

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİRİTU® 20 mg/10 ml IV/intravezikal infüzyonluk çözelti hazırlamak için 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
- Transüretral rezeksiyondan sonra yüzeysel mesane karsinomunda nükslerin önlenmesinde

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

İlacın, iğnenin damara iyi yerleştirildiğini ve damar yolu açıklığını kontrol ettikten sonra, SF içinde IV infüzyon yoluyla verilmesi önerilir. Bu yöntem, ilacın ekstrevasiyon riskini en aza indirir ve ilacın uygulanmasından sonra damar, salinle yıkanır. EPİRİTU'nun enjeksiyon sırasında damardan dışarı sızması ciddi doku lezyonlarına, hatta nekroza neden olabilir. Venöz skleroz, küçük damarlara enjeksiyondan veya aynı damara tekrarlanan enjeksiyonlardan kaynaklanabilir.

Konvansiyonel dozlar:

EPİRİTU tek ajan olarak kullanıldığında yetişkinlerde önerilen doz 60-90 mg/m² vücut alanıdır; ilaç IV olarak 3-5 dakikada enjekte edilmelidir. 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.

İlaç, diğer antitümör ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, dozların yeterince düşürülmesi gerekir. Epirubisinin ana eliminasyon yolu hepatobiliyer sistem olduğundan, genel toksisite artışını önlemek için karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Orta derecede karaciğer yetmezliği (bilirubin: 1.4 - 3 mg/100 ml) dozun %50 azaltılmasını gerektirirken, şiddetli karaciğer yetmezliği (bilirubin > 3 mg/100 ml) için %75 doz azaltılması gerekir. Renal yolla atılımı sınırlı olduğu için orta derecede böbrek yetmezliğinde doz azaltımı gerektirmiyor gibi görünmektedir.

İntravezikal 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.

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.

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

Epiribusinun 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.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Epirubisine veya içeriğindeki diğer yardımcı maddelere (bkz. Bölüm 6.1) ve/veya diğer antrasiklinler ve antrasendionlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Laktasyon döneminde

İntravenöz kullanım:

- Kalıcı miyelosupresyonu 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 ve antrasenedionların maksimum kümülatif dozlarıyla önceden tedavi edilen hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4.)
- Şiddetli miyokardiyal yetmezlik
- Akut sistemik enfeksiyonu olan hastalarda
- Stabil olmayan angina pektoris 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

Genel

Epirubisin, sadece sitotoksik 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.

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 bağlı erken kardiyotoksisite temelde sinüzal taşikardi ve/veya spesifik olmayan ST-T dalgası değişiklikleri gibi normalden sapan elektrokardiyogram (EKG) bulgularını içermektedir. Prematüre ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler taşikardi ve bradikardiyi içeren taşiaritmilerin yanında atrioventriküler 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

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, bağlı 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. Kardiyak fonksiyonun tekrarlanan

değerlendirilmesi (SVEF'nin değerlendirilmesi) için uygun kantitatif yöntem, çok kapılı radyonüklid anjiyografiyi (MUGA) veya ekokardiyografiyi (ECHO) içerir. Özellikle yüksek kardiyotoksisite risk faktörleri olan hastalarda, başlangıçta EKG ve MUGA taraması veya ECHO ile bir kardiyak değerlendirme yapılması önerilir. Özellikle daha yüksek, kümülatif antrasiklin dozlarında, SVEF'nin tekrarlanan MUGA veya ECHO tespitleri yapılmalıdır. Değerlendirme için kullanılan teknik, takip süresince tutarlı biçimde devam ettirilmelidir.

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

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

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

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 kontraktiliteyi 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 Derneği [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.

Trastuzumabın bildirilen yarı ömrü değişkendir ve 7 aya kadar dolaşımda kalabilir. Bu nedenle hekimler, mümkün olduğunda trastuzumab'ı durdurduktan sonra 7 aya kadar antrasiklin bazlı tedaviden kaçınmalıdır. Bu mümkün değilse, hastanın kalp fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

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.

Fetüsün Epirubisin'e maruz kalmasının ardından fetal ölüm de dahil olmak üzere fetüs/neonatal kardiyotoksik olayların sporadik raporları vardır (bkz. bölüm 4.6).

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: 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. Hiperürisemiye 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 aşılarda uygulanması ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.5.). Epirubisin verilen hastalarda bir canlı aşının uygulanmasından kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktif aşılarda uygulanabilir ancak bu aşılara 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 uygunsa 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.

Etkisi bilinen yardımcı madde

Bu tıbbi ürün ayrıca sodyum içeren solüsyonlarla uygulanmak üzere de hazırlanabilir (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 6.6) ve bu, hastaya uygulanacak tüm kaynaklardan elde edilen toplam sodyumla ilişkili olarak dikkate alınmalıdır.

