

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİRUBİCİN "EBEWE" 100 mg / 50 mL IV intravesikal infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 100 mg epirubisin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 450 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Intravenöz kullanım için enjeksiyonluk çözelti ve 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 intravesikal 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 $60-90 \text{ mg/m}^2$ dir ve intravenöz olarak enjekte edilmelidir.

Önceden seyreltilmiş olan epirubisin, iğnenin ven içerisine uygun şekilde yerleştirildiği kontrol edildikten sonra, ya bir venöz damar yoluyla serbestçe akmakta olan salin infüzyonu üzerinden 3-5 dakika sürecek olan bir bolus şeklinde ya da 30 dakika boyunca damla damla gidecek olan bir infüzyon çözeltisi içerisinde seyreltilmiş olarak enjekte edilebilir.

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 siklofosfamid ve 5-florourasil 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 $60-75 \text{ mg/m}^2$ ve yüksek doz tedavide $105-120 \text{ mg/m}^2$) 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
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: Hafta 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 kullanımı tabloda gösterildiği gibidir.

Intravesikal uygulama:

Epirubisin yüzeysel 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, yüzeysel tümörlerin transüretal rezeksiyondan sonra nüksleri önlemek için profilaktik olarak intravesikal 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 durumunda dozun 30 mg / 50 mL'ye düşürülmesi önerilmektedir.

In 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	Steril 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

Uygulama şekli:

SADECE İNTRAVENÖZ VE İNTRAVESİKAL KULLANIMLAR İÇİNDİR.

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

Intravenöz Uygulama

Epirubisin iğnenin damara uygun şekilde yerleştirildiği kontrol edildikten sonra, bir damar yolu içerisinden serbest akan salin infüzyon ile verilmesi tavsiye edilir. İntravenöz uygulamada damar dışına sızmasına dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer damar dışına sızma meydana gelirse, uygulama derhal durdurulmalı ve bir başka venden uygulamaya geçilmelidir.

Intravesikal Uygulama

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. Instilasyon sırasında, hasta ara sıra çevrilmeli ve instilasyon süresi sonunda hastanın idrara çıkması söylenmelidir.

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 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 antrasedionlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Laktasyon döneminde (bkz. Bölüm 4.6)

İntravenöz kullanım:

- Öncesinde kemoterapi ve/veya ışın terapisi nedeniyle belirgin bir mielosüpresyonu 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)
- Akut sistemik enfeksiyonu olan hastalar
- Stabil olmayan angina pectorisi olan hastalarda
- Ağız ve/veya mide-bağırsak alanında mukoz membranlarda belirgin iltihap
- Kardiyak fonksiyonlarında mevcut ya da hasta öyküsünden öğrenilmiş kısıtlılıkları olan hastalar: Birlikte progresif kalp yetmezliği, 4.derece konjestif kalp yetmezliği (eforsuz yetmezlik), ciddi etkilere yol açan ağır kardiyak ritim ve ileti bozuklukları, akut enflamatuvar miyokart hastalıkları, 3. ve 4.derece konjestif kalp yetmezliğine sebep olan akut ya da geçirilmiş kalp krizi,
- Sarıhumma aşısı ile kombine olarak

İntravesikal uygulamada epirubisin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İdrar yolu enfeksiyonları
- Mesane duvarına penetre olmuş invaziv tümörler
- Kateterizasyon problemleri
- İdrar yollarında enflamasyon (sistit)
- Hematüri
- Rezidüel idrarın yüksek hacimde olması
- Tıkalı mesane

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hastalar, epirubisin tedavisine başlamadan önce, akut toksisitelerden (örn., stomatit, nötropeni, trombositopeni ve yayılmış enfeksiyonlar) arınmış olmalıdır.

Yüksek dozlarda epirubisin (örn, her 3 ila 4 haftada bir $\geq 90 \text{ mg/m}^2$) ile tedavi standart dozlarda (her 3 ila 4 hafta $< 90 \text{ mg/m}^2$) 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 kardiyotoksikite riski vardır.

