tedavi gören hastalarda bildirilmiştir. Bu ilaçlar DNA tahrip edici antineoplastik ajanlarla, radyoterapi ile kombine olarak uygulandığında, hastalar önceden sitotoksik ilaçlarla yoğun şekilde tedavi edildiğinde veya antrasiklinlerin dozları artırıldığında sekonder lösemi daha yaygındır. Bu lösemiler 1 ila 3 yıllık gecikme periyoduna sahiptir (Bkz. Bölüm 5.1.).

Gastrointestinal: Epirubisin emetojeniktir. Mukozit/stomatit genelde ilaç verildikten sonra erken dönemde görülür ve şiddetliyse birkaç günlük sürede mukozal ülserasyonlara ilerleyebilir. Bu advers olaylar, çoğu hastada tedavinin üçüncü haftasına kadar kaybolur.

Karaciğer fonksiyonu: Epirubisinin temel eliminasyon yolu hepatobiliyer sistemdir. Bir karaciğer yetmezliği kararına varabilmek için karaciğer fonksiyonları (serum total bilirubin ve AST) epirubisin ile tedavi öncesi ve sırasında değerlendirilmelidir. Yüksek bilirubin düzeylerine veya AST'ye sahip hastalarda klirensin daha yavaş olmasına bağlı olarak epirubisinin toksisitesinde bir artış görülebilir. Bu hastalarda daha düşük dozlar önerilir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar epirubisin almamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Böbrek fonksiyonu: Serum kreatinin tedaviden önce ve tedavi sırasında değerlendirilmelidir. Serum kreatinin değeri >5 mg/dl olan hastalarda dozaj ayarlaması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Enjeksiyon yerindeki etkiler: Fleboskleroz küçük bir damara enjeksiyondan veya aynı damara tekrarlı enjeksiyonlardan kaynaklanabilir. Önerilen uygulama prosedürlerinin takip edilmesi enjeksiyon yerinde flebit/tromboflebit riskini minimuma indirebilir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Ekstravazasyon: Epirubisin intravenöz olarak verilirken kesinlikle toplardamar dışına kaçırılmamalıdır. Damar dışına çıkması (ekstravazasyonu) lokal nekroza ve tromboflebite yol açabilir. İntravenöz enjeksiyon sırasında epirubisinin ekstravazasyonu lokal ağrı, şiddetli doku lezyonları (vezikasyon, şiddetli selülit) ve nekroza neden olabilir. Epirubisinin intravenöz yolla uygulanması sırasında ekstravazasyon belirti ve semptomları meydana gelirse ilaç infüzyonu hemen kesilmelidir.

Antrasiklin ekstravazasyonunun yan etkileri, deksrazoksan gibi spesifik bir tedavinin uygulanmasıyla önlenemez veya azaltılabilir. Ardından ekstravazasyon yeri, hastanın ağrılarını hafifletmek için serinletilmelidir. Hastanın ağrısı hiyalüronik asit ve dimetil sülfoksit (DMSO) kullanarak soğuk tutmak suretiyle de hafifletilebilir.

Nekroz ekstravazasyondan birkaç hafta sonra meydana gelebildiğinden, sonraki periyotlarda hasta yakından izlenmeli ve olası bir eksizyon düşünülerek bir plastik cerraha danışılmalıdır.

Diğer: Diğer sitotoksik ajanlarda olduğu gibi, pulmoner embolizm dahil tromboflebit ve tromboembolik olaylar (bazı vakalarda ölümcül) epirubisin kullanımı ile birlikte bildirilmiştir.

Tümör-Lizis sendromu: Epirubisin, neoplastik hücrelerin ilaç kaynaklı hızlı lizisine (tümör lizis sendromu) eşlik eden kapsamlı purin katabolizması nedeniyle hiperürisemiye neden olabilir. İlk tedaviden sonra kan ürik asit düzeyleri, potasyum, kalsiyum fosfat ve kreatinin düzeyleri değerlendirilmelidir. Hiperürisemiyi önlemeye yönelik hidrasyon, idrarın alkalileştirilmesi ve allopurinol ile profilaksi, potansiyel tümör lizis sendromu komplikasyonlarını azaltabilir.

İmmünoşüpresan etkiler / Enfeksiyonlara artan eğilim: Epirubisin dahil kemoterapötik ajanlarla immün yetmezlik gelişen hastalarda canlı veya atenüe aşılardan uygulanması ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.5.). Epirubisin verilen hastalarda bir canlı aşının uygulanmasından kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktif aşılardan uygulanabilir ancak

bu aşıllara yanıt azalabilir.

