

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOSİD 100 mg/5 ml I.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

Sitotoksik, steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 20 mg etoposid içerir. Her bir 5 ml'lik çözelti flakonu 100 mg etoposid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Benzil alkol 150 mg

Etanol (%96) 1205 mg

Polisorbat 80 400 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti (perfüzyon çözeltisi için konsantrat).

Açık sarı, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Etoposid intravenöz yoldan kullanılan bir antineoplastik ajandır. Tek başına veya diğer antineoplastik ajanlarla birlikte kullanılabilir.

Etoposid küçük hücreli akciğer kanserinde etkinliği kanıtlanmış diğer kemoterapötik ajanlarla kombine şekilde veya seminomatöz olmayan testis karsinomu tedavisinde uygun cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi tedavisi almış hastalarda, etkinliği kanıtlanmış diğer kemoterapötik ajanlarla kombine şekilde kullanılabilir.

Ayrıca, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin palyatif tedavisinde, Hodgkin hastalığının yeniden indüksiyon tedavisinde, Hodgkin dışı lenfoma (non-Hodgkin lenfoma) ve akut

myelositik lösemnin indüksiyon tedavisinde ve koriyon karsinomanın indüksiyon ve yeniden indüksiyon tedavisinde objektif yanıt alınabileceği gösterilmiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Erişkinler:

Dozaj, etoposidin tek başına veya diğer sitostatik ajanlarla kombine verilip verilmediğine bağlıdır. Önerilen ETOSİD dozu, birbirini takip eden beş gün boyunca İV olarak günlük 60-120 mg/m²'dir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Etoposidin miyelosüpresif etkisi nedeniyle tedavi kürleri 10 ila 20 gün aralığından daha sık tekrarlanmamalıdır. Hematolojik olmayan endikasyonlar için tedavi 21 günlük aralıktan daha sık tekrarlanmamalıdır.

Etoposid yaygın olarak, 5 gün boyunca günde 100 mg/m² veya 1., 3. ve 5. günlerde uygulanan günlük 120 mg/m² şeklinde uygulanır.

Çözelti intravenöz infüzyonla minimum 30 dakika ila 60 dakika arasında verilmelidir. Yüz kızarması infüzyon hızının çok fazla olduğunun belirtisidir. Hasta toleransına bağlı olarak infüzyon süresi uzatılabilir.

Kemoterapi kürleri herhangi bir toksisitenin yeterince iyileşmesinden sonra 3-4 haftalık intervallerle tekrarlanır.

Etoposid miyelosupresyona neden olduğundan lökosit ve trombosit sayılarının normale dönmesine izin vermek için tedavi üç haftalık aralıklardan daha sık tekrarlanmamalıdır. ETOSİD infüzyonu ile tedavi kürü yinelenmeden önce, miyelosupresyon belirtileri açısından kan tablosu incelenmeli ve tatminkar bulunursa tedavi verilmelidir.

Uygulama şekli:

ETOPOSİD sadece sağlık personeli tarafından kanser kemoterapötik ajanların kullanımında deneyimli doktorların denetiminde uygulanmalıdır.

ETOSİD yalnızca yavaş intravenöz infüzyonla kullanılır. Etoposid vücut boşlukları (plevra, periton ve diğer) içine enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.

Yalnızca yeni hazırlanmış, renksiz ve berrak çözeltileri kullanınız.

Kullanım talimatları ve uygulama ile ilgili detaylı bilgi için *bölüm 6.6.*'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan, ancak karaciğer fonksiyonları normal hastalarda, etoposidin dozu azaltılmalı ve hemotolojik alt değerleri ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Kreatinin klerensine göre önerilen doz rejimi aşağıdaki gibidir:

Kreatinin klerensi (ml/dak)	Önerilen günlük doz (standart dozun yüzdesi)
>50	100
15-50	75
<15	Kontrendikedir (Kontrendikasyonlar bölümüne bakınız).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hastalığın ve karaciğer yetmezliğinin şiddetine göre dikkatle doz ayarlaması yapılarak kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif bileşen, podofilotoksinler veya podofilotoksin türevleri veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Ağır hepatik yetmezliği olan hastalar,

- Ağır renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi <15 ml/dak, bkz. Bölüm 4.2)
- Ağır miyelosupresyonu olan hastalar
- İntra-arteriyel ya da intrakaviter enjeksiyonda (plevra, periton ya da diğer),
- Laktasyon döneminde
- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sarı humma ya da canlı aşilar ile eş zamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ETOSİD, sadece sağlık personeli tarafından kanser kemoterapötik ajanlarının kullanımında deneyimli doktorların denetiminde uygulanmalıdır. Uygulama sırasında enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar oluşabilir.

