KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RUBENS 50 mg/25 ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 50 mg epirubisin HCl içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür	225 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz kullanım için enjeksiyonluk çözelti ve infüzyon için konsantre çözelti
Kırmızı renkli 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 intravesikal uygulandığında, aşağıdaki tedavilerde yararlı olduğu gösterilmiştir:

- İn-situ karsinoma
- Mesanenin papiller transisyonel hücreli karsinomu
- Transüretral rezeksiyondan sonra yüzeyel 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/m^2'dir ve intravenöz olarak enjekte edilmelidir. Hastanın hematolojik durumu ve kemik iliği işlevine bağlı olarak doz 21 günlük aralıklarla tekrarlanmalıdır.
Eğer toksisite belirtileri ağır nötropeni/nötropenik ateş ve trombositopeniyi içeriyorsa (21.güne kadar süren), doz değişimi veya sonraki dozun ertelenmesi gerekebilir.

Yüksek dozlar:
Yüksek doz akciğer kanserinin tedavisi için tek ajan olarak epirubisin aşağıdaki tedavi rejimlerine göre uygulanmalıdır:

- Küçük hücreli akciğer kanseri (önceden tedavi edilmemiş): 3 haftada bir, 1.gün 120 mg/m^2.

Yüksek doz tedavi için, epirubisin 3-5 dakikalık bir sürede intravenöz bolus şeklinde veya 30 dakika boyunca infüzyon şeklinde verilebilir.

Meme kanseri:
Pozitif lenf nodüllü, erken dönem meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde, epirubisinin intravenöz dozları 100 mg/m^2 (1.günde tek doz olarak) ile 120 mg/m^2 aralığında (1. ve 8. günlerde bölünmüş iki doz halinde), 3-4 haftada bir, intravenöz siklofosfamit ve 5-fluorourasil ve oral tamoksifen ile kombinasyonları şeklinde önerilir.

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 (konvensiyonel tedavide 60-75 mg/m^2 ve yüksek doz tedavide 105-120 mg/m^2) tavsiye edilmektedir. Total doz her kürde birbirini izleyen 2-3 güne bölünebilir.

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

Kanser endikasyonları	**Epirubisin dozları (mg/m^2)**	
	Monoterapi	**Kombinasyon tedavisi**
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	

Dozlar genellikle 21 gün aralıklarla 1. gün veya ilk 3 gün verilir.

Kombinasyon tedavisi:
Epirubisin diğer sitotoksik ajanlarla kombine kullanıldığı takdirde dozlar tabloya göre azaltılmalıdır. Dozların yaygın kullanımı tabloda gösterildiği gibidir.

İntravesikal uygulama:
Epirubisin yüzeyel mesane kanseri ve in situ karsinoma tedavisinde intravesikal 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 yüzeyel tümörlerin transüretral rezeksiyondan sonra nüksleri önlemek için proflaktik olarak intravesikal yolla başarılı bir şekilde kullanılmıştır.
Yüzeyel 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 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 kez aynı dozda instilasyon şeklindedir.

Mesane instilasyon çözeltisi için seyreltme tablosu:

Epirubisin dozu	2 mg/ml epirubisin enjeksiyonunun hacmi	Enjeksiyonluk su veya % 0.9 fizyolojik serumun seyreltici hacmi	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

Çözelti 1-2 saat süreyle intravesikal 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 İNTRAVESİKAL KULLANIMLAR İÇİNDİR.

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

İntravenöz uygulamada damar dışına sızmamasına dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer damar dışına sızma meydana gelirse, uygulama derhal durdurulmalı ve bir başka venden uygulamaya geçilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:
Orta derece renal bozuklukta, bu yolla sınırlı miktar epirubisin atılımından dolayı doz azaltılması gerekmez. Fakat serum kreatinini > 5 mg/dl olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği:
Epirubisinin major eliminasyon yolu hepatobiliyer sistemdir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozlar aşağıdaki serum bilirubin düzeyleri baz alınarak azaltılmalıdır:

Serum Bilirubin	Doz azaltılması
24-51 µmol/l	% 50
> 51 µmol/l	% 75

Pediyatrik popülasyon:
Epirubisinin pediyatrik hastalarda güvenilirliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik hastalarda özel doz önerileri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Epirubisine veya içeriğindeki diğer yardımcı maddelere ve/veya diğer antrasiklinler ve antrasenedionlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Öncesinde diğer antineoplastik ajanlar veya radyoterapi ile tedavi nedeniyle miyelosüpresyon gelişmiş hastalarda
- Doksorubisin veya daunorobisin gibi diğer antrasiklinlerin maksimum kümülatif dozları ile tedavi edilen hastalarda
- Mevcut veya önceden bir kardiyak rahatsızlık öyküsü olan hastalarda (4. derece musküler kalp yetmezliği, akut kalp krizi ve 3. ve 4. derece musküler kalp yetmezliğine sebep olan önceden yaşanmış kalp krizi, akut inflamatuvar kalp rahatsızlıkları, ciddi hemodinamik sonuçları olan aritmi)
- Akut sistemik enfeksiyonlu hastalarda
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- Laktasyon döneminde (bkz. Bölüm 4.6)

İntravesikal uygulamada epirubisin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İdrar yolu enfeksiyonları
- Mesane duvarına penetre olmuş invaziv tümörler
- Kateterizasyon problemleri
- Vesikal inflamasyon
- Rezidüel idrarın yüksek hacimde olması
- Daralmış mesane

4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

Epirubisin, sadece kemoterapötik ajanlarla tedavi deneyimi olan doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır. Özellikle yüksek doz epirubisin tedavisini takiben tedavi ve miyelosupresyona bağlı gelişebilecek olası komplikasyonların yönetilmesi için tanı ve tedavi olanaklarının mevcut olması gerekir.

Epirubisinin enjeksiyon sırasında damar dışına sızması ciddi doku lezyonları ve nekroza yol açabilir. Küçük damarlara enjeksiyon veya aynı damara tekrarlayan enjeksiyonlar venöz skleroz ile sonuçlanabilir.

Epirubisinle tedavi başlangıcında, çeşitli laboratuvar parametrelerinin ve kalp fonksiyonlarının dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekir.

Her tedavi siklusundan önce ve tedavi siklusu süresince, kırmızı ve beyaz kan hücreleri, nötrofil ve trombosit sayıları dikkatle ölçülmelidir. Lökopeni ve nötropeni, konvansiyonel ve yüksek dozlarda genellikle geçicidir, 10. ve 14. günler arasında en alt düzeye ulaşır ve 21. günde normal değerlere geri döner; bunlar yüksek doz şeması ile daha ciddidir. Yüksek doz uygulansa dahi çok az hastada trombositopeni (<100.000 trombosit/mm^3) gelişmektedir.

Hastalar epirubisinle tedaviye başlamadan önce, varsa ciddi stomatit ve mukozit yeterince iyileştirilmelidir.

Epirubisinin maksimum kümülatif dozları hesaplanırken, birlikte kullanılan herhangi bir başka potansiyel kardiyotoksik tedavi de hesaba katılmalıdır. Hem konvansiyonel hem de yüksek dozaj şemasında 900-1000 mg/m^2'lik bir kümülatif dozun aşılması durumunda çok daha fazla dikkat edilmelidir. Bu seviyenin üzerinde irreversibl konjestif kalp yetmezliği riski oldukça artar. Her tedavi siklusundan önce ve sonra EKG alınması önerilmektedir. T dalgasının düzleşmesi veya tersine dönmesi, S-T segmenti depresyonu veya aritmi başlangıcı gibi EKG değişiklikleri genellikle geçici ve reversibldır, tedavinin kesilmesini gerektirecek bir gösterge olarak ele alınması gerekli değildir. 900 mg/m^2'den düşük olan kümülatif dozlarla kardiyotoksisitenin nadiren oluştuğu ispatlanmıştır. Ancak, diğer antrasiklinler için tanımlanan kalp yetmezliği riskini en aza indirmek için, tedavi sırasında kalp fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Kalp yetmezliği durumunda epirubisinle tedavi kesilmelidir.

Antrasiklinlerle oluşan kardiyomiyopati: QRS voltajında inatçı bir düşme, sistolik aralığın (PEP/LVET) normal limitlerin altında uzaması ve ejeksiyon fraksiyonun düşmesi ile ilişkilidir.