Üreme sistemi: Epirubisin genotoksisiteye neden olabilir. Epirubisin uygulanan hem kadınlar hem de erkekler uygun kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır. Tedavi tamamlandıktan sonra çocuk sahibi olmak isteyen hastalara uygunsu ve mevcutsa genetik danışmanlık hizmeti alması önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6.).

Diğer uygulama yolları için ek uyarılar ve önlemler

Epirubisinin intravezikal yolla uygulanması kimyasal sistit semptomlarına (dizüri, poliüri, noktüri, strangüri, hematüri, mesane rahatsızlığı, mesane duvarında nekroz gibi) ve mesane daralmasına neden olabilir. Kateterizasyon problemleri için özel dikkat gerekir (örneğin; masif intravezikal tümörlerden dolayı üretral obstrüksiyon).

Epirubisinin intraarteriyel yolla uygulanması (primer hepatosellüler karsinom veya karaciğer metastazları için lokalize veya bölgesel tedavilerde transkateter arteriyel embolizasyon), gastroduodenal ülserleri (olasılıkla ilaçların gastrik artere reflüsü nedeniyle) ve ilaç kaynaklı sklerozan kolanjite bağlı olarak safra kanallarının daralmasını içeren lokalize veya bölgesel olaylara (nitelik olarak epirubisinin intravenöz yolla uygulanmasından sonra gözlenene benzeyen sistemik toksisiteye ek olarak) neden olabilir. Bu uygulama yolu perfüze dokuda geniş çaplı nekroza neden olabilir.

Epirubisin, uygulamadan sonra 1 -2 gün idrara kırmızı renk verebilir.

Bu tıbbi ürün her flakonda (10 ml'lik dozunda) 35,4 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Epirubisin temelde diğer sitotoksik ilaçlarla kombinasyonda kullanılır. Özellikle kemik iliği/hematolojik ve gastrointestinal etkiler açısından aditif toksisite meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.4.). Diğer potansiyel kardiyotoksik ilaçlarla kombinasyon kemoterapisinde ve ayrıca diğer kardiyookaktif bileşiklerin (örn, kalsiyum kanal blokörleri) eşzamanlı kullanımında epirubisin kullanımı tedavi boyunca kardiyak fonksiyonun izlenmesini gerektirir.

Epirubisin yoğun şekilde karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Eşzamanlı tedaviler nedeniyle karaciğer fonksiyonunda oluşan değişiklikler epirubisinin metabolizmasını, farmakokinetiğini, terapötik etkililiğini ve/veya toksisitesini etkileyebilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Epirubisin dahil antrasiklinler, hastanın kardiyak fonksiyonu yakından izlenmiyorsa diğer kardiyotoksik ajanlarla kombinasyonda kullanılmamalıdır. Özellikle trastuzumab gibi uzun yarı ömürlü olanlar olmak üzere diğer kardiyotoksik ajanlarla tedavi kesildikten sonra antrasiklin almakta olan hastalarda ayrıca kardiyotoksisite gelişme riski artabilir. Trastuzumab yarı ömrü yaklaşık 28-38 gündür ve 27 haftaya kadar dolaşımda kalabilir. Bu nedenle mümkün olduğunca, doktorlar trastuzumabın kesilmesinden sonra 27 haftaya kadar antrasiklin esaslı tedaviden kaçınmalıdır. Antrasiklinler bu süreden önce kullanılırsa kardiyak fonksiyonun dikkatli şekilde izlenmesi önerilir.

Bu ilaç alınırken eşzamanlı olarak canlı aşılardan kullanılmamalıdır. Ölü veya inaktif aşılardan uygulanabilir ancak bu aşılara yanıt azalabilir.

Simetidin, epirubisin EAA değerini %50 artırmıştır ve epirubisin ile tedavi sırasında kesilmelidir.

Taksan antrasiklinlerin p-glikoprotein aracılı biliyer klirensini düşürmektedir. Paklitaksel epirubisinden önce verildiğinde, değişmemiş epirubisin ve metabolitlerinin, özellikle de epirubisinolün plazma konsantrasyonlarını artırır, ancak epirubisinol toksik veya aktif değildir. Bu etkileşimler, özellikle önce paklitaksel verilir ardından antrasiklinler uygulandığında ortaya çıkar. O nedenle antrasiklin ve taksan içeren tedavi şemalarında önce antrasiklin ve ardından taksan verilmelidir. Epirubisin taksandan önce uygulandığında, farmakokinetiği paklitaksel veya dosetaksel ile birlikte uygulanmasından etkilenmemiştir. İlaç etkileşimine bağlı istenmeyen etkilerin insidansını düşük tutmak üzere paklitaksel uygulamasının, epirubisin verilmesinden en az 24 saat sonra yapılması düşünülebilir.