Hızlı intravenöz infüzyonun olası bir hipotansiyon reaksiyonu ortaya çıkarması nedeniyle, ETOSİD yavaş intravenöz infüzyonla verilmelidir. İnfüzyon süresi 30 dakika ila 60 dakika arasındadır.

Etoposidin intravenöz uygulanmasında ekstrevasyonu önlemek için son derece dikkat edilmelidir. Olası herhangi bir infiltrasyona karşı infüzyon bölgesinin uygulama sırasında mümkün olduğunca yakından izlenmesi önerilir. Ekstrevasyon reaksiyonları için spesifik bir tedavi şu anda bilinmemektedir.

Kızarma (flush), titreme, ateş, taşikardi, bronkospazm, dispne ve hipotansiyonla seyreden ve ölüme neden olabilen olası bir anaflaktik reaksiyon ortaya çıkabileceğinden, dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Önerilenden daha yüksek infüzyon konsantrasyonları alan çocuklarda oldukça sık olarak anaflaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu durumlarda infüzyon derhal durdurulmalıdır, tedavisi semptomatiktir. Hekimin kararına göre semptomimetikler, kortikosteroidler, antihistaminikler ya da plazma genişleticiler uygulanmalıdır.

Şiddetli miyelosupresyon sonrasında, enfeksiyonlar ya da kanama oluşabilir. Etoposid uygulaması sonrasında fatal miyelosupresyon bildirilmiştir. ETOSİD ile tedavi edilen hastalar, miyelosupresyon yönünden hem tedavi sırasında hem de tedaviden sonra sık olarak gözlenmelidir. Doz kısıtlayıcı kemik iliği supresyonu etoposid tedavisiyle ilişkili en önemli toksisitedir. Tedaviye başlamadan önce ve etoposidin takip eden dozlarında şu ölçümler

yapılmalıdır: Trombosit sayısı, hemoglobin miktarı, lökosit sayısı ve tam kan sayımı.

Etoposid tedavisine başlamadan önce radyoterapi ve/veya kemoterapi yapılmışsa, kemik iliğinin düzelebilmemesini sağlamak için yeterli zaman aralığı bırakılmalıdır.

Periferik kan sayımı ve karaciğer fonksiyonu izlenmelidir. Nötrofil sayısı 1.500 hücre/mm³ ya da trombosit sayısı 100.000 hücre mm³'ün altına düşmüşse ETOSİD uygulanmamalıdır. Bunun istisnası, kan hücre sayılarındaki düşüşün malign hastalık tutulumu nedeniyle olmasıdır.

Nötrofil sayısı 5 günden fazla süreyle 500 hücre/mm³'ün altına düşerse ya da bu düşüş ateş ya da enfeksiyonla birlikte olursa, trombosit sayısı 25.000 hücre/mm³'ün altına düşerse, başka bir 3. ya da 4.dereceden toksisite gelişirse ya da böbrek klirensi 50 ml/dak'nın altında ise başlangıç dozundan sonra uygulanacak dozun ayarlanması gerekir. İlâveten reçetelenmiş ilaçlar veya daha önce uygulanmış ve kemik iliği rezervini etkilemiş olan radyasyon tedavisi veya kemoterapinin miyelosupresif etkilerinin karşılanması için ETOSİD dozu değiştirilmelidir.

Etoposidin tek başına veya kombine tedavi şeklinde kullanılmasına bağlı olarak, kan tablosu normalde 21 gün içinde düzelir.

Hastaların yaklaşık %30-40'ında kusma ve bulantı oluşur. Bu istenmeyen etkiler antiemetiklerin uygulanmasıyla etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

Etoposid tedavisine başlamadan önce bakteriyel ve viral enfeksiyonlar kontrol altına alınmalıdır.

Etoposid, radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda ve kardiyak aritmisi olan, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, periferik nöropati, idrar yapma güçlüğü, epilepsi veya beyin hasarı veya ağız mukozasında iltihap olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Kemoterapi için etoposidin düşünüldüğü tüm vakalarda, hekim ilacın gerekliliği ve yararları ile istenmeyen etkilerinin tehlikesini tartarak karar vermelidir. Çoğu istenmeyen etkiler erken teşhis edildiğinde geri çevrilebilir. Şiddetli istenmeyen etkiler oluşursa, doz azaltılmalı ya da ilaç tedavisi kesilmelidir. Hekimin klinik kararına göre uygun düzenleyici önlemler alınmalıdır.