Epirubisin tedavisi alan hastaların kardiyak yönden izlenmesi oldukça önemlidir invazif olmayan tekniklerle kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi tavsiye edilebilir. Elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri antrasiklinle indüklenmiş kardiyomiyopatinin göstergesi olabilir, fakat EKG antrasiklin ilişkili kardiyomiyopatinin izlenmesi için hassas veya spesifik bir metod değildir. Tedavi süresince sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) düzenli olarak izlenmesi, fonksiyon bozukluğunun ilk belirtisinde epirubisinin acilen kesilmesiyle ciddi kardiyak hasar riski azaltılabilir. Kardiyak fonksiyonların tekrar değerlendirilmesinde tercih edilen metod, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerlerinin multiple-gated radyonüklid anjiografi (MUGA) veya ekokardiyografi (EKO) ile ölçülmesidir. Özellikle kardiyotoksisite artışında risk faktörleri bulunan hastalarda bir EKG ve MUGA görüntülemesi veya bir ekokardiyografiyle temel kardiyak değerlendirme tavsiye edilir. Özellikle daha yüksek kümülatif antrasiklin dozlarında, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun tekrarlayan EKO veya MUGA ölçümleri yapılmalıdır. Değerlendirme için kullanılan teknik izlemeye uygun olmalıdır. Risk faktörü taşıyan hastalarda, özellikle öncesinde antrasiklin ve antrasenedion kullanımında, kardiyak fonksiyonları sıkı bir şekilde takip edilmelidir.

Kalp yetmezliği, tedavi kesildikten bir kaç hafta sonra bile ortaya çıkabilir ve spesifik tıbbi tedaviye yanıtsız kalabilir. Bu tedavi ile birlikte veya daha önceden mediastinal perikardiyal bölgeye radyoterapi uygulanan veya potansiyel kardiyotoksik ilaçlarla tedavi olmuş hastalarda potansiyel kardiyotoksisite riski artabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer sitotoksik ajanlar gibi epirubisin de, neoplastik hücrelerin hızlı parçalanmasının bir sonucu olarak hiperürisemi oluşturabilir. Kan ürik asit seviyeleri dikkatlice kontrol edilmelidir. Böylece bu olay tanınabilir ve kontrol altına alınabilir. Hidrasyon, idrar alkalizasyonu ve allopurinol ile profilaksi, hiperürisemiyi önleyerek, tümor lizis sendromunun potansiyel komplikasyonlarını minimize edebilir.

Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında serum kreatin seviyesi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir (SGOT, SGPT, alkali fosfataz ve bilirubin) (bkz. Bölüm 4.2).

Epirubisinin intravesikal yolla uygulanması kimyasal sistit semptomlarına (disüri, poliüri, noktüri, strangüri, hematüri, mesane rahatsızlığı, mesane duvarında nekroz gibi) ve mesane daralmasına neden olabilir. Kateterizasyon problemleri için özel dikkat gerekir (örneğin; büyük intravesikal tümörden dolayı üretral tıkanıklık).

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

Epirubisin, her 25 ml'lik dozunda 88.46 mg sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Epirubisinin diğer ilaçlarla karıştırılması tavsiye edilmez. Ancak diğer antikanser ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir.

Epirubisinin; simetidin, deksverapamil, deksrazoksan, dosetaksel, interferon α2b, paklitaksel ve kinin ile ilaç etkileşiminin olduğu gözlenmiştir.

Her 3 haftada 100 mg/m^2 epirubisinden önce günde iki kere 400 mg simetidin verilmesi epirubisin EAA değerlerinde % 50 ve epirubisinolün EAA değerlerinde % 41 artışa neden olmuştur.

Epirubisin tedavi öncesinde yüksek dozlarda deksrazoksan (900 mg/m^2 ve 1200 mg/m^2) uygulanması, epirubisinin sistemik klerensini artırabilir ve EAA da azalma ile sonuçlanabilir.

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

İnterferon α2b ile birlikte uygulanması epirubisinin terminal eliminasyon yarı ömrünün ve toplam klerensinin düşmesine sebep olabilir.

Paklitaksel, epirubisinin ve metabolite olan epirubisinolün farmakokinetiğini etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada paklitakselin epirubisinden önce ve sonra alınması karşılaştırıldığında, epirubisinden önce alınmasının hematolojik olarak çok daha toksik olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışma epirubisinin paklitakselin klerensini azalttığını göstermiştir.

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

Epirubisinin diğer sitotoksik ajanlarla kombine kullanımı miyelotoksisite artışıyla sonuçlanabilir.

Kemik iliğini etkileyen ilaçlarla (örneğin; sitotoksik ajanlar, sulfonamid, kloramfenikol, difenilhidantoin, amidopirin ve türevleri, antiretroviral ajanlar) tedavide belirgin hematopoez rahatsızlığı olasılığı unutulmamalıdır.

