

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PIRUCİN 10 mg/ 5 ml Liyofilize Enjektabl Toz İçeren Flakon

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde: Epirubisin hidroklorür 10 mg

Yardımcı madde(ler): Laktoz Monohidrat 52.63 mg

Diğer yardımcı maddeler için, Bkz. 6.1

3 – FARMASÖTİK FORM

Liyofilize Enjektabl Toz İçeren Flakon

4 – KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Epirubisin; meme kanseri, malign lenfomalar; yumuşak doku sarkomları; mide kanseri; karaciğer, pankreas kolorektal kanserleri; akciğer kanseri; over kanseri; lösemiye içeren geniş bir neoplastik hastalık spektrumunda endikedir.

Ayrıca mesanenin yüzeysel karsinomlarının (tranzisyonel epitel hücreli, karsinoma insitu) tedavisinde ve bunların transüretal rezeksiyon operasyonundan sonra nükslerin profilaksisinde, intravesikal epirubisin uygulaması endikedir.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

İntravenöz uygulama

Mutad dozlar için pozoloji

Epirubisin tek bir antineoplastik ilaç olarak kullanıldığında, erişkinler için önerilen doz 60-90 mg/m² vücut yüzeyidir. Bu doz 5-10 dakikayı aşkın bir sürede intravenöz olarak enjekte edilmeli ve hastanın kan/kemik iliği durumu göz önünde bulundurularak 21 gün aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Yüksek dozlar için pozoloji

Akciğer kanseri

Epirubisin akciğer kanserinin tedavisinde yüksek dozlarda tek bir ilaç olarak aşağıda verilen şemaya göre uygulanmalıdır:

- Daha önce tedavi edilmemiş olan küçük hücreli akciğer karsinomlu hastalarda: Her üç haftada bir 120 mg/m^2 .
- Daha önce tedavi edilmemiş olan küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlu (epidermoid, skuamöz ve adenokarsinom) hastalarda: Her üç haftada bir 135 mg/m^2 veya 1., 2. ve 3. günde 45 mg/m^2 .

Meme kanseri

Her 3-4 haftada bir tek başına kullanıldığında 135 mg/m^2 'ye kadar ve bir başka ilaçla birlikte kullanıldığında 120 mg/m^2 'ye kadar olan dozlarda uygulandığında, meme karsinomlu hastalarda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bulunmuştur.

Başlangıç evresinde lenf nodu pozitif olan meme kanserinin tedavisinde her 3-4 haftada bir 100 mg/m^2 – 120 mg/m^2 arasında değişen dozlarda uygulanması önerilir.

İlaç intravenöz yoldan bolus olarak 5-10 dakikayı aşan bir süre içinde veya intravenöz infüzyon olarak maksimum 30 dakikada uygulanmalıdır.

Daha önce alınan kemoterapi ve/veya radyoterapi, yaşlılık veya kemik iliğine bir neoplastik infiltrasyon nedeniyle, kemik iliği rezervleri azalmış hastalarda düşük dozlar ($60\text{-}75 \text{ mg/m}^2$ veya $105\text{-}120 \text{ mg/m}^2$ yüksek doz planlama için) önerilir.

Bir kürde uygulanacak total doz, birbirini izleyen iki-üç güne bölünerek verilebilir. Diğer antitümör ilaçlarla birlikte kullanıldığında, dozun uygun bir şekilde azaltılması gerekir.

İlaç başlıca hepatobiliyer yoldan atıldığı için, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisite artışını önlemek amacıyla epirubisin dozu azaltılmalıdır. Genel olarak bilirubin düzeyleri $1.4\text{-}3 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ve bromosülfaftalein (BSF retansiyonu % 9-15 olduğunda, normal ilaç dozunun yarısının uygulanması önerilir. Bilirubin düzeyleri ve BSF retansiyonu verilen bu değerlerden daha büyükse, normal ilaç dozunun dörtte birinin uygulanması önerilir.

Epirubisinin böbreklerden düşük oranda atılması nedeniyle, orta derecede böbrek fonksiyon yetersizliğinde, önerilen dozların değiştirilmesi gerekli değildir.