Etoposid tedavisine özellikle toksisite reküransının olasılığı göz önüne alınarak ve ilaç kullanımına devam edilmesinin gerekliliği için yerinde bir değerlendirmeye dayanılarak tedbirli bir şekilde devam edilmelidir.

Serum albumin seviyeleri düşük olan hastalarda etoposidin tetiklediği toksisite riski artabilir. Karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda birikim riskine karşı karaciğer ve böbrek işlevleri düzenli olarak takip edilmelidir.

Etoposid içeren kemoterapi rejimleriyle tedavi edilen hastalarda, miyelodisplastik sendromu içeren ya da içermeyen akut lösemi vakaları bildirilmiştir.

Kümülatif bir dozda (etoposid > 2000 mg/m²) sekonder akut non-lenfoblastik lösemi riski artar. Sekonder lösemi gelişimindeki kümülatif risklerin ya da yatkınlaştırıcı faktörlerin neler olduğu bilinmemektedir. Uygulama biçimlerinin ve kümülatif etoposid dozunun rolü tam anlamıyla açık değildir.

Bazı durumlarda sekonder lösemisi olan ve epi-podofilotoksin alan hastaların 11q23'te kromozomal anomalisi olduğu bulunmuştur. Bu anomali ayrıca bir epi-podofilotoksin içermeyen kemoterapi rejimi sonrası sekonder lösemi geliştiren ve lösemisi tekrar eden hastalarda da bulunmuştur. Epi-podofilotoksin tedavisi alan hastalarda sekonder lösemisinin diğer bir özelliği de kısa latensin bulunması gibi görünmektedir. Lösemi gelişimine kadarki medyan süre yaklaşık 32 ay idi.

Uzun süreli tedavi planlanırken etoposidin mutajenik ve karsinojenik etkileri (bkz. Bölüm 5.3) olduğu dikkate alınmalıdır.

Etoposidin mutajenik potansiyeli nedeniyle çocuk yapma potansiyeline sahip kadın ve erkekler tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 aya kadar etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Deri ya da mukozalar etoposide maruz kaldığında derhal bol miktarda su ile durulanmalıdır.

ETOSİD'in 1 ml'si 241 mg etanol içerir. 120 mg/m² etoposid dozunda, vücut yüzey alanı 1.6 m²

olan bir hasta 2.3 g etanol alacaktır. Bu tıbbi üründe hacmin %30,4 si kadar etanol (alkol) vardır; örneğin her dozda 1205 mg'a kadar, her dozda 30,4 mL biraya eşdeğer, her dozda 12,65 mL şaraba eşdeğer gibi. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile ve emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalarda dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 150 mg benzil alkol içermektedir. Prematüre bebeklere ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

Yardımcı maddeler arasında, prematüre bebeklere verildiğinde karaciğer ve böbrek yetmezliği, akciğer işlevlerinde kötüleşme, trombositopeni ve asit gelişimiyle birlikte seyreden hayatı tehdit edici bir sendromla ilişkilendirilmiş olan bir parenteral E vitamini müstahzarında bulunan polisorbata 80 adlı madde bulunmaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Radyoterapi ve miyelosupresyona neden olabilecek ilaçların uygulanması etoposidin neden olduğu miyelosupresyonu artırabilir.

Etoposid diğer ilaçların (örn. siklosporin) sitotoksik ve miyelosupresan etkilerini artırabilir. Etoposid monoterapisine kıyasla 2.000 ng/ml'nin üzerindeki yüksek dozlarda siklosporin ile birlikte oral etoposid uygulaması, etoposid maruziyetinde (Eğri Altındaki Alan: EAA) %80'lik bir artışa ve etoposid toplam vücut klirensinde %38'lik bir azalmaya neden olur.

Sisplatin ile eş zamanlı tedavi etoposidin toplam vücut klirensinde azalmayla ilişkilidir.

Fenitoin ile eş zamanlı tedavi etoposidin toplam vücut klirensinde ve etkililikte azalmayla ilişkilidir.

Bu nedenle, etoposide benzer miyolesupresif etkileri bulunan ilaçların önceden ya da eş zamanlı kullanımının aditif ya da sinerjik etkilere yol açabileceği tahmin edilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Oral antikoagülanların etkileri artabilir. Varfarin ile eş zamanlı tedavi Uluslararası

Normalizasyon Oranı (INR) değerinde yükselmeye neden olabilir. INR'nin yakından takip edilmesi önerilir.

Plazma proteinine *in vitro* %97 oranında bağlanır. Fenilbutazon, sodyum salisilat ve salisilik asit, etoposidin plazma proteinlerine bağlanmasını etkileyebilir.