Deksverapamil, epirubisinin farmakokinetiğini değiştirebilir ve olasılıkla kemik iliğini baskılayıcı etkilerini artırabilir.

Yapılan bir çalışmada dosetakselin, epirubisinden hemen sonra alımında epirubisin metabolitlerinin plazma konsantrasyonunu artırabileceği bulunmuştur.

İnterferon $\alpha 2b$ ile birlikte uygulanması epirubisinin terminal eliminasyon yarı ömrünün ve toplam klirensinin düşmesine sebep olabilir.

Kinin epirubisinin kandan dokulara başlangıç dağılımını hızlandırabilir ve kırmızı kan hücrelerindeki oranını etkileyebilir.

Kemik iliğini etkileyen ilaçlarla (örneğin; sitotoksik ajanlar, sülfonamid, kloramfenikol, difenilhidantoin, amidopirin ve türevleri, antiretroviral ajanlar) uygulanan bir (ön) tedavide belirgin hematopoez bozukluğu gelişme olasılığı unutulmamalıdır.

Antrasiklin ve deksrazoksan kombinasyon tedavisi gören hastalarda miyelosüpresyonda artış meydana gelebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Epirubisin genotoksik etkilere sahiptir ve insan spermatozoasında kromozomal hasara neden

olabilir. Bu nedenle epirubisinle tedavi edilen erkek hastalara tedavi süresince ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar baba olmaması ve epirubisinle tedaviye bağlı olası infertilite sebebiyle önceden spermlerin korunması konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Kadınlar epirubisin tedavisi sırasında hamile kalmamalıdır.

Kadın ve erkekler tedavi süresi boyunca etkili bir kontraseptif yöntem kullanmalıdır.

Epirubisin premenopozal kadınlarda amenore veya prematüre menopoza neden olabilir.

Gebelik dönemi

Epirubisinin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Hayvanlardaki deneysel veriler gebe kadınlara uygulandığında epirubisinin fetal hasara neden olabileceğini düşündürmektedir. Epirubisin gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa, hasta, fetusa yönelik potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebe kadınlarda yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Epirubisin ancak potansiyel yararların fetüs için potansiyel riskten daha fazla olması durumunda gebelerde kullanılabilir

Laktasyon dönemi

Epirubisinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Fakat diğer antrasiklinleri içeren bir çok ilaç, anne sütüne geçmektedir. Potansiyel ciddi yan etkilerinden dolayı tedavi süresince ve öncesinde emzirme durdurulmalıdır.

Laktasyon döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). Deneysel veriler epirubisinin fetüse zarar verebileceğini ortaya koymuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Epirubisinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Epirubisin akut mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir, buna dayanarak araç ve makine kullanma yeteneği geçici olarak kısıtlanabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/100$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/100$)	Çok seyrek ($< 1/10.000$)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
-----------------------------------	--------------------------------------	--	--	--	---------------------------------------	--

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon, Konjuktivit		Sepsis*, Pnömoni*			
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)			Akut miyeloid lösemi Akut lenfositik lösemi			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi, Lökopeni, Nötropeni, Trombositopeni, Febril nötropeni					
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyonlar*		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştahta azalma Dehidrasyon*		Hiperürisemi*		
Göz hastalıkları	Keratit					
Kardiyak hastalıklar		Ventriküler taşikardi, Bradikardi, AV blok, Dal bloğu, Konjestif kalp yetmezliği				
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması, Flebit*	Hemoraji* Kızarıklık*	Emboli, Arteriyel emboli*, Tromboflebit*			Şok*
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar			Pulmoner emboli*			
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, Kusma, Stomatit, Mukozal enflamasyon, Diyare	Gastrointestinal ağrı, erozyon ve ülser*	Gastrointestinal hemoraji*			Karın ağrısı, Ağız mukozası pigmentasyonu*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi, Cilt toksisitesi	Kaşıntı, kızarıklık, Tırnak pigmentasyonu, Cilt bozuklukları, Cilt pigmentasyonu	Ürtiker*, Eritem*			Fotosensitivite reaksiyonları*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Kromatüri*†					
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore					
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Halsizlik, Yüksek ateş*	Titreme*	Asteni			
Araştırmalar	Anormal transaminaz	Azalmış fraksiyonel ejeksiyon				
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Kimyasal sistit*§					Recall fenomenon* Δ

