

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HOLOXAN 500 mg IV infüzyon için toz içeren flakon

Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 500 mg ifosfamid içerir.

Yardımcı maddeler :

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyon için çözelti hazırlamaya uygun toz.

Beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Testis tümörleri: Başlangıç tedavisine yetersiz ya da hiç yanıt alınamayan ve TNM sınıflandırmasına göre evre II ile IV arası ilerlemiş tümörü olan hastaların (seminom ve non-seminomlar) kombine kemoterapisinde.
- Over karsinomu: Platinum türevleriyle tedavi dahil başlangıç tedavisine yanıt alınamayan ilerlemiş tümörü olan hastaların (FIGO III ve IV) kombine kemoterapisinde.
- Servikal karsinom: İlerlemiş tümörü olan hastaların (FIGO III ve IV) ve nükslerin monoterapisinde.
- Meme kanseri: Tedaviye dirençli ileri evre veya nüks etmiş meme kanserinin palyatif tedavisinde.
- Küçük hücreli olmayan bronş karsinomu: İnoperabl ya da metastazı olan hastaların mono ya da kombine kemoterapisinde.
- Küçük hücreli bronş karsinomu: Kombine kemoterapide.
- Yumuşak doku sarkomaları (osteosarkom ve rabdomyosarkom dahil): Standart tedavilerle yanıt alınamayan osteosarkom veya rabdomyosarkomluların mono ya da kombine kemoterapisinde. Cerrahi ve radyasyon tedavileriyle yanıt alınamayan diğer yumuşak doku sarkomalarının mono ya da kombine kemoterapisinde.
- Ewing sarkomu: Primer sitostatik tedaviyle yanıt alınamayan olguların kombine kemoterapisinde.

- Pankreas karsinomu: Diğer tedavi biçimleriyle yanıt alınamayan ileri evre olguların mono veya kombine kemoterapisinde.
- Non-Hodgkin lenfomalar: Başlangıç tedavisiyle yetersiz ya da hiç yanıt alınamayan ileri derecede habis non-Hodgkin lenfomaların kombine kemoterapisinde. Nükseden tümörlerin kombine kemoterapisinde.
- Hodgkin hastalığı: Primer sitostatik tedaviyle yanıt alınamayan nüksemiş ya da tedaviye dirençli lenfomaların kombine kemoterapisinde.
- Plevral ve peritoneal malign mezotelyoma tedavisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Dozaj, her hasta için hastanın genel sağlık durumu ve kan tablosuna göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Başka türlü önerilmediğinde aşağıdaki dozlar önerilmektedir:

- Bölünmüş uygulama: 5 gün arka arkaya, 30 dakika ile 2 saat arasında intravenöz kısa süreli infüzyonla günde vücut alanının m^2 'si başına 1.2-2.4 g (30-60 mg/kg). Bu uygulamada her bir siklus başına toplam doz 6-12 g/ m^2 (150-300 mg/kg) olmaktadır.
- Devamlı infüzyon: Genellikle 24 saatlik devamlı infüzyonla gidecek şekilde vücut alanının m^2 'si başına tek bir yüksek doz olarak 5 g (125 mg/kg). Bu uygulamada toplam doz her bir siklus için 8 g/ m^2 (200 mg/kg)'den fazla olmamalıdır.

Tek yüksek doz, bölünmüş uygulamaya oranla daha yüksek hematolojik, ürolojik, nefrolojik ve merkezi sinir sistemi toksisitesine yol açabilir.

Not: Yukarıda bahsedilen doz önerileri genelde monoterapi için geçerli dozlardır. Diğer sitostatiklerle kombinasyon tedavilerinde, doz tedavi protokolünün tipine göre ayarlanmalıdır. Benzer toksisiteye sahip diğer sitostatiklerle kombine kullanımda, doz azaltma ve/veya tedavisiz ara dönemlerin uzatılması gerekli hale gelebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi kürleri 3-4 hafta ara ile tekrarlanabilir. Tedavi ve/veya tedavisiz ara dönemlerin süresi terapötik endikasyona, kombine tedavi şemasına, hastanın genel durumuna, laboratuvar parametrelerine ve kan tablosunun normale dönüş süresine bağlıdır.

Uygulama şekli:

HOLOXAN, sadece onkolojide deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Çözeltide ifosfamid konsantrasyonlarının % 4'ü aşmamasına dikkat edilmelidir.