Antrasiklinler ve etoposid arasında çapraz direnç olduğu klinik öncesi çalışmalarda deneysel olarak gösterilmiştir.

Fosfataz aktivitesini inhibe ettiği bilinen ilaçlarla (örn. Levamizol hidroklorür) etoposidin birlikte kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur.

Sarı humma aşısının kullanımı sistemik aşıyla ilişkili fatal sonuçlanan hastalık riskini artırır. Bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda canlı aşılarla immünizasyon fatal sonuçlanabilen şiddetli enfeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle bu gibi hastalarda canlı aşılar kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

ETOSİD, alkol içerdii için disülfiram ile birlikte alınmamalıdır.

Potansiyel olarak yararlı etkileşimler:

Etoposid genellikle diğer sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanılır ve sitotoksik etki yönünden sinerjistik etki gösterdikleri varsayılır. *In vitro* ortamda metotreksat ve sisplatin gibi bazı ilaçlar ile böyle bir sinerji gösterilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara hamile kalmaktan kaçınmaları önerilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve erkekler tedavi süresi boyunca ve tedaviden sonraki 6 ay içinde etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Eğer bir hasta etoposid tedavisini takiben çocuk sahibi olmayı planlıyorsa mutlaka genetik yönden bir uzmana danışması

önerilir.

Gebelik dönemi

Gebelik süresince uygulandığında etoposidin şiddetli konjenital defektlere neden olabileceğinden şüphe edilmektedir. Etoposid farelerde ve sıçanlarda, klinik olarak uygulanan dozlara eşdeğer dozlarda teratojeniktir. Hamile kadınlarda kullanımı sırasında güvenliliği ortaya koyulmamıştır, gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur.

ETOSİD mutlak bir endikasyon olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Bu ilaç gebe kadınlara verilirse ya da alınırken hamile kalınırsa uygun bir prenatal danışmanlık alınmalı ve tedavinin faydaları fetüse karşı riskleri açısından tartılmalıdır (5.3. *Klinik öncesi güvenlilik verileri* bölümüne bakınız).

Laktasyon dönemi

ETOSİD emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Etoposidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen çocuk üzerindeki risk hariç tutulamaz. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve emzirilen çocuk için potansiyel şiddetli istenmeyen etkiler bulunduğundan, etoposid tedavisinden kaçınılıp kaçınılmayacağına ya da emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin bir karar verilmelidir. Anne açısından ilacın önemi dikkate alınmalıdır. Etoposid emzirme süresince kontrendikedir ve tedavi süresince kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

ETOSİD fertiliteye azalmaya neden olabilir. Geri dönüşü olmayan kısırlık olasılığı vardır.

Etoposidin mutajenik potansiyeli nedeniyle çocuk yapma potansiyeline sahip kadınlar ve erkekler tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay içerisinde etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Eğer bir hasta etoposid tedavisini takiben çocuk sahibi olmayı planlıyorsa mutlaka genetik yönden bir uzmana danışması önerilir. Etoposid erkek fertilesini azaltabileceği için bir erkek hasta çocuk sahibi olmak isterse sperm koruma ve saklama yöntemlerinin uygulanması düşünülebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Etoposidin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma yürütülmemiştir. Uyku hali, şiddetli yorgunluk, mide bulantısı, kusma ve akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (kan basıncındaki düşüş nedeniyle meydana gelebilir) ya da geçici görme kaybı gibi istenmeyen etkilerde hasta araç ya da makine kullanmamalıdır.

ETOSİD'in içindeki etanol nedeniyle hastanın araç ve makine kullanma yeteneği zarar görebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır;

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

Her sıklık gruplamasında istenmeyen etkiler ciddiyetin azalış sırasına göre verilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Ateş ve sepsis bildirilmiştir.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın: Akut lösemi

Metabolik komplikasyonlar: Etoposidin diğer kemoterapötik ilaçlarla kombine kullanımı sonrasında bazen fatal tümör lizis sendromu bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Fatal sonuçlanan miyelosupresyon, anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni bildirilmiştir.

Etoposidin doz kısıtlayıcı toksik etkisi kemik iliği depresyonu, özellikle lökopeni ve trombositopenidir. 20 gün sonra kemik iliği genellikle tamamen düzelir. Kümülatif toksisite bildirilmemiştir.

Tedavi rejimi ve uygulama yoluna göre, en düşük granülosit ve trombosit değerleri etoposid

tedavisinden yaklaşık 10-14 gün sonra görülmüştür. İntravenöz uygulamada en düşük değerler genellikle oral uygulamada daha erken görülmüştür.