Yardımcı madde bilgisi

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 kardiyookatif 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 kardiyotoksikite gelişme riski artabilir. Trastuzumabın bildirilen yarı ömrü değişkendir ve 7 aya kadar dolaşımda kalabilir. Bu nedenle hekimler, mümkün olduğunda trastuzumab'ı durdurduktan sonra 7 aya kadar antrasiklin bazlı tedaviden kaçınılmalıdır. Bu mümkün değilse, hastanın kalp fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

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

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

Paklitaksel epirubisinden önce verildiğinde, değişmemiş epirubisin ve metabolitlerinin, özellikle de epirubisinolün plazma konsantrasyonlarını artırır, ancak epirubisinol toksik veya aktif değildir. 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 arttırabilir.

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

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

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

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.

Geriatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

EPİRİTU® 20 mg/10 ml IV/intravezikal infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre'nin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

EPİRİTU® 20 mg/10 ml IV/intravezikal infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre'nin gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınmaları ve tedavi sırasında ve son dozdan en az 6.5 ay sonra etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Epirubisin tedavisi gören erkeklere, tedavi sırasında ve son dozdan en az 3,5 ay sonra etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Epirubisinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Gebe kadınlarda yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır.

Hayvanlardaki deneysel veriler gebe kadınlara uygulandığında epirubisinin fetal hasara neden olabileceğini düşündürmektedir. Fetal ve/veya neonatal geçici ventriküler hipokinezi, kardiyak enzimlerde geçici yükselme ve 2. ve/veya 3. trimesterlerde epirubisine in utero maruz kalmanın ardından antrasiklin kaynaklı kardiyotoksiteden şüphelenilen fetal ölümle ilgili sporadik raporlar olmuştur (bkz. bölüm 4.4). Fetus ve/veya yenidoğanı kardiyotoksiste açısından izleyin ve topluluk bakım standartlarına uygun testler yapılmalıdır.

Epirubisin ancak potansiyel yararların fetus 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 emziren kadınlara epirubisin tedavisi sırasında ve son dozdan en az 7 gün sonra emzirmemeleri tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Epirubisin, insan spermatozoasında kromozomal hasara neden olabilir. Epirubisin tedavisi gören erkekler, tedavinin neden olduğu geri dönüşümsüz kısırlık olasılığı nedeniyle sperm koruma konusunda tavsiye almalıdır.

Epirubisin premenopozal kadınlarda amenore veya prematüre menopoza neden olabilir

Hayvan çalışmalarına göre, erkek ve dişi doğurganlığı tehlikeye girebilir (bkz. bölüm 5.3).

Tedaviden önce kadın ve erkeklerle doğurganlığın korunmasının tartışılması önerilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Epirubisinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

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, Konjunktivit		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	Bulantı,	Gastrointestinal	Gastrointestinal			Karın ağrısı,

hastalıklar	Kusma, Stomatit, Mukozal enflamasyon, Diyare	ağrı, erozyon ve ülser*	hemoraji*			Ağız mukozası pigmentasyon u*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi, Cilt toksisitesi	Kaşıntı, kızarıklık, Tırnak pigmentasyonu, Cilt bozuklukları, Cilt pigmentasyonu	Ürtiker*, Eritem*			Fotosensitivi te 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 phenomenon* 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 mielosüpresyona (10 - 14 gün içerisinde meydana gelen, temelde lökopeni ve trombositopeni), gastrointestinal toksik etkilere (temelde mukozit) ve akut kardiyak komplikasyonlara 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: Antrasiklinler ve benzerleri

ATC kodu: L01DB03

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

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-üstel bir azalma modelini takip eder. Bu dozlar, hem plazma klirens değerleri hem de metabolik yolak açısından farmakokinetik doğrusallık sınırları içinde kalmaktadır. Tanımlanan ana metabolitler, epirubisinol (13-OH-epirubisin) ve epirubisin ve epirubisinolün glukuronidleridir.

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.

Epirubisin esas olarak karaciğerden elimine olur. Yüksek plazma klirens değerleri (0.9 l/dak) yavaş eliminasyonun geniş doku dağılımına bağlı olduğunu göstermektedir. Epirubisin ile uygulanan dozun yaklaşık %9-10' u 48 saat içinde idrarla atılır.

Biliyer atılım ana eliminasyon yolunu temsil eder, uygulanan dozun yaklaşık %40'ı 72 saat içinde safrada geri kazanılır.

İlaç kan beyin bariyerini geçemez.

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, diğer antrasiklinler gibi, sıçanlarda genotoksik ve karsinojeniktir.