Bölünmüş uygulama, verilen hacme bağlı olarak 30 dakika ile 2 saat arasında intravenöz kısa süreli infüzyonla yapılır. Tek bir yüksek doz olarak uygulama ise genellikle 24 saatlik devamlı infüzyonla gidecek şekilde yapılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

İfosfamid karaciğerdeki mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda gerçekleştirilen bir çalışma bulunmadığından bu hasta grubu için özel bir dozaj önerisi bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği durumunda ifosfamid kullanımı kontrendikedir. Bu nedenle bu hasta grubu için özel bir dozaj önerisi bulunmamaktadır.

İfosfamid ve metabolitleri esas olarak idrarla atıldığından, böbrek işlevlerinin bozulduğu hastalarda dozun azaltılması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Belirlenmiş tedavi planlarını esas alan, yetişkinler için önerilmiş benzer dozajlar çocuklar ve gençler için de kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Genellikle, yaşlı hastalarda doz seçiminde yüksek sıklıkta görülen karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle ya da eşlik eden hastalığı veya başka bir ilaç tedavisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Miyelosüpresyonlu hastalar:

Bu popülasyonda doz aşağıdaki tabloya göre azaltılmalıdır:

<i>Lökosit sayısı /l</i>	<i>Trombosit sayısı /l</i>	<i>Dozaj</i>
> 4.000	> 100.000	Planlanan dozun %100'ü
4.000 – 2.500	100.000 – 50.000	Planlanan dozun %50'si
< 2.500	< 50.000	Değerler normale dönene kadar doz uygulanmaz ya da hastaya özel karar verilir

4.3. Kontrendikasyonlar

HOLOXAN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İfosfamide karşı bilinen aşırı duyarlılık durumları
- Kemik iliği fonksiyonunda ciddi azalma (özellikle önceden sitotoksik ajanlar veya radyoterapi almış hastalarda)
- Mesane enflamasyonu (sistit)
- Böbrek fonksiyonu bozukluğu ve/veya üriner akımın engellenmesi
- Akut enfeksiyonlar
- Hamilelik ve emzirme dönemi (Bkz. Bölüm 4.6 “Gebelik ve laktasyon”)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Kan ve lenfatik sistem hastalıkları / Araştırma sonucu bulunan bozukluklar: Kan değerleri

normale dönene kadar düzenli aralıklarla test yapılmalıdır. Daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmış hastalarda böbrek yetmezliği olan hastalarda oldukça şiddetli bir miyelosüpresyon beklenmelidir. Bu nedenle bu tür durumlarda hastaların hematolojik açıdan yakından izlenmesi gerekir. Her uygulama öncesi lökosit, trombosit ve hemoglobin düzeyleri ölçülmeli ve tedaviden sonra da gerekirse her gün olmak üzere bu testler uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır. Kesin gerekli değilse lökosit düzeyleri 2.500/µl altında olan hastalara ifosfamid verilmemelidir. Ateş ve/veya lökopeni gelişirse profilaktik olarak antibiyotik ve/veya antimikotikler verilmelidir.

- İmmün sistem hastalıkları: İmmün sistemi zayıf hastaların (örn. diabetes mellitus, kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar) yakından izlenmesi gerekir.
- Psikiyatrik hastalıklar / Sinir sistemi hastalıkları: Beyin metastazı ve/veya serebral semptomları olan hastaların düzenli olarak izlenmesi gerekir. İfosfamidin merkezi sinir sistemi üzerinde toksik etki riski bulunduğu için, hastaların dikkatle izlenmesi gerekir. Ensefalopati gelişirse, ifosfamid tedavisi kesilerek yeniden başlanmamalıdır. Ensefalopati gelişimi için risk faktörleri arasında böbrek işlevlerinin bozulması (kreatinin > 1.5 mg/dl), nefrotoksik ilaçlarla (örn. sisplatin) daha önceden tedavi görmüş olmak ve post-renal obstrüksiyon (örn. pelvis tümörleri) bulunmaktadır. Ensefalopati gelişiminin diğer risk faktörleri arasında genel durumun bozuk olması, ileri yaş, alkol bağımlılığı geçmişi, serum albumin veya serum hidrojen karbonat düzeylerinin azalmış olması, asidoz ve karaciğer fonksiyonlarının bozuk olması sayılabilir. İfosfamide bağlı ensefalopati durumunda merkezi sinir sistemine etkili ilaçlar (örn. antiemetikler, trankilizanlar, narkotikler ya da antihistaminikler) çok dikkatli kullanılmalı ya da mümkünse kesilmelidir.
- Kalp hastalıkları / Araştırma sonucu bulunan bozukluklar: Önceden kalp hastalığı olan hastalarda kullanımda özel dikkat gerekir. Düzenli olarak elektrolit kontrolü yapılmalıdır. Dahası, önceden kalp bölgesine radyoterapi ve/veya antrasiklinlerle adjuvan tedavi almış hastalarda ifosfamidin kardiyotoksik etkilerinin artabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır.
- Mide-barsak sistemi hastalıkları: Stomatit olasılığını azaltmak açısından ağız hijyenine dikkat edilmelidir. Bulantı ve kusma sıklık ve şiddetini azaltmak için antiemetiklerin zamanında kullanılması gerekir.
- Karaciğer ve safra yollarının hastalıkları: Tedaviye başlamadan önce karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılıp kullanılmayacağına bireysel olarak hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Bu tür hastalarda yakından izlem gerekir. Alkol bağımlılığı karaciğer fonksiyon bozukluğu riskini artırır.
- Böbrek ve üriner hastalıklar: Tedaviye başlamadan önce böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılıp kullanılmayacağına bireysel olarak hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Bu tür hastalarda yakından izlem gerekir. Tedavi sırasında düzenli olarak böbrek işlevlerinin ve idrar sedimenti dahil idrar analizlerinin yapılması gereklidir.