Lökopeni genellikle trombositopeniden daha sık oluşur ve genellikle orta ila şiddetli derecededir (DSÖ 3. veya 4.dereceden). Lökopeni ve şiddetli lökopeni (1.000 hücre/mm³'den düşük) etoposid/etoposid fosfat ile sırasıyla %60-91 ve %7-17 sıklığında görülür. Trombositopeni ve şiddetli trombositopeni (50.000 hücre/mm³'den düşük) etoposid/etoposid fosfat ile sırasıyla %28-41 ve %4-20 sıklığında görülür. Etoposid ile tedavi edilen nötropenik hastalarda ateş ve enfeksiyonlar daha sık bildirilmiştir. Kan değerleri son doz uygulandıktan 24 ila 28 gün sonra normale döner. Etoposidin monoterapi tedavisinde herhangi bir kümülatif toksik etki bildirilmemiştir. Hemogloblin değerlerinde düşme yaklaşık %40'dır.

Yaygın: Şiddetli miyelosupresyonu takiben kanama ve enfeksiyonlar.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Etoposid kullanımından sonra üşüme, titreme, kızarma, ateş, taşikardi, dispne, bronkospazm ve hipotansiyon ile karakterize anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Önerilenden daha yüksek konsantrasyonlarda infüzyon alan çocuklarda anafilaktik reaksiyon sıklığı daha yüksektir. Ancak, infüzyon konsantrasyonunun veya infüzyon hızının anafilaktik reaksiyon gelişiminde oynadığı rol kesin değildir. Kan basıncı genellikle infüzyonun tamamlanmasından sonraki birkaç saat içerisinde normale döner. Anafilaktoid reaksiyonlar etoposidin ilk dozunda oluşabilir.

Etoposid tedavisinde ölüme neden olan bronkospazma yol açan ani reaksiyonlar bildirilmiştir. Etoposid fosfat enjeksiyonlarına bağlı olarak hastaların %2'sinde yüzde kızarma ve %3'ünde deri döküntüleri bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genelde ilacın kesilmesi ve gerektiğinde adrenalini gibi vazopresör ajanlar, kortikosteroidler antihistaminikler veya plazma hacmi genişleticiler ile tedavi edilir.

Seyrek: ETOSİD'in içinde bulunan benzil alkol nedeniyle seyrek vakalarda aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Seyrek: Hiperürisemi bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Periferik nöropati vakaların %0,7-2'sinde görülmüştür. %0-3'ünde merkezi sinir sistemi üzerinde etkiler oluşmuştur (yorgunluk, uyku hali), kramplar

Seyrek: Santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucunda konfüzyon, hiperkinezi, uykuya eğilim (somnolans), yorgunluk, tat bozukluğu ve geçici görme kaybı. Merkezi sinir sistemi kaynaklı geçici görme kaybı, nörotoksisite (örn., uykuya eğilim, yorgunluk)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Optik sinir enflamasyonu

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Etoposid kullanımından sonra miyokard enfarktüsü ve ritim bozuklukları bildirilmiştir.

Aritmi

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hastalar etoposidin hızlı intravenöz uygulaması sonrasında geçici hipotansiyon bildirmişlerdir. Bu kardiyak toksisite ya da EKG değişiklikleriyle ilişkili değildir. Hipotansiyon genellikle etoposid enjeksiyonunun sonlandırılmasıyla ve/veya destekleyici tedavi ile düzelir. İnfüzyon tekrar başlatılırken, yavaş infüzyon seçilmelidir. Gecikmeli hipotansiyon gözlemlenmemiştir.

Hipertansiyon ve kızarma (ateş basması) da bildirilmiştir. İnfüzyonun kesilmesinden sonra birkaç saat içinde kan basıncı normale döner. Etoposid alan hastalarda klinik olarak anlamlı bir hipotansiyon gözlemlenirse, destekleyici tedavi başlatılmalıdır. Flebit görülebilir.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Etoposid tedavisinin kesilmesinden sonra, kendiliğinden spontan solumaya dönen apne bildirilmiştir. Bronkospazmla ilişkili olarak ani, fatal reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Öksürük, laringospazm ve siyanoz.

Seyrek: Pnömoni, interstisyel pnömoni / pulmoner fibrozis görülebilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, kabızlık.

Bulantı ve kusma hastaların yaklaşık % 31-43'ünde ortaya çıkar. Bu yan etkilerin kontrolünde anti-emetikler yararlı olmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

İntravenöz etoposid alan hastaların %10-13'ünde iştah kaybı bildirilmiş ve %1-6'sında stomatit gözlemlenmiştir. İshal hastaların %1-13'ünde görülmüştür.