Erken (Akut) Olaylar.

Dozdan bağımsız spesifik olmayan EKG değişiklikleri.

Epirubisine bağlı erken kardiyotoksikite 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 kardiyotoksikitenin oluşumunun bir göstergesi değildir; nadiren klinik önem taşırlar ve genellikle epirubisin tedavisinin kesilmesini gerektirmezler.

Geç (Gecikmiş) Olaylar.

Kardiyomiyopati şeklinde oluşan, doza bağlı kümülatif organ toksisitesi.

Gecikmiş kardiyotoksikite 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 (tedaviden aylar ila yıllar sonra) bildirilmiştir. Geciken kardiyomiyopati azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve/veya dispne, pulmoner ödem, bağlı ödem, kardiyomegali ve hepatomegali, oligüri, asit, 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:

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

Her ne kadar antrasiklin nedeniyle meydana gelen KKY, dolayısıyla, kardiyomiyopatinin öngörülmesine yönelik güvenilir bir yöntem bilinmiyorsa da, olaylara QRS voltajında inatçı bir düşme, sistolik zaman aralığının normal değerlerin üstünde artması ve SVEF'in tedavi öncesi değerlere göre düşmesi eşlik eder.

Özellikle yüksek kardiyotoksikiteyle ilişkili risk faktörleri olan hastalarda, EKG ve MUGA taramasıyla veya ECHO ile yapılacak bir başlangıç seviyesi kalp değerlendirmesi tavsiye

edilmektedir. Özellikle yüksek kümülatif antrasiklin dozlarında, MUGA veya ECHO ile yapılacak SVEF belirlemeleri tekrarlanmalıdır. Değerlendirme 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. Bu özellikle 600 – 700 mg epirubisin hidroklorür/m² KOF üzeri kümülatif dozların uygulanmasında veya daha önce mediastinal alanda radyoterapi ve/veya potansiyel kardiyotoksisite ilaçlar tedavisi gören hastalar için geçerlidir.

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 kontraktiletiyi 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 ölümlü 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 4-5 hafta olduğundan trastuzumab, tedavi kesildikten sonraki 20-25 haftaya kadar dolaşımında kalabilir. Trastuzumab kesildikten sonra epirubisin gibi antrasiklinleri alan hastalarda kardiyotoksisite riski olasılıkla artabilir. Mümkünse, doktorlar trastuzumabın kesilmesinden sonra 25 haftaya kadar antrasiklin esaslı tedaviden kaçınmalıdır. Epirubisin gibi antrasiklinlerin kullanılması halinde hastanın kardiyak 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.

Epirubisin ve diğer antrasiklinler veya antrasenedionların toksisitesinin aditif olması muhtemeldir.

Hematolojik Toksisite: Diğer sitotoksik ajanlarla olduğu gibi epirubisin de mielosüpresyona 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 BKH/nötrofil sayımlarıyla geçicidir. Ayrıca trombositopeni ve anemi meydana gelebilir. Şiddetli mielosüpresyonun 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 hepatobilyer sistemdir. Bir karaciğer yetmezliği kararına varabilmek için karaciğer fonksiyonları (SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, bilirubin) 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).

Ektravazasyon: 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 önenebilir veya azaltılabilir.

Kanül, kısa süreli bir aspirasyon yapılarak geri çekilmek üzere öncelikle bırakılmalıdır. Ardından ekstravazasyon yeri, hastanın ağrılarını hafifletmek için serinletilmelidir. En iyi uygulama kısa süreli ve düzenli olarak soğuk kompreslerle gerçekleştirilir. Serinletme işlemi yaklaşık 24 saate kadar yayılmalı ve kol yukarıya kaldırılmalıdır. Bu önlemler yaklaşık iki gün süreyle alınmalıdır ve ardından şişmenin ölçüsüne göre devam ettirilmelidir.