Her bir ifosfamid dozundan önce ve sonra idrar analizi yapılması önerilir. Tedaviye başlamadan önce, varsa idrar yollarındaki herhangi bir tıkanıklığın, sistitin, enfeksiyonun ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi gerekir. İfosfamid tedavisi uygulanmaktayken gelişen makro ya da mikro hematürinin eşlik ettiği sistit durumunda tedavi durumu normale dönene kadar durdurulmalıdır.

İfosfamid tedavisi gören hastalarda, hastaların yeterli düzeyde sıvı almış olmasına, mesanelerinin düzenli olarak boşaltılmasına ve mesna kullanılmasına özel dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 “Pozoloji ve uygulama şekli”).

Özellikle ifosfamidle uzun süreli tedavilerde yeterli diürezin sağlanması ve renal fonksiyonların düzenli olarak kontrolü gereklidir. Bu durum çocuklarda özellikle önemlidir. Nefropati gelişimi durumunda, ifosfamid tedavisine son verilmezse irreversibl böbrek hasarı oluşur. Bu nedenle bu tür durumlarda risk/fayda oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

Nefrotoksisite için predispozan faktörler arasında ifosfamidin kümülatif dozunun büyük miktarlarda olması (özellikle 3 yaş altı çocuklarda) yer almaktadır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi bittiğinde glomerüler ve tübüler böbrek fonksiyonları değerlendirilerek kontrol edilmelidir.

Nefrektomili hastalarda, böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda ve daha önceden nefrotoksik ilaç (sisplatin gibi) kullanmış hastalarda dikkat gerekir. Bu tür hastalarda miyelotoksisite, nefrotoksisite ve serebral toksisitenin sıklık ve yoğunluğu artar.

- Üreme sistemi ve meme hastalıkları / Doğumsal, ailesel ve kalıtsal hastalıklar: İfosfamidin mutajen potansiyeli vardır ve genotoksik etkilidir. İfosfamid tedavisi uygulanacak erkekler tedaviden önce spermelerini saklama yöntemleri konusunda bilgilendirilmeli ve ne tedavi sırasında ne de tedavi sonlandırıldıktan sonraki 6 aylık sürede çocuk sahibi olmamalıdır. Cinsel olarak aktif erkekler ve kadınlar etkin doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır.
- Genel bozukluklar ve uygulama bölgesiyle ilgili hastalıklar: İfosfamidin sitotoksik etkileri ancak karaciğerde aktivasyonu sonrası ortaya çıktığından, ifosfamid içeren bir çözeltinin venlerin çevresine kazayla uygulanmasına bağlı doku hasarı riski bulunmamaktadır. Buna rağmen çözeltinin damar dışına sızdığı durumlarda infüzyona hemen son verilmesi, sızmış çözeltinin uygulama iğnesinden geri çekilmesi, bölgenin tuzlu su çözeltisiyle irigasyonu ve ilgili ekstremitenin immobilize edilmesi önerilir.
- Araştırma sonucu bulunan bozukluklar: Diyabetli hastaların ifosfamidle tedavisi sırasında antidiyabetik tedavinin zamanında ayarlanabilmesi için kan şekeri düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Bkz “İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler.”