Yaygın: Mukozit (stomatit dahil - %1-6 - ve özofajit), ishal

Seyrek: Disfaji, disguzi

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Hepatotoksisite. Etoposidin karaciğer ve böbreklerde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir ve birikme olasılığı nedeniyle fonksiyon bozukluğu görülebilir.

Yaygın olmayan: Etoposidin yüksek dozlarından sonra karaciğer enzimlerinde artma bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi, pigmentasyon. Hastaların yaklaşık % 66'sında ve bazen tam kelliğe kadar gidebilen geridönümlü alopesi görülür.

Yaygın: Kaşıntı, döküntü ve ürtiker.

Yaygın olmayan: Yüzde ve dilde ödem, terleme.

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (1 fatal), radyasyonla ortaya çıkana benzer dermatit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Etoposidin böbreklerde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir. Birikme olasılığı nedeniyle fonksiyon bozukluğu görülebilir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Amenore, anovulatuvar sikluslar, fertilitede azalma ve hipomenore.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, halsizlik.

Yaygın: Ekstravazasyon. Pazarlama-sonrası periyotta ekstravazasyon sonrası lokal yumuşak doku toksisitesi, şişlik, selülit ve deri nekrozu dahil nekroz gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Flebit.

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

Doz aşımı:

İntravenöz yoldan toplam 2.4-3.5 g/m²/gün dozda 3 günden fazla uygulama ağır mukozit ve miyelotoksisite ile sonuçlanır. Önerilenden yüksek dozda etoposid alan hastalarda metabolik asidoz ve ağır hepatik toksisite bildirilmiştir.

Tedavisi:

Etoposidin doz aşımına karşı denenen antidotların etkinliği belirlenmemiştir. Semptomatik ve destek tedavi yapılmalıdır. Hastalar yakından takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar/podofilotoksin türevleri.

ATC kodu: L01CB01.

Etoposid yarı sentetik, lipofilik bir podofilotoksin türevidir. Etoposid antineoplastik ve sitotoksik ajan olarak etkilidir. Topoizomeraz II (DNA açıcı enzim) enzimini etkiler ve böylece topoizomeraz etkisinin terminal fazında DNA sentezini inhibe eder. Bu da tek ve çift DNA zincirinin kırılması ile sonuçlanır. Etkinliği, serbest radikallerin hücre içi bağlanması ve topoizomeraz II enzimi ile etkileşme yoluyla DNA zincirinde tekli ve çiftli kırıkların indüklenmesine dayanır. Hücre ölümü etoposid konsantrasyonuna ve uygulama zamanına bağlıdır. Etoposidin etkisi hücre dönemine özgüdür ve en fazla hücreyi S ve erken G₂

dönemlerinde durdurur. Dinlenme halindeki hücrelerde sitotoksik etkisi sadece yüksek konsantrasyonlarda görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Etoposidin farmakokinetik özellikleri belirgin bireysel değişkenlik gösterir.

Emilim:

Farmasötik formu ve uygulama yeri açısından ilaç direkt kana karışır.

Dağılım:

Hızlı dağılım gösterir. Ortalama dağılım hacmi yaklaşık olarak vücut ağırlığının % 32'si kadardır. Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 18-29 L ya da 7-17 L/m² aralığına düşer. Etoposid BOS'na zayıf bir şekilde geçer. BOS ve intraserebral tümörlerde saptanabilmesine rağmen, buralardaki konsantrasyonları ekstraserebral tümörlerdekinden ve plazmadakinden daha düşüktür. Etoposid konsantrasyonları normal akciğerde, akciğer metastazlarından daha yüksektir ve primer tümörlerdekine ve normal miyometriyum dokusundakine benzerdir.

İnsan serumunda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 94). *In vitro* ¹⁴C işaretli etoposidin insan serum proteinlerine bağlanması üzerine diğer terapötik ilaçların etkisini belirleme çalışmasında, *in vivo* ulaşılan konsantrasyonlarda sadece fenilbutazon, sodyum salisilat, salisilik asit ve aspirin proteine bağlı etoposid ile yer değiştirmiştir.

Etoposidin bağlanma oranı, normal gönüllülerde ve kanser hastalarında serum albümin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Diğer bir deyişle, veriler, serum albümin konsantrasyonu ile serbest etoposid fraksiyonu arasında belirgin bir ters ilişki olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Erişkin veya çocuklarda etoposidin başlıca üriner metaboliti lakton halkasının açılmasıyla oluşan 4-hidroksi asit metabolitidir [4'-demetilepipodofilik asit- 9-(4,6-O-(R)-etiliden- b-D -glukopiranosid)]. Ayrıca insan plazmasında trans izomeri olarak da bulunur.