* Pazarlama sonrası ADR bildirimleri

† Uygulamadan sonra 1-2 gün boyunca idrarın kırmızı renklenmesi

§ İntravezikal uygulamayı takiben

Δ Işın tedavisi uygulanmış ciltte aşırı duyarlılık (radyasyon recall reaksiyonu)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Epirubisin ile akut doz aşımı şiddetli miyelosüpresyona (10 - 14 gün içerisinde meydana gelen, temelde lökopeni ve trombositopeni), gastrointestinal toksik etkilere (temelde mukozit) ve akut kardiyak komplikasyonlara (24 saat içerisinde) neden olabilir. Antrasiklinlerle tedavi tamamlandıktan sonra birkaç ay ila birkaç yıl sonra gizli kalp yetmezliği gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.). Hastalar dikkatlice izlenmelidir. Kalp yetmezliği belirtileri görülürse hastalar klasik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

Tedavi:

Semptomatiktir. Epirubisin diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan, antrasiklinler ve benzerleri

ATC kodu: L01DB03

Epirubisin antrasiklinler grubundan sitotoksik etkili bir antibiyotiktir.

Epirubisinin etki mekanizması DNA'ya bağlanabilme özelliği ile ilişkilendirilmektedir. Hücre kültürü çalışmaları, epirubisinin hücreye hızla penetre olduğunu, nükleusta lokalize olduğunu, nükleik asit sentezini ve mitozu inhibe ettiğini göstermiştir.

Epirubisinin, L1210 ve P388 lösemileri ve SA180 sarkomalar (solid ve assitik), B16 melanoma, meme karsinomu, Lewis akciğer karsinomu ve 38 kolon karsinomu dahil olmak üzere, deneysel olarak oluşturulan geniş spektrumlu tümörlere karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Epirubisinin, timüsü çıkarılmış tüysüz farelerde transplantasyonu yapılan insan tümörlerine (melanoma, meme, akciğer, prostat ve over karsinomları) karşı da aktif olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Epirubisin HCl turuncu-kırmızı renkli tozudur. Suda ve metanolde çözünür, susuz etanolde az çözünür, asetonda çözünmez.

Emilim:

İntravenöz uygulandığında, uygulama yolu nedeniyle veri yoktur.

Mesane in situ kanserli hastalar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalarda intravezikal instilasyondan sonra plazma epirubisin seviyeleri genel anlamda düşmüştür (< 10 ng/ml). Bu da anlamlı sistemik emilim olarak kabul edilmez. Mesane mukoza lezyonlu hastalarda (kist, tümör, operasyon gibi) yüksek bir emilim hızı beklenir.

Dağılım:

Epirubisin intravenöz uygulandıktan sonra dokulara dağılımı hızlı ve yaygındır. Proteinlere bağlanma: Epirubisin % 77 oranında proteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon:

Epirubisin, karaciğerde kapsamlı olarak epirubisinole (13-OH-epirubisin), epirubisin ile epirubisinolün glukuronidlerine metabolize edilir.

Epirubisinin göreceli olarak daha hızlı eliminasyonunun ve azalmış toksisitesinin temelini oluşturabilecek şekilde 4'-O-glukuronidasyonu, epirubisini doksorubisinden farklılaştırır. Bununla tutarlı biçimde, epirubisinin ana metaboliti olan 13-OH türevinin (epirubisinol) plazma seviyeleri, değişmeden atılan ilaç olan epirubisinin plazma seviyelerinden daha düşük olsa da neredeyse tümüyle onlara paraleldir.

Eliminasyon:

Epirubisinin büyük bir dağılım hacmi (32-46 L/kg) vardır. Plazma klirens değerleri 40-75 L/dak aralığındadır. Karaciğer işlev bozukluğunda plazma klirensi azalır.

Epirubisin esas olarak karaciğerden elimine olur. Yüksek plazma klirens değerleri (0.9 l/dak) yavaş eliminasyonun geniş doku dağılımına bağlı olduğunu göstermektedir. Uygulanan

epirubisin dozunun %35 kadarı, 72 saat içinde epuribisin ve metabolitleri olarak safra ile atılır. Epirubisin ile uygulanan dozun yaklaşık %9-10' u 48 saat içinde idrarla atılır.