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Diğer sitostatikler veya radyasyon ile etkileşimin bir sonucu olarak miyelotoksisitesi artabilir. Allopurinol veya hidroklorotiyazidin ifosfamidle birlikte uygulanmasıyla miyelosüpresif etki artabilir.
- İfosfamidin immünosüpresif etkisi nedeniyle, uygulanan aşılarla yetersiz cevap alınabilir. Canlı virüs aşılarında aşuya bağlı bir enfeksiyon durumu oluşabilir.
- İfosfamid ile birlikte kullanımı varfarinin antikoagülan etkisini ve hemoraji riskini artırabilir.
- İfosfamid kullanımından önce veya ifosfamid kullanılmakta iken sisplatin, aminoglikozitler, asiklovir veya amfoterisin B gibi nefrotoksik ilaçların kullanılması, ifosfamidin nefrotoksik etkisini ve sonuç olarak hematotoksite ve merkezi sinir sistemi nörotoksisite etkilerini artırır.
- Merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaçlar (örn. antiemetikler, trankilizanlar, narkotikler ya da antihistaminik ilaçlar) ifosfamide bağlı ensefalopati durumunda çok dikkatli kullanılmalı ya da mümkünse kesilmelidir.
- İfosfamid tedavisi sülfonilürelerin kan şekerini düşürücü (hipoglisemik) etkilerini artırabilir.
- *İn vitro* deneylerden elde edilen bulgular bupropionun esas olarak mikrozomal enzimlerden sitokrom P450 IIB6 (CYP2B6) aracılığıyla katabolize edildiğini göstermektedir. Bu nedenle

bupropionla, izoenzim CYP2B6 üzerinde etkili preparatların (orphenadrine, siklofosamid ve ifosfamid gibi) birlikte kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. İfosfamid tedavisinden önce veya birlikte kullanımı durumunda fenobarbital, fenitoin, benzodiazepinler, pirimidon, karbamazepin, rifampisin ya da kloraldehitin, özellikle karaciğerde yer alan mikrozomal CYP izoenzimlerini indüklemeye riski bulunmaktadır.

- Greyfurt CYP izoenzimlerini inhibe eden bir madde içerir ve bu nedenle ifosfamidin metabolik aktivasyonunu ve sonuç olarak da etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle ifosfamidle tedavi gören hastalar greyfurt ile bu meyveyi içeren besinleri yemekten ve bu meyveyi içeren meyva sularını içmekten kaçınmalıdır.
- İfosfamid radyoterapi sonucu oluşan cilt reaksiyonlarını (radyasyon recall sendromu) şiddetlendirebilir.
- Siklofosamid ile benzer şekilde, ifosfamid tedavisinde de aşağıdaki etkileşimlerin görülmesi muhtemeldir: Klorpromazin, tri-iyodotironin veya disülfiram (Antabus) gibi aldehid dehidrogenaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında etkisi ve toksisitesi artabilir; Süksametonyumun kas gevşetici etkisini artırabilir.
- CYP 3A4 inhibitörleri: İfosfamid aktivasyonunun azalması ve metabolizasyonu, ifosfamidin etkinliğini azaltabilir. CYP3A4 inhibisyonu aynı zamanda merkezi sinir sistemi toksisitesi ve nefrotoksitesiteyle birlikte olan bir ifosfamid metabolitinin artışına neden olabilir. CYP 3A4 inhibitörleri arasında aşağıdakiler bulunur:
 - Ketokonazol
 - Flukonazol
 - İtrakonazol
 - Sorafenib

Aynı zamanda aprepitant için aşağıdaki uyarıya bakınız:

- Aprepitant: Raporlar, CYP 3A4 enzimini hem uyarı hem de orta dereceli olarak inhibe eden aprepitant ile antiemetik profilaksi yapılan hastalarda ifosfamidin nörotoksitesinin arttığını öne sürmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

İfosfamidin gebelik /ve-veya/ fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. HOLOXAN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımında tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Gebelik sırasında ifosfamid kullanılırsa ya da ifosfamid tedavisi alınırken gebe kalınırsa, hasta olabilecekler konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

İfosfamid kullanmakta olan kadınlar tedavi sırasında gebe kalmamalıdır.

Yapılan hayvan çalışmaları, ifosfamidin gebe kadınlara uygulandığında genotoksik etkilere ve fetusta hasara yol açabileceğine işaret etmektedir. Gebeliğin ilk üç ayında hayati önemi olan bir

endikasyonda, gebeliğe son vermek için tıbbi bir konsültasyon kesinlikle gereklidir. Gebeliğin ilk üç ayından sonra; tedavi ertelenemez ise ve hasta gebeliğini devam ettirmek istiyorsa; hasta küçük fakat olası bir teratojenik risk ile fetusa olası hasar riski hakkında bilgilendirildikten sonra kemoterapi uygulanabilir.