İntravesikal uygulama

Mesane papiller transizyonel hücre karsinomu tedavisinde 8 hafta süreyle haftalık 50 mg ($25\text{-}50 \text{ ml}$ serum fizyolojik solüsyonu içinde) dozlarda tekrarlanmalıdır. Lokal toksisite (kimyasal sistit) durumlarında dozun 30 mg 'a indirilmesi önerilir. Karsinoma in situ tedavisinde hastanın toleransına göre doz 80 mg 'a kadar yükseltilebilir. Yüzeysel tümörlerin transüretal rezeksiyonundan sonra meydana gelebilecek nükslerin profilaksisinde, 4 hafta

süreyle haftalık 50 mg ve bunu takiben bir yıla kadar her ay aynı dozun uygulanması önerilir.

Uygulama yöntemi

Pirucin oral yoldan alınırsa aktif değildir ve intramüsküler veya intratekal olarak uygulanmamalıdır.

İntravenöz uygulama

İntravenöz uygulama, enjektörün vene tam olarak yerleştiği kontrol edildikten sonra, serum fizyolojik solüsyonunun önceden yerleştirilmiş bir intravenöz infüzyon tüpü yoluyla, 5-10 dakikayı aşan bir süre içinde gerçekleştirilmelidir. Bu teknik, dışarıya ilaç sızma riskini azaltır ve uygulamanın sonunda venin yıkanmasını garanti eder.

Pirucin uygulama sırasında venden sızarsa, nekroza neden olabilecek doku hasarı görülebilir. Küçük damarlara enjeksiyon veya aynı damara tekrarlanan enjeksiyonlar venöz skleroza yol açabilir.

İntravesikal uygulama

Hastanın mesanesini boşaltması istendikten sonra, bir katater yoluyla verilen epirubisin solüsyonu, uygulandığı yerde bir saat bırakılmalıdır. Uygulama sırasında solüsyonun mesane duvarları ile temasını sağlamak amacıyla, hastanın pelvisinin yana yatırılması/döndürülmesi önerilir.

Solüsyonun hazırlanması

Pirucin suda ya da serum fizyolojik solüsyonunda tamamen çözünür. Serum fizyolojik solüsyonuyla daha iyi tolere edildiği bilinen izotonik solüsyon elde edileceği için tercih edilebilir.

<u>Liyofilize toz miktarı</u>	<u>İlave edilecek çözücü miktarı</u>	<u>Nihai konsantrasyon</u>
10 mg	5 ml	2 mg/ml
50 mg	25 ml	2 mg/ml

İntravesikal kullanım için, tespit edilen Pirucin dozu daima 50 ml serum fizyolojik solüsyonunda ya da steril distile suda çözülmelidir. Çözücü ilave edildikten sonra flakon, ilacın tamamen çözünmesi için çalkalanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Daha önce antiblastik kemoterapi veya radyoterapi nedeniyle aktif kemik iliği depresyonu bulunan ve diğer antrasiklinlerin veya antrasenoidlerin maksimum kümülatif dozları ile tedavi

edilmiş hastalarda kontrendikedir. Ayrıca, halen veya geçmişte şiddetli miyokard yetersizliği olan hastalarda, karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluklar ve yaygın enfeksiyonları olan hastalarda kontrendikedir.

Etkin maddeye veya ürünün terkiibindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan bireylerde kontrendikedir. Gebelerde ve emziren annelerde kontrendikedir.

4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

Epirubisin ile tedavi sırasında kemik iliği supresyonu nedeniyle klinik komplikasyon gelişmesi olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır ve Epirubisin ile tedavinin her bir küründe hastanın sık sık ve yakından izlenmesi önemlidir. Eritrosit, lökosit ve trombositlerin dikkatli bir biçimde monitörize edilmesi gereklidir. Yüksek dozlarda daha ciddi düzeyde olmakla birlikte, mutad ve yüksek dozlarda görülen lökopeni ve nötropeni genellikle geçicidir. Tedavinin 10-14. günleri arasında en düşük değerlere ulaşır. Ancak 21. günden itibaren normal değerlerine yükselir. Hastaların yüksek dozlar aldığı çok nadir durumlarda trombositopeni (<100.000 trombosit/mm³) görülmüştür.

Tedaviye başlamadan önce ve hatta tedavi sırasında karaciğer fonksiyonları standart laboratuvar testleri (SGOT, SGPT, alkalın fosfataz, bilirubin, BSF gibi) kullanarak monitörize edilmelidir. Mutad ve yüksek dozlarda 900-1000 mg/m² kümülatif dozlar aşıldığında, çok dikkat edilmesi gereklidir. Bu düzeyin üzerinde geri dönüşümsüz konjestif kalp yetmezliği riski çok artmıştır.