Yüzeyel mesane tümörlerinin intravezikal epirubisin uygulamasında epirubisinin tümör dokusu emilim miktarı sağlıklı doku emiliminden 2-10 kat fazladır. İlaç kan beyin bariyerini geçemez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Hepatik ve renal fonksiyonları normal olan hastalarda, ilacın 60-150 mg/m² doz aralığında intravenöz enjeksiyonundan sonraki plazma seviyeleri; çok hızlı bir birinci faz ve yaklaşık 40 saatlik bir ortalama yarı ömre sahip yavaş bir terminal faz ile üç-üslü azalan deseni takip eder. Bu dozlar, hem plazma klirens değerleri hem de metabolik yolak açısından farmakokinetik doğrusallık sınırları içinde kalmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Epirubisinin tekrarlayan dozlarının izlenmesinde sıçan, tavşan ve köpeklerde, hemolenfopoetik sistem, GI kanal, böbrek, karaciğer ve üreme organları hedef organlardır. Epirubisin tavşan, sıçan ve köpeklerde aynı zamanda kardiyotoksiktir.

Epirubisin, diğer antrasiklinler gibi, sıçanlarda genotoksik, embriyotoksik ve karsinojeniktir.

Sıçan ve tavşanlarda malformasyonlar görülmemiştir fakat diğer antrasiklinler ve sitotoksik ilaçlar gibi epirubisin de potansiyel teratojenik olarak dikkate alınmalıdır.

Sıçan ve farelerde yapılan bir lokal tolerans çalışmasında, epirubisinin damar dışına sızması durumunda doku nekrozuna yol açtığı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

Azot

6.2. Geçimsizlikler

Sodyum bikarbonat içeren alkali pH'daki herhangi bir çözelti ilacın hidrolizi ile sonuçlanabileceğinden, uzun süre temastan kaçınılmalıdır.

EPİRİTU, belirli oranlarda karıştırıldığında kimyasal geçimsizlikten dolayı çökelmeye yol açabileceğinden heparin ile karıştırılmamalıdır.

Epirubisin enjeksiyon veya dilüe çözeltileri diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Epirubisin başka sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir; ancak doğrudan karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında (buzdolabında), ışıktan korunarak ve dondurulmadan saklanmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan ilaç hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa saklama zamanı ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır. % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ve % 5 glukoz çözeltisi ile son konsantrasyon 0,1 mg/mL olacak şekilde seyreltme yapıldığında 2-8°C'de 24 saat; 15-25°C'de ise aydınlık ve karanlık ortamda saklanması koşuluyla 6 saat boyunca kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan stabildir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 20 mm teflon kaplı gri kauçuk tıpa üzerine, 20 mm alüminyum flip off kırmızı kapak ile kapatılmış, 10 R şeffaf cam flakon, 1 adet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnfüzyon çözeltisi eğitilmiş kişiler tarafından, aseptik koşullar altında hazırlanmalıdır. İlaç hazırlama işlemi için belirlenmiş bir aseptik alanda yapılmalıdır.

Epirubisin uygulayacak kişi yeterli koruyuculukta tek kullanımlık eldiven, gözlük, elbise ve maske giymeli, havalandırılmalı belirlenmiş çalışma alanında çalışmalıdır. Çalışma alanı, tek kullanımlık, emme gücü olan, plastik kaplamalı kağıt örtü ile örtülmüş olmalıdır. Eldivenler dahil hazırlanması ve temizliği için kullanılan tüm nesnelere, yüksek sıcaklıklı yanma için olan çöp kutularında imha edilmelidir.

Tıbbi ürünün göz ile kazara temasından kaçınılacak önlemler alınmalıdır. Göz ile temas halinde derhal en az 15 dakika bol su ile ya da %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile yıkanmalıdır. Deri ile temas halinde etkilenen bölge derhal bol su ve sabun ya da sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanmalıdır. Ancak deri fırça kullanılarak aşındırılmamalıdır. Eldivenler çıkarıldıktan sonra eller her zaman yıkanmalıdır.

Etrafa dökülme veya sızma durumunda dilüe sodyum hipoklorit çözeltisi (%1 hazır klorid) ile tercihen ıslatılıp ve sonra su ile temizlenmelidir.

Hamile personel sitotoksik ilaç hazırlamamalıdır.

Epirubisin çözeltisi koruyucu madde içermemektedir. Tek kullanımlıktır. Flakon içeriğinde kullanılmayan kısım derhal atılmalıdır. Sadece taze hazırlanmış çözeltiler kullanılmalıdır.

Sitotoksik medikal ürünlerin kullanımı sırasında materyallerin atılmasına yeterince dikkat ve önem verilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Koşuyolu Cad. No: 34

34718 Kadıköy/İSTANBUL

Tel: (0216) 544 90 00

Faks: (0216) 545 59 92

E-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI

2019/589

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