Kortikosteroidlerin intravenöz uygulamasının yanısıra %1 hidrokortizon kremi, hiyalüronik asit, dimetil sülfoksit (DMSO) veya sodyum karbonat gibi lokal uygulamaların etkinliği açıkça gösterilmemiştir. Kortizon, heparin v.b. ile katkılı olsun veya olmasın lokal enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır.

Nekroz ekstravazasyondan birkaç hafta sonra meydana gelebildiğinden, sonraki periyotlarda hasta yakından izlenmeli ve olası bir nekroz 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. Hipertürisemiye 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 aşuların uygulanması ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Epirubisin verilen hastalarda bir canlı aşının uygulanmasından kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktif aşular 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 uygunsuz ve mevcutsa genetik danışmanlık hizmeti alması önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Diğer uygulama yolları için ek uyarılar ve önlemler

Epirubisinin intravesikal 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; büyük intravesikal tümörlerden dolayı üreter tıkanıklığı).

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 gözlenen 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.

Epirubisin, her 50 mL'lik dozunda 176.92 mg sodyum içermektedir. 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 kardiyoaktif bileşiklerin (örn, kalsiyum kanal blokörleri) eşzamanlı kullanımında epirubisin kullanımı tedavi boyunca kardiyak fonksiyonun izlenmesini gerektirir.

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

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 üzere diğer kardiyotoksik ajanlarla tedavi kesildikten sonra antrasiklin almakta olan hastalarda ayrıca kardiyotoksisite gelişme riski artabilir. Trastuzumab yarı ömrü yaklaşık 28,5 gündür ve 25 haftaya kadar dolaşımında kalabilir. Bu nedenle mümkün olduğunca, doktorlar trastuzumabın kesilmesinden sonra 25 haftaya kadar antrasiklin esaslı tedaviden kaçınmalıdır. Antrasiklinler bu süreden önce kullanılırsa kardiyak fonksiyonun dikkatli şekilde izlenmesi önerilir.

Bu ilaç alınırken eşzamanlı olarak canlı aşular kullanmaktan kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktif aşular uygulanabilir ancak bu aşulara yanıt azalabilir.

Simetidin, epirubisin EAA değerini %50 ve epirubisinol EAA değerini ise %41 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 verilip 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 24-48 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, sulfonamid, kloramfenikol, difenilhidantoin, amidopirin ve türevleri, antiretroviral ajanlar) uygulanan bir (ön) tedavide belirgin hematopoez bozukluğu gelişme olasılığı unutulmamalıdır.

Öncesinde verilen yüksek doz (900 mg/m^2 ve 1200 mg/m^2) deksrazoksan, epirubisinin sistemik klirensini artırır ve EAA değerlerinin azalmasına neden olur. Antrasiklin ve deksrazoksan kombinasyon tedavisi gören hastalarda miyelosüpresyonda artış meydana gelebilir.

Ürik asidin atılımına yol açan ilaçlar (örn. sülfonamidler, belirli diüretikler) epirubisin ile eşzamanlı kullanımda artmış hiperürisemiye yol açabilir.

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 6 ay sonrasına kadar baba olmaması ve epirubisinle tedaviye bağlı olası infertilite sebebiyle önceden spermilerin korunması konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Kadınlar epirubisin tedavisi sırasında hamile kalmamalıdır.

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

Epirubisin premenopozal kadınlarda amenore veya prematüre menopoza neden olabilir.

Gebelik dönemi

Epirubisinin gebelik ve / veya fetus / 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 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 tedavi süresince ve öncesinde emzirme durdurulmalıdır.

Laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi göstermiştir (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

Tedavi gören hastaların %10'undan fazlasında istenmeyen etkilerin gelişmesi beklenebilir. En yaygın istenmeyen etkiler miyelosüpresyon, gastrointestinal yan etkiler, anoreksi, alopesi ve enfeksiyondur.