Bu aralığın altında seyrek olarak kardiyotoksisite olayları bildirilmiştir. Epirubisin hayvan ve kısa süreli insan çalışmalarında, yapısal analogu olan doksorubisinden daha düşük düzeyde bir kardiyotoksisite göstermiştir. Karşılaştırmalı bir çalışmada, kardiyak fonksiyon kapasitesinde aynı düzeyde azalmaya yol açan kümülatif dozların oranının 2:1 olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca, daha önce doksorubisin ile tedavi edilmemiş hastalarda kalp yetmezliği vakaları, sadece epirubisinin 1000 mg/m²'i aşan kümülatif dozlarında bildirilmiştir.

Her durumda, diğer antrasiklin bileşiklerinin kullanımıyla tanımlanan türden bir kalp yetmezliği riskini minimum düzeyde tutmak amacıyla, tedavi süresince kardiyak fonksiyonlar dikkatle monitörize edilmelidir. Kalp yetmezliğinin, tedavi kesildikten haftalar sonra bile görülebildiği ve bazen spesifik tıbbi tedavilere cevap vermediği bilinen bir gerçektir.

Epirubisin ile birlikte veya daha önce mediastinal-perikardiyal bölgeye radyoterapi uygulanmış olan hastalarda potansiyel kardiyotoksisite riski artabilir. Her bir hasta için epirubisinin maksimum dozunun tayininde, kardiyotoksik potansiyele sahip ilaçlarla birlikte

verilmesi durumu göz önünde tutulmalıdır. Her tedavi küründen önce ve sonra EKG yapılması önerilir. T-dalgası düzleşmesi veya tersleşmesi, S-T segmentinin depresyonu gibi EKG’de görünen değişiklikler veya aritminin başlaması genellikle geçici ve geri dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesi gerektiği anlamına gelmez. Antrasiklinlerin özellikle doksorubisinin yol açtığı kardiyomiyopati, QRS kompleks voltajında sürekli bir azalma, sistolik zaman aralığında (PEP/LVET) normal limitlerinin ötesinde bir uzama ve son olarak ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Epirubisin ile tedavi edilen hastada kardiyak fonksiyonların izlenmesi özellikle önemlidir ve kalp fonksiyonu EKG, ekokardiyografi ve mümkünse miyokardiyal sintigrafi yardımıyla ejeksiyon fraksiyonunun tayini gibi invazif olmayan tekniklerle değerlendirilmelidir.

DNA interkalasyonu yapan neoplastik ilaçlarla birlikte epirubisin ile tedavi edilen hastalarda pre-lösemik faz olsun olmasın nadiren akut sekonder miyeloid lösemi başladığı bildirilmiştir. Bu patoloji kısa bir latent periyot gösterebilir (1-3 yıl).

Diğer sitotoksik ilaçlarla olduğu gibi epirubisin de, neoplastik hücrelerin süratle lizisi sonucunda hiperürisemiye yol açabilir. Bu nedenle bu süreci farmakolojik olarak kontrol altında tutmak amacıyla, kandaki ürik asit düzeylerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilmektedir.

Epirubisin uygulandıktan sonraki 1-2 gün boyunca idrar kırmızı bir renk alabilir.

Pirucin her flakonda 52.63 mg Laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Tüm antineoplastik ilaçlar için geçerli olan aşağıdaki güvenlik önlemlerinin alınması önerilmektedir:

- Personel ilacın kullanım ve hazırlanması için gerekli doğru teknikler konusunda eğitilmelidir;
- Hamile personel bu ilaçla ilgili görevlerden uzak tutulmalıdır;
- İlacı uygulayacak olan personel koruyucu giysiler giymelidir: Gözlükler, önlükler, maskeler ve tek kullanımlık eldivenler;
- İlacın rekonstitüsyonu için özel bir alan hazırlanmalıdır (tercihen dikey laminar akış sistemi); çalışma yüzeyleri altı plastik emici kağıt ile korunmalıdır;
- Eldivenler dahil uygulama ve temizlik için kullanılan tüm eşyalar, yüksek ısıda yakılmak üzere tek kullanımlık, yüksek riskli atık torbalarına konulmalıdır;
- Ürünün yanlışlıkla cilt veya gözlerle temasında, cilt bol su ve sabun ile ve gözler sodyum bikarbonat solüsyonu ile derhal yıkanmalıdır. İlaça maruz kalan bölgeler uzman doktor tarafından dikkatle muayene edilmelidir.