Beraberinde kardiyotoksik ajanlarla (5-fluorourasil, siklofosfamit, sisplatin, taksanlar gibi) ya da beraberinde veya öncesinde mediastinal bölgeye radyoterapi almış hastalarda potansiyel kardiyotoksisite riski artabilir.

Epirubisinin kalsiyum kanal blokerleri gibi diğer ilaçlarla beraberinde kullanımı kalp krizine yol açabilir, bundan dolayı kalp fonksiyonları tedavinin başından sonuna kadar izlenmelidir.

Epirubisin başlıca karaciğerde metabolize olur, karaciğerde metabolize olan diğer ilaçlarla birlikte kullanımı epirubisinin metabolizma ve farmakokinetiğini ve bunun sonucunda etkinlik ve/veya toksisitesini etkileyebilir.

Bu ilacın canlı aşılarla kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyona 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. 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 ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar etkili bir kontraseptif yöntem kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:
Epirubisinin gebelik ve/ veya fetus/ yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Kadın ve erkekler epirubisin alımının üreme üzerindeki potansiyel yan etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Çocuk sahibi olma potansiyelindeki kadınlar fetüs üzerindeki potansiyel tehlikesi hakkında tamamen bilgilendirilmelidirler ve epirubisin tedavisi sırasında hamile kalma durumunda olası genetik danışmanlık göz önünde bulundurulmalıdır. Kanser kemoterapisinde epirubisin, hamile kadınlarda veya hamile kalma olasılığı bulunan kadınlarda; anneye potansiyel yararları, fetüstaki olası risklere ağır basmadıkça kullanılmamalıdır.

Epirubisin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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 göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. Epirubisinin insan fertilitesine veya teratojenezise neden olduğuna dair kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte deneysel veriler epirubisinin fetüse zarar verebileceğini ortaya koymuştur. Diğer antikanser ajanlar gibi epirubisin de hayvanlar üzerinde mutajenik ve karsinojenik özellikler göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Olası istenmeyen etkilerine bağlı olarak epirubisin araç ve makine kullanma yeteneğini bozabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Bozulmuş hematopoetik sistem ile ilgili ve gastrointestinal şikayetler en belirgin istenmeyen yan etkilerdir.

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Enfeksiyon
Seyrek: Miyelosupresyon sonucunda, ateş, enfeksiyon, pnömoni, septisemi, septik şok, doku hipoksisi meydana gelebilir ve hatta ölüme bile yol açabilir.

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar
Seyrek: DNA'yı hasara uğratan antineoplastik ajanlarla eş zamanlı olarak epirubisin ile tedavi edilen hastalarda pre-lösemik olsun veya olmasın, sekonder akut miyeloid löseminin gelişmesi nadiren bildirilmiştir. Böyle vakalar kısa (1-3 yıl) latent periyoda sahiptir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Çok yaygın: Miyelosupresyon, granülositopeni, lökositopeni, trombositopeni, nötropeni
Yaygın: Anemi, hemoraji
Epirubisinin yüksek dozları, çeşitli solid tümörleri olan ve önceden tedavi görmemiş çok sayıda hastaya güvenle uygulanmıştır ve hastaların çoğunluğunda görülen reversibl ağır nötropeni dışında (<500 nötrofil/mm^3, <7 gün için), istenmeyen etkiler konvansiyonel dozlarda görülenlerden farklı değildir. Sadece birkaç haftada, yüksek dozlarda ciddi enfeksiyöz komplikasyonlara karşı, hastanede tedavi ve destekleyici tedavi gerekmiştir.

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Yaygın: İntravesikal uygulama sonrası alerjik reaksiyonlar
Yaygın olmayan: Işığa karşı duyarlılık ya da radyoterapi durumlarında hipersensitivite (recall fenomeni)
Seyrek: Anafilaksi (deri döküntüsü, kaşıntı, hiperpreksi ve titremeyi içeren şok ile veya şoksuz anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın: Anoreksi
Seyrek: Hiperürisemi (neoplastik hücrelerin hızlı lizisi sonucu olarak)

Sinir sistemi bozuklukları
Seyrek: Baş dönmesi

Göz bozuklukları
Bilinmiyor: Konjonktivit, keratit

Kardiyak bozuklukları
Yaygın: Kardiyotoksisite (EKG değişiklikleri, taşikardi, aritmi, kardiyomiyopati, ventriküler taşikardi, bradikardi, AV blok, dal bloku), konjestif kalp yetmezliği (dispne, ödem, karaciğer büyümesi, assit, pulmoner ödem, plevral efüzyon, galop ritmi) (bkz. Bölüm 4.4).