İnsanda, alınan dozun % 5-22'si glukronid ve/veya sülfat konjugatları olarak idrarla atılmaktadır.

Buna ek olarak uygun katekol oluşturmak için dimetoksifenol halkasının O-demetilasyonu CYP450 3A4 izoenzim yoluyla meydana gelir. İntravenöz infüzyondan sonra C_{maks} ve EAA değerleri aynı bireyde ve bireyler arasında belirgin değişiklikler gösterir.

Eliminasyon:

Etoposidin plazmadan temizlenmesi bi-eksponansiyel kinetik gösterir ve iki kompartmanlı modele uyar. IV uygulama ile etoposidin dağılımı en iyi 1,5 saatlik dağılım yarılanma ömrü ve 4 ila 11 saat arasında bir terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile bifazik bir işlemdir. Toplam vücut klerensi değerleri 33-48 ml/dak ya da 16 ila 36 ml/dak/m² arasındadır. Terminal yarılanma ömrü ve total vücut klerensi 100-600 mg/m²'lik doz aralığının üzerinde doza bağımlı değildir. Aynı doz aralığında plazma konsantrasyonunun zamana göre eğri altındaki alanı (EAA) ve maksimum plazma konsantrasyon değerleri dozla lineer olarak artar. Etoposid 4-5 gün süreyle günlük 100 mg/ m² uygulamadan sonra plazmada birikme yapmaz.

İntravenöz 3H-etoposid uygulamasından sonra (70-290 mg/m²) idrarla atılan radyoaktivite, alınan dozun % 42-67'si ve dışkı ile atılan radyoaktivite % 0-16'sı arasındadır. İntravenöz dozun yaklaşık % 45'i ve bunun 2/3'ü değişmeden 72 saatte idrarla atılmaktadır.

Etoposidin ortalama renal klerensi 7 ila 10 ml/dak/m² veya 80 ila 600 mg/m²'lik bir doz aralığında toplam vücut klerensinin yaklaşık % 35'idir. Dolayısıyla etoposid hem böbreklerle, hem de metabolize olma ve safra ile atılma gibi böbrek dışı yollarla vücuttan temizlenmektedir. Safra ile atılımın, etoposid eliminasyonunda çok düşük bir yol olduğu görülmektedir. İntravenöz dozun sadece % 6'sı veya daha azı etoposid olarak safrada bulunmaktadır. Etoposidin böbrek dışı klerensinin büyük kısmından metabolizma sorumludur. Erişkinlerde toplam etoposidin vücut klerensi kreatin klerensi, serum albümin konsantrasyonu ve böbrek dışı klerens ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda azalmış total vücut klerensi, artmış EAA ve kararlı durumda daha düşük bir dağılım hacmi bulunur. Sisplatin tedavisi, azalmış total vücut klerensi ile bağlantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaş:

Değişik yaş grupları arasında farmakokinetik parametrelerde çok az farklılıklar gözlenmesine rağmen bunların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Cinsiyet:

Cinsiyetler arasında farmakokinetik parametrelerde çok az farklılıklar gözlenmesine rağmen bunların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda plazma albümin düzeyleri ile etoposidin renal klerensi arasında ters ilişki vardır. Yükselmiş serum SGPT düzeyleri azalmış total ilaç vücut klerensi ile ilişkilidir. Önceden sisplatin kullanımı çocuklarda etoposidin total vücut klerensinde bir azalma ile sonuçlanır.

Çocuklarda yaklaşık olarak alınan dozun % 50'si 24 saat içinde etoposid olarak idrarla atılmaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda azalmış total vücut klerensi, artmış EAA ve kararlı durumda daha düşük bir dağılım hacmi bulunur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite:

Etoposid, memeli hücrelerinde mutajenik ve genotoksiktir. Etoposidin mutajenik olduğunu gösteren, gen ve kromozom düzeyinde mutasyonlara yol açtığına dair pozitif *in vitro* ve *in vivo* testler mevcuttur.

Etoposid embriyonik murin hücrelerinde ve insan hematopoietik hücrelerinde kromozom sayısında ve yapısında anomalilere, Çin hamsterlerinin over hücrelerinde, fare lösemi hücrelerinde zincirde kırılmalarla, DNA hasarlarına ve DNA-protein çapraz bağlarına, ayrıca Çin hamsteri over hücrelerinde doza bağlı olarak kromatid çiftleri değişiminde artışa neden olmuştur.