- Ürünün yanlışlıkla nesnelere temasında, bu nesnelere sodyum hipoklorit (% 1) solüsyonuna daldırılır ve sonra bol miktarda su ile çalkalanır.

- Temizlik için kullanılan her malzeme yukarıda belirtildiği şekilde atılmalıdır.

Epirubisin tedavisi, antiblastik ilaçların kullanımında özel deneyimi olan nitelikli doktorlar tarafından yürütülmelidir. Başlangıç tedavisi bazal monitörizasyonda (laboratuvar testleri ve kardiyak fonksiyon) son derece dikkat gerektirir.

4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Biçimleri

Epirubisin kemoterapide diğer antineoplastik ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Ancak, hiçbir zaman aynı şırıngada birden fazla ilacı karıştırmamak son derece önemlidir.

Sitokrom P450 isoenzim inhibitörleri veya uyarıcıları ile sistemik etkileşim potansiyeli görülmemiştir. Simetidin epirubisinin kandaki düzeylerini artırır (EAA'yı % 50 oranında artırır).

Geçimsizlik

Pirucin kimyasal geçimsizlik nedeniyle ve belirli oranlarda karışıtlarında çökelti oluşturduklarından dolayı heparin ile karıştırılmamalıdır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Epirubisin hidroklorür'ün gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Pirucin doktor tarafından zorunlu görülmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik Dönemi

Deneyisel veriler epirubisinin fetüsün hayatiyetini azaltabileceğini öne sürdüğünden, gebelik sırasında kullanımından kaçınılmalıdır.

Doğurganlık dönemindeki kadınlarda tedaviye başlamadan önce herhangi bir gebelik olasılığı ekarte edilmeli ve tedavi sırasında yeterli kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Laktasyon Dönemi

Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte diğer antrasiklinleri de içeren çoğu ilacın sütle atılması ve epirubisinin süt çocuklarında ciddi advers etki oluşturma ihtimali nedeniyle Pirucin emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında 9 hafta süre ile günde tek doz epirubisin verilen erkek sıçanların, iki hafta boyunca günde tek doz epirubisin verilen dişi sıçanlarla (birleşme öncesinde iki haftaya kadar ve gestasyonun yedinci gününe kadar) birleştirilmesi sonucunda her iki cinse de 0.3 mg/kg/gün epirubisin (vücut yüzey alanına göre insanlar için önerilen maksimum günlük tek dozun 0.015 katı) verilmesi ile hamilelik görülmemiştir. Doz 0.1 mg/kg/gün olduğunda ise cinsel davranış ve fertilite üzerine bir etki görülmemiş fakat erkek sıçanlarda testis ve epididimis atrofi ve azalmış spermatogenez görülmüştür.

4.7 Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler

Araç ve makine kullanımını etkilediğine dair herhangi bir veri mevcut değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

>%10

Santral sinir sistemi: Letarji

Dermatolojik: Alopesi

Endokrin/metabolik sistem: Amenore,sıcak basması

Gastrointestinal: Bulantı,kusma,mukozit,ishal

Hematolojik: Lökopeni,nötropeni,anemi,trombositopeni,

Lokal: İnjektion bölgesin reaksiyonları

Göz: Konjonktivit

Diğer: Enfeksiyon

%1 ile %10 arası

Kardiyovasküler Sistem: LVEF azalma,kronik kalp yetmezliği

Santral sinir sistemi: Ateş

Dermatolojik : Döküntü,deri değişiklikleri

Gastrointestinal: iştahsızlık,

Diğer reaksiyonlar:

Akut lenfoid lösemi, akut myeloid lösemi, anafilaksi, hipersensitivite, fotosensitivite, kadınlarda prematür menapoz, pulmoner emboli, deri ve tırnakta hiperpigmentasyon, tromboembolik fenomen, tromboflebit, ürtiker, transaminazlarda yükselme.

4.9 Doz aşımı ve Tedavisi

Epirubisinin çok yüksek tek dozu, 24 saat içinde geri dönüşümlü miyokardiyal toksisiteye ve bir veya iki hafta içinde ciddi kemik iliği depresyonuna neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik Özellikleri

Farmokoterapötik grup: Antineoplastik Ajanlar

ATC Kodu: L01DB03

Epirubisin, antrasiklin grubundan sitotoksik bir maddedir. Antrasiklinlerin ökaryotik hücrelerde çeşitli biyokimyasal ve biyolojik fonksiyonlarla etkileştiğinin bilinmesine rağmen Epirubisinin sitotoksik ve /veya antiproliferatif etki mekanizmaları henüz tam olarak izah edilememiştir.