Vasküler bozuklukları
Yaygın olmayan: Tromboflebit, flebit
Bilinmiyor: Şok, pulmoner embolizmi içeren rastlantısal tromboembolik olaylar

Gastrointestinal bozuklukları
Çok yaygın: Tedaviye başlandıktan 5-10 gün sonra mukozit görülebilir ve genelde ağrılı erozyon bölgeleri olan stomatite yol açar, özellikle dilin kenarları boyunca ve sublingual mukozada görülür.
Yaygın: Bulantı, kusma, dehidrasyonla sonuçlanan diyare, iştah kaybı ve abdominal ağrı, özofajit ve oral mukozanın hiperpigmentasyonu

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Çok yaygın: Tedavi edilen vakaların % 60-90'ında görülen alopesi (normalde reversibldır), erkeklerde sakal gelişimi eksikliği
Yaygın: Sıcak basması
Yaygın olmayan: Derinin ışığa karşı sensitivitesi, deri ve tırnaklarda pigmentasyon
Seyrek: Ürtiker
Bilinmiyor: Lokal toksisite, deride batma hissi, döküntü, deri değişiklikleri, eritem

Böbrek ve idrar bozuklukları
Çok yaygın: Uygulamadan sonra 1-2 gün idrarda kırmızı renk
Yaygın: İntravesikal uygulama sonrası yanma hissi gibi bölgesel reaksiyonlar, sık idrara çıkma ve bazen hemoraji

Üreme sistemi ve meme bozuklukları
Seyrek: Amenore, azospermi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Damar infüzyonu boyunca kızarma, lokal flebit, fleboskleroz, lokal ağrı ve doku nekrozu (kaza ile paravenöz enjeksiyonu takiben)
Yaygın olmayan: Baş ağrısı
Seyrek: Ateş, üşüme, halsizlik, kırıklık

Araştırmalar
Seyrek: Transaminaz seviyelerinde artış

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Epirubisinin çok yüksek tek dozları 24 saat içinde akut miyokardiyal dejenerasyon ve 10-14 gün içinde ciddi miyelosupresyona sebep olabilir. Bu süre içerisinde hastaya destekleyici tedavi uygulanmalı, kan transfüzyonları ve koruyucu izolasyon (geri döndürme bakımı) gibi tedbirlerden yararlanılmalıdır. Antrasiklinlerle birlikte doz aşımından sonraki 6 aya kadar, gecikmiş bir kardiyak yetmezlik görülmüştür. Hastalar dikkatle gözlenmeli ve eğer kalp yetmezliği belirtileri artarsa, konvansiyonel çizgide tedavi edilmelidir.

Epirubisin doz aşımı durumunda tedavisi semptomatiktir ve diyaliz edilebilir değildir.

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 tozdur. Suda ve metanolde çözünür, susuz etanolde az çözünür, asetonda çözünmez.

Emilim:
İntravenöz uygulandığından, uygulama yolu nedeniyle veri yoktur.
Mesane in situ kanserli hastalar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalarda intravesikal instilasyondan sonra plazma epirubisin seviyeleri genel anlamda

düşmüştür (< 10 ng/ml). Bu da anlamlı bir 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:
Tanımlanan ana metabolitler epirubisinol (13-OH epirubisin) ve epirubisin ve epirubisinolün glukuronidleridir.
4'-O-glukuronidasyonu, doksorubisinden epirubisini ayırır ve epirubisinin daha hızlı eliminasyon ve azalmış toksisitesine açıklama getirebilir. Epirubisinin ana metaboliti olan 13-OH türevinin (epirubisinol) plazma seviyeleri daima epirubisinden düşüktür ve değişmeden atılan ilacın tamamıyla neredeyse paraleldir.