Epirubisin, hayvan çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları için toksiktir. Erkek sıçanlarda epirubisin uygulaması, testislerin ve/veya epididymidlerin boyutunda/ağırlığında azalmalara ve spermatogenezde azalmaya neden olmuştur. Dişilerde epirubisin, sıçanlarda yumurtalıklarda ve rahimde büyük değişikliklere ve sıçanlarda ve köpeklerde uterus atrofisine neden olmuştur.

Epirubisin, hamile sıçanlarda organogenez döneminde uygulandığında embriyotoksik ve teratojeniktir ve visseral anormallik insidansında artış gözlemlenmiştir. Tavşanlarda herhangi bir malformasyon gözlenmedi, ancak diğer antrasiklinler ve sitotoksik ilaçlar gibi, epirubisin de potansiyel olarak teratojenik kabul edilmelidir. 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 grlmştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Hidroklorik asit (pH ayarısı için) Enjeksiyonluk su

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 geimsizlikten dolayı çökelmeye yol açabileceğinden heparin ile karıştırılmamalıdır.

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

6.3. Raf mr

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Enjeksiyon veya infüzyon için solüsyonun soğutulmuş koşullarda saklanması, jelleşmiş bir ürünün oluşmasına neden olabilir. Bu jelleşmiş ürün, kontrollü oda sıcaklığında (15 - 25°C) 2 ila maksimum 4 saat dengelendikten sonra hafif viskoz ila mobil solüsyona geri dönecektir. Enjeksiyon veya infüzyon solüsyonu, buzdolabından çıkarıldıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Enjeksiyonluk çözeltinin seyreltilmesinden sonra saklama koşulu :

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 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

İntravenöz uygulama. Epirubisin, serbestçe akan intravenöz infüzyon (%0,9 sodyum klorür) tüpüne uygulanmalıdır. Tromboz veya perivenöz ekstremitasyon riskini en aza indirmek için, olağan infüzyon süreleri, dozaja ve infüzyon solüsyonunun hacmine bağlı olarak 3 ila 20 dakika arasında değişir. İğne aspirasyonunda yeterli kan dönüşü olsa bile ekstremitasyon riski nedeniyle doğrudan itmeli enjeksiyon önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Kullanılmamış solüsyonu atılmalıdır.

İntravezikal uygulama. Epirubisin bir kateter kullanılarak damlatılmalı ve 1 saat intravezikal olarak tutulmalıdır. Damlatma sırasında, pelvisin vezikal mukozasının solüsyonla en geniş teması almasını sağlamak için hasta döndürülmelidir. İdrarla aşırı seyreltmeyi önlemek için hastaya damlatma işleminden önceki 12 saat içinde herhangi bir sıvı içmemesi talimatı verilmelidir. İnstitasyonun sonunda hastaya idrar yapması talimatı verilmelidir.

Koruyucu tedbirler: Bu maddenin toksik yapısından dolayı aşağıdaki koruyucu tavsiyeler verilmiştir:

Personel, sulandırma ve kullanım için iyi teknik konusunda eğitilmelidir.

- Hamile personel bu ilaçla çalışmaktan men edilmelidir.
- Epirubisin ile çalışan personel koruyucu giysiler giymelidir: gözlük, önlük ve tek kullanımlık eldivenler ve maskeler.
- Sulandırma için belirlenmiş bir alan tanımlanmalıdır (tercihen bir laminar akış sistemi altında); çalışma yüzeyi tek kullanımlık, arkası plastik, emici kağıt ile korunmalıdır.
- Eldivenler dahil, sulandırma, uygulama veya temizleme için kullanılan tüm öğeler, yüksek sıcaklıkta yakma için yüksek riskli, atık imha torbalarına yerleştirilmelidir. Dökülme veya sızıntı seyreltik sodyum hipoklorit (%1 mevcut klor) solüsyonu ile tercihen suda bekletilerek ve ardından su ile tedavi edilmelidir.
- Tüm temizlik malzemeleri daha önce belirtildiği gibi atılmalıdır.
- Cilde temas etmesi halinde etkilenen bölgeyi sabun ve su veya sodyum bikarbonat solüsyonu ile iyice yıkanmalıdır. Ancak sert bir fırça kullanarak cildi aşındırmamalıdır. Göz(ler)e ile temas halinde, etkilenen göz(ler)in göz kapağını geri tutun ve en az 15 dakika boyunca bol miktarda su ile

yıkayın. Daha sonra bir doktor tarafından tıbbi değerlendirme istenmelidir.

- Eldivenleri çıkardıktan sonra daima eller yıkanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. ve Tic. A.ř.
Gebze OSB2 Mah. 1700.Sok
No:1703/2 ayırova/Kocaeli
Tel: 0 850 250 66 56
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’N YENİLENME TARİHİ