Epirubisin, tüm hücre siklusları boyunca aktif olan DNA baz çiftlerinin interkalasyonundan sonra sterik obstrüksiyon ile DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Bu interkalasyon topoizomerez II tarafından DNA'nın ayrılmasını tetikler ve sitotoksikite ile sonuçlanır. Ayrıca Epirubisin DNA helikazı inhibe eder ve sitotoksik serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Epirubisinin belirli lösemiler (L 1210, p 388), sarkomalar (SA 180 solid ve asitik), melanoma (B16), meme kanseri, Lewis akciğer kanseri, kolon kanseri (38) gibi deneysel tümörler üzerinde ve ayrıca atimik farelere transplante edilmiş insan tümörleri (melanoma, meme kanseri, akciğer kanseri, prostat ve overler) üzerinde de etkili olduğu görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, 60-150 mg/m² intravenöz uygulamadan sonra epirubisinin plazma düzeyleri, yaklaşık 33 saatlik bir ortalama yarı ömür ile karakterize çok hızlı bir ilk faz ve ardından yavaş bir final faz ile üç üslü bir düşüş gösterir. Bu dozlar, plazma "klerensi" ve "metabolik profil" in her ikisinde de farmakokinetik doğrusallık limitleri içindedir. Albümine % 77 oranında bağlanır. Ana metabolit olan 13-OH türevinin plazma düzeyleri daima değişmemiş ilaç düzeylerinin altında ve pratikte onlara

paraleldir. Ürün başlıca karaciğer yoluyla elimine edilir. Yüksek plazma klerens düzeyleri (0.9 l/dak.), yavaş eliminasyonun dokulardaki yaygın dağılımdan kaynaklandığını göstermektedir. Başlıca feçesle çok az bir kısmı idrarla atılır. Epirubisin kan-beyin bariyerini geçmez.

5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Epirubisinin karsinojenik potansiyelini değerlendirebilmek için uzun dönem hayvan çalışmaları bulunmamaktadır fakat dişi sıçanlara intravenöz olarak 3.6 mg/kg (vücut yüzey alanına göre insanlar için önerilen maksimum dozun 0.2 katı) epirubisin verilmesi ile bir yıllık gözlem sonucunda meme tümörü (fibroadenom) gelişim insidansında yaklaşık 2 kat artış görülmüştür. Erkek sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise her üç haftada bir intravenöz olarak 0.5 mg/kg (vücut yüzey alanına göre insanlar için önerilen maksimum dozun 0.025 katı) epirubisin verilmesi ile 18 aylık gözlem sonucunda subkutanöz fibroma gelişim insidansında artış görülmüştür.

Epirubisinin metabolik aktivasyonun hem varlığı hem de yokluğunda in vitro da (Amest Test) bakterilere karşı mutajenik olduğu saptanmıştır. İnsan memeli hücrelerinde ise metabolik aktivasyonun yokluğunda (HGPRT yöntemi, V79 Çin hamster akciğer fibroblastlarında) mutajenik olduğu görülmüştür.

Epirubisinin in vitro da (insan lenfositlerinde kromozom anormallikleri) metabolik aktivasyonun hem varlığı hem de yokluğunda, in vivo da ise (fare kemik iliğinde kromozom anormallikleri) sadece metabolik aktivasyon yokluğunda klastrojenik olduğu saptanmıştır.

6- FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1- Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Monohidrat	52.63 mg
Metil paraben	2.0 mg
Enjeksiyonluk su	5.0 ml

6.2- Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. – Raf Ömrü

24 Ay

6.4- Özel saklama önlemleri

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

Sulandırılmış ürün oda koşullarında (25°C'de) saklandığında 24 saat, buzdolabında (2-8°C'de) saklandığında 48 saat stabildir.

6.5 – Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj materyalinin yapısı :

Tip III camdan yapılmış renksiz cam flakonlar – flip off alüminyum emniyet kapsülü ile kapatılmış,çentikli tıpa.

Her bir karton kutu; 1 adet flakon ve 5 ml enjeksiyonluk su içeren ampul ihtiva etmektedir.

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

Geçerli Değildir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekpres Cad. 343003 No:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

215 - 46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

30.04.2008 / 30.04.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