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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Bilinmiyor: Pnömoni, sepsis ve septik şok (miyelosüpresyon sonucu olabilen)

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Seyrek: Akut lenfositik lösemi, pre-lösemik faz olsun veya olmasın, DNA'ya zarar verici antineoplastik ajanlarla birlikte epirubisin ile tedavi edilen hastalarda sekonder akut miyeloid lösemi. Bu lösemiler kısa bir latent süreye sahiptir (1-3 yıl).

Kan ve lenf sistemi hastahkları

Çok yaygın: Miyelosüpresyon (lökeni, granülositopeni ve nötropeni, anemi ve febril nötropeni). Yüksek dozlarda şiddetli reversibl nötropeni (< 7 gün içinde < 500 nötrofil/ mm^3).

Yaygın olmayan: Trombositopeni.

Bilinmiyor: Miyelosüpresyon sonucunda hemoraji ve doku hipoksisi.

Bağışıklık sistemi hastahkları

Yaygın: İntravezikal uygulama sonrası alerjik reaksiyonlar

Seyrek: Anafilaksi (şok ile beraber olsun veya olmasın, anafilaktik/anafilaktoit reaksiyon, eşlik eden ekzantem, kaşıntı, ateş ve titreme)

Metabolizma ve beslenme hastahkları

Yaygın: Anoreksi, dehidrasyon

Seyrek: Hiperürisemi (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastahkları

Seyrek: Baş dönmesi

Bilinmiyor: Baş ağrısı

Göz hastahkları

Bilinmiyor: Konjonktivit, keratit

Kardiyak hastahklar

Seyrek: Kardiyotoksisite (örn., EKG bozuklukları, aritmi, kardiyomiyopati), ventriküler taşikardi, bradikardi, AV blok, dal bloku, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği (dispne, ödem, karaciğer büyümesi, asit, pulmoner ödem, plevral efüzyon, galop ritmi)

Vasküler hastahklar

Yaygın: Sıcak basmaları, fleboskleroz

Yaygın olmayan: Tromboflebit, flebit

Bilinmiyor: Şok, pulmoner embolizmi içeren rastlantısal tromboembolik olaylar (münferit olaylarda ölümcül sonuçlar)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mukozit (tedavi başlangıcından itibaren 5-10 gün sonra meydana gelir), özofajit, ağız mukozasının hiperpigmentasyonu, stomatit, kusma, diyare (dehidratasyona yol açabilen), bulantı, abdominal ağrı

Bilinmiyor: Oral mukoza erozyonu, ağız ülserasyonu, oral ağrı, mukozal yanma hissi, ağızda hemoraji ve bukkal pigmentasyon

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi (tedavi görenlerin %60-90'ında. Bu etki erkeklerde sakal büyümesinde zayıflama ile bağlantılıdır. Alopesi, doza bağlıdır ve çoğu durumda geri dönüşlüdür.)

Seyrek: Ürtiker, enjeksiyon yapılan toplardamarlar boyunca lokal eritematöz reaksiyonlar.

Bilinmiyor: Lokal toksisite, döküntü, deri değişiklikleri, eritem, kaşıntı, kızarma, cilt ve tırnak hiperpigmentasyonu, fotosensitivite, radyoterapi uygulanmış ciltte aşırı duyarlılık (radyasyon recall reaksiyonu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Uygulamadan sonra 1-2 gün idrarda kırmızı renk

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Amenore, azospermi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfüzyon yerinde eritem.

Seyrek: Ateş, titreme, halsizlik, asteni, huzursuzluk, hiperpireksi.

Bilinmiyor: Kazara paravenöz enjeksiyondan sonra fleboskleroz, lokal ağrı, şiddetli selülit, doku nekrozu.

Laboratuvar Bulguları

Seyrek: Transaminaz seviyelerinde değişiklik

Bilinmiyor: SVEF'de asemptomatik azalmalar.