Üreme toksisitesi (teratojenisite):

Etoposid sıçanlarda, klinikte kullanılabilecek dozlarda teratojen etkilidir. Vücut yüzeyine göre önerilen klinik dozun % 1 ila 3'ünde farelerde ve sıçanlarda teratojenik ve embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. SPF sıçanlarına gestasyonun 6-15. günlerinde, 0.4, 1.2 ve 3.6 mg/kg intravenöz etoposid uygulanmasıyla, doza bağlı maternal toksisite, embriyotoksisite (prenatal mortalite, fetal resorpsiyonlar, düşük fetus ağırlığı) ve teratojenisite (majör iskelet anormallikleri,

eksensefali, ensefalosel ve anoftalmi) bildirilmiştir; 0.13 mg/kg'lık doz gecikmiş kemikleşmede bir artışa neden olmuştur. Swiss - Albino farelere gestasyonun 6., 7. veya 8. gününde 1, 1.5 veya 2 mg/kg intraperitoneal uygulama ile de doza bağlı embriyotoksisite (intrauterin fetus ölümü, düşük fetüs ağırlığı) ve teratojenisite (kranial anomaliler, majör iskelet anomalileri) bildirilmiştir.

Karsinojenisite:

Etoposidin karsinojenisitesini gösteren hayvan çalışmaları henüz yapılmamıştır. Ancak, DNA hasarı yapıcı etkisi ve mutajenisite potansiyeline dayanarak, etoposid insanlarda potansiyel olarak karsinojenik kabul edilmelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Benzil alkol

Polisorbat 80

Etanol (% 96)

Polietilen glikol 400

6.2. Geçimsizlikler

Etoposid, çökelti oluşma ihtimali artacağından pH'sı 8'den büyük tamponlu çözeltiler içinde dilüe edilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Etosid flakonlar konsantrasyonu 0.2-0.4 mg/ml olacak şekilde seyreltikten sonra hem cam hem de plastik ambalaj içinde normal odanın floresans ışığı altında oda sıcaklığında (25°C) 0.2 mg/ml konsantrasyonunda 96 saat, 0.4 mg/ml konsantrasyonunda 24 saat stabildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korunması için ambalajında saklanmalıdır.

Tek kullanımlıdır. Kullanımdan arta kalan çözelti atılmalıdır.

Ürünün açıldıktan sonraki raf ömrü ve saklama koşulları için *bölüm 6.3.*'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Renksiz Tip I cam flakon ambalajında piyasaya sunulmaktadır. Her bir kutuda bir adet flakon bulunur.

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

ETOSİD sulandırılmadan kullanılmamalıdır.

Yalnızca yeni hazırlanmış, renksiz ve berrak çözeltileri kullanınız.

Tek kullanımlıktır. Çözelti kullanım anında şişeden alınır.

ETOSİD %0.9 sodyum klorür (serum fizyolojik) veya %5 glikoz çözeltisi ile 1:50 ve 1:100'lük dilüsyonları hazırlandıktan sonra yalnızca intravenöz infüzyonla verilmelidir, vücut boşlukları (plevra, periton ve diğer) içine enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır. İntravenöz infüzyon için gerekli etoposid dozuna ulaşmak için, uygulamadan hemen önce hazırlanan çözeltinin etoposid konsantrasyonu 0.4 mg/ml'den fazla olmamalıdır.

Tedavi başlangıcında, önce %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ile toplardamarların permeabilitesini kontrol ediniz.

Etoposidin damar dışına çıkmamasına dikkat edilmelidir, zira ülserasyon ve nekroza neden olabilir.

Bütün sitostatik ajanlar gibi etoposid de koruyucu elbise, eldiven, yüz maskesi kullanılarak hazırlanmalıdır. Eğer mümkünse, etoposid çekerocak içinde hazırlanmalıdır.

Dikkatli kullanılmalı, deri ve mukoz membranlarla temasından kaçınılmalıdır.

Hamile olan hastane personeli etoposidi uygulamamalıdır.

Eğer göz kontamine olursa gözler su ile yıkanmalı eğer gerekirse doktor yardımı istenmelidir.

Sitostatik ilaçların rekonstitusyonu için kullanılan (şırınga, iğne gibi) atılacak eşyalar için ön tedbirler alınmalıdır. Atılacak eşyalar ve vücut artıkları iki polietilen torbaya konarak kapatılır ve

1000°C’de yakılarak yok edilir. Sıvı artıklar defalarca su kullanılarak tuvalet vasıtasıyla atılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Telefon : 0216 492 57 08

Faks : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

223/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