Eliminasyon:
Epirubisin esas olarak karaciğerden elimine olur; yüksek plazma klerens değerleri (0.91 /min) bu yavaş eliminasyonun yaygın doku dağılımdan kaynaklandığını gösterir. Alınan dozun yaklaşık olarak % 9-10'u 48 saat içinde idrarla atılır.
Biliyer atılım majör eliminasyon yoludur. 72 saat içinde alınan dozun % 40 kadarı safrada geri kazanılır. İlaç kan beyin bariyerini geçemez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Hepatik ve renal fonksiyonları normal olan hastalarda, ilacın 60-150 mg/m^2 dozda intravenöz enjeksiyonundan sonraki plazma seviyeleri, hızlı bir ilk faz ve 40 saat civarında ortalama yarı ömürle yavaş terminal faz ile üçlü eksponansiyel düşüş modeli takip eder. Bu dozlar hem plazma klerens değerleri hem metabolik yolak açısından farmakokinetik lineerlik limitleri içindedir. 60-120 mg/m^2 doz arasında yaygın bir lineer farmakokinetik vardır. 150 mg/m^2'de doz lineerliği sınırdadır.

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 mutajenik, genotoksik, embriyotoksik ve karsinojeniktir.

Sıçan veya 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

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

İlacın alkali pH'da herhangi bir çözelti ile uzun süreli teması önlenmelidir; çünkü bu durumda ilaç hidrolize olacaktır. Epirubisin, çökeltiye yol açabilecek kimyasal geçimsizlik nedeniyle heparin veya fluorourasil ile karıştırılmamalıdır.

Epirubisin diğer antitümör ilaçlarla birlikte kullanılabilir fakat aynı şırınga içinde başka ilaçlar ile karıştırılması önerilmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Sulandırıldıktan sonra 2-8°C arasında (buzdolabında) saklanması koşuluyla ışıktan korunarak 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Koruyucu blister içinde 1 adet lastik tıpalı, alüminyum kapaklı renksiz, tip I cam flakon içeren ambalaj.

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

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

Epirubisin ancak kanser kemoterapisi ilaçlarının kullanımında deneyimli bir doktorun denetimi altında uygulanmalıdır.

Epirubisin koruyucusuz, kullanıma hazır bir çözelti olarak hazırlanmıştır. Lastik tıpanın delinmesinden sonraki 24 saat içinde kullanılmalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Epirubisin bir intravenöz infüzyon setinin içinde (% 0.9 sodyum klorür veya % 5 glukoz çözeltisi) uygulanmalıdır. İnfüzyon süresi, doz ve infüzyon çözeltisinin hacmine bağlı olarak genelde 3-20 dakika arasında değişmektedir. İnce damarlar içine veya aynı damara birkaç kez injeksiyon yapılması venöz skleroza neden olabilir. İğne aspirasyonunda yeterli kan geri çekilmesine rağmen ekstravazasyon meydana gelme riski bulunduğu için, doğrudan injeksiyon önerilmemektedir.

Epirubisin tekrarlayan 3-4 haftalık sikluslar halinde verilir. Epirubisinin toplam dozu her siklusun 1. günü verilebilir veya eşit şekilde bölünüp, her siklusun 1. ve 8. günlerinde uygulanabilir.

Parenteral ilaç ürünleri, çözelti ve şişesi uygunsa, uygulamadan önce partikül ve renk değişikliği için gözle incelenmelidir.

Koruyucu önlemler: Epirubisin ile çalışırken aşağıdaki koruyucu önlemler alınmalıdır:

- Personel sulandırma ve diğer işlemler için uygun teknikler konusunda eğitilmelidir.
- Hamile personelin bu ilaç ile çalışması engellenmelidir.
- Epirubisin ile çalışan personel gözlük, tulum ve bir kez kullanılıp atılan eldiven ve maske gibi koruyucu kıyafetler giymelidir.
- Şırınga hazırlanması için özel bir alan tanımlanmalı (tercihen bir laminar hava akımı altında) ve çalışma yüzeyi tek kullanımlık, plastik astarlı, emici kağıt ile korunmalıdır.
- Sulandırma, uygulama veya temizlik için kullanılan tüm maddeler (eldivenler dahil) yüksek-riskli olarak tanımlanmış çöp torbalarına konulmalı ve yüksek ısıda yakılarak yok edilmelidir.

İlaç kazara deri veya göz ile temas ettiğinde, bu bölge hemen bol su veya sabun ve su veya sodyum bikarbonat çözeltisi ile çalkalanmalıdır. Ancak, fırça kullanarak deriyi tahriş etmekten kaçınılmalıdır. Tıbbi yardım istenmelidir. Eldivenleri çıkarttıktan sonra eller daima yıkanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0 (212) 337 38 00
Fax: 0 (212) 337 38 01

8. RUHSAT NUMARASI

220/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.09.2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

14.09.2011