İntravesikal uygulama:

Yaygın: İntravesikal uygulamanın ardından, bazen hemorajik olan kimyasal sistit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İntravesikal instilasyondan sonra etkin maddenin yalnızca küçük bir bölümü tekrar absorbe edildiğinden şiddetli sistemik advers ilaç reaksiyonları ve ayrıca alerjik reaksiyonlar seyrekler. Yaygın şekilde bildirilenler yanma hissi ve sık idrara çıkma (pollaküri) gibi lokal reaksiyonlardır. Bazen bakteriyel veya kimyasal sistit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bu yan etkiler çoğunlukla geri dönüşlüdür.

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. Şiddetli miyelosüpresyonda kan transfüzyonu, antibiyotik ve hastanın steril odaya nakli gibi genel tedbirler gerekli olabilir. Epirubisin diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaç, 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 asitik), 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:

Intravenöz uygulandığında, uygulama yolu nedeniyle veri yoktur.

Mesane in situ kanserli hastalar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalarda intravesikal instilasyondan sonra plazma epirubisin seviyeleri genel anlamda düşüktür (<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:

Epirubisinin 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 ve aglikonlara 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 klerens değerleri 40-75 L/dak aralığındadır. Karaciğer işlev bozukluğunda plazma klirensi azalır.

Epirubisin esas olarak karaciğerden elimine olur. Uygulanan epirubisin dozunun %35 kadarı, epuribisin ve metabolitleri olarak safra ile atılır. Epirubisinin %5-7'si metabolize edilmemiş halde olmak üzere kendisinin ve metabolitlerinin %11-15'i idrarla atılır.

Yüzeysel mesane tümörlerinin intravesikal 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 farmakokinetiği doğrusaldır ve plazma klerensi infüzyon hızından veya tedavi uygulama programından etkilenmez. Epirubisinin plazma konsantrasyonu, bu dozlarda intravenöz uygulamayı takiben üç fazlı bir klerens ile azalır; ortalama alfa, beta ve gamma (terminal) yarılanma ömrü sırasıyla 3 dakika, 2,5 dakika ve 33 saat olarak birbirini izler.

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.

Toksikolojik çalışmalarda epirubisin dokorubisinden daha iyi terapötik indeks ve düşük sistemik ve kardiyal toksisiteye sahip olduğu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Dilüe hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

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

Epirubisin enjeksiyon veya dilüe çözeltileri diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır (heparinle fiziksel geçimsizliği rapor edilmiştir).

Epirubisin başka sitotoksik ilaçlarla birlikte verilecek ise doğrudan karıştırılmamalıdır.

6.3.Raf ömrü

24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Epirubisin aseptik şartlarda % 5 glukoz veya % 0.9 sodyum klorür ile daha fazla seyreltilebilir ve intravenöz çözelti olarak verilir. İnfüzyon çözeltisi, PVC, polipropilen, polietilen ve cam kap ile muhafaza edildiğinde, tamamen aseptik şartlarda hazırlandığında, karanlık ortamda, 7 gün (25°C) oda sıcaklığında veya 28 gün 2°C-8°C'de kimyasal olarak stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan ilaç hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa saklama zamanı ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C-8°C'de en fazla 24 saat saklanmalıdır.

İlaç buzdolabında saklandığı takdirde jel haline dönüşebilir. Jel halindeki ürün, kontrollü oda sıcaklığında (15-25°C) tutulduktan 2 ila maksimum 4 saat sonra hafif visköz ile akışkan arası bir çözelti haline geçer.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

2 mg / mL epirubisin hidroklorürün 50 mL steril çözeltisini içeren 1 adet cam flakonda.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

İnfüzyon çözeltisi eğitimli 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, havalandırılmış belirlenmiş çalışma alanında çalışmalıdır. Çalışma alanı, tek kullanımlık, emme gücü olan, plastik kaplamalı kağıt 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 bol su 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

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad.
No: 15A 34750 Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

129 / 51

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