Laktasyon dönemi

HOLOXAN anne sütüne geçtiği için, tedavi sırasında anneler bebeklerini emzirmemelidir. Fetusun maternal plasenta aracılığıyla HOLOXAN'a maruz kalabileceği de dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Bir alkilleyici ajan olarak ifosfamid etki mekanizması nedeniyle sıklıkla azospermi ve/veya kalıcı oligospermi ile sonuçlanacak şekilde spermatogenezde bozulmaya (seyrek olarak irreversibl) neden olur.

Yaygın olmayan bir şekilde amenore ve dişi cinsiyet hormonlarında azalmayla sonuçlanan irreversibl ovülasyon bozuklukları bildirilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İfosfamid, motorlu bir taşıt veya bir makine kullanma kabiliyetini etkileyebilir. Bu durum, ya oluşan ensefalopati nedeniyle direkt olarak veya özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde etkili ilaçlar veya alkol ile birlikte alındığında bulantı ve kusmanın bir sonucu olarak, dolaylı şekilde görülebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tek başına ifosfamid tedavisi almakta olan hastalarda doz kısıtlayıcı toksisite olarak miyelosüpresyon ve ürotoksisite görülür. Mesna gibi üriner sistem koruyucusunun birlikte kullanımı, dikkatli bir hidrasyon ve dozun bölünerek verilmesiyle hematüri (özellikle hemorajik sistitle beraber olan makro hematüri) görülme sıklığı önemli derecelerde azaltılabilir. Lökopeni görülürse de bu durum hafif ve orta şiddette olur. Diğer önemli yan etkiler arasında alopesi, bulantı, kusma ve merkezi sinir sistemiyle ilgili toksisite bulunmaktadır.

Aşağıda ifosfamidle bildirilen tüm advers reaksiyonlar listelenmiştir. Görülen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek, izole raporlar dahil (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni

Sepsis

Benign ve habis neoplazmlar (kist ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Sekonder tümörler

İdrar yollarının karsinomu

Miyelodisplastik sendrom

Akut lösemi

Kan ve lenfatik sistemle ilgili hastalıklar

Çok yaygın:	Miyelosüpresyon Lökopeni Nötropeni
Yaygın:	Trombositopeni
Seyrek:	Anemi
Çok seyrek:	Hemolitik üremik sendrom Yaygın damar içi pıhtılaşma

İmmün sistem hastalıkları

Seyrek:	Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Çok seyrek:	Anafilaktik şok

Endokrin sistem hastalıkları

Yaygın olmayan:	İrreversibl ovülasyon bozuklukları
Seyrek:	Uygunsuz ADH sekresyonu sendromu

Metabolizma hastalıkları ve beslenmeyle ilgili hastalıklar

Yaygın:	Metabolik asidoz
Yaygın olmayan:	Anoreksi
Seyrek:	Hiponatremi Dehidratasyon Su retansiyonu Elektrolit dengesizlikleri
Çok seyrek:	Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:	Halüsinasyonlar Depresif psikoz Oryantasyon bozukluğu Yerinde duramama Konfüzyon
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Ensefalopati Uyuşukluk hali
Yaygın olmayan:	Uykuya meyil Unutkanlık Sersemlik hali

Seyrek: Serebellar sendrom

Çok seyrek: Koma

Nöbet (havale)

Polinöropati

Göz hastalıkları

Seyrek: Görmede bulanıklık

Çok seyrek: Görme bozuklukları

Kalp hastalıkları

Yaygın olmayan: Aritmi

Ventriküler aritmi

Supraventriküler aritmi

Kalp yetmezliği

Çok seyrek: Kalp durması

Miyokard enfarktüsü

Damar hastalıkları

Yaygın olmayan: Kanama

Seyrek: Hipotansiyon

Çok seyrek: Tromboembolizm

Solunum sistemi hastalıkları

Seyrek: Pulmoner hastalık

Öksürük

Dispne

Çok seyrek: İnterstisiyel pnömoni

İnterstisiyel pulmoner fibroz

Solunum yetmezliği

Toksik alerjik pulmoner ödem

Mide-barsak sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı

Kusma

Yaygın olmayan: Diyare

Kabızlık

Seyrek: Stomatit

Fekal inkontinans

Çok seyrek: Akut pankreatit

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Seyrek: Döküntü

Dermatit

Çok seyrek: Toksik deri reaksiyonları

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek: Kramplar

Çok seyrek: Rikets

Osteomalazi

Rabdomiyoliz

Böbrekler ve üriner sistem hastalıkları

Çok yaygın: Hematüri

Mikrohematüri

Yaygın: Hemorajik sistit

Nefropatiler

Tübüler fonksiyon bozukluğu

Makrohematüri

Yaygın olmayan: İnkontinans

Dizüri

İdrar sıklığında bozukluk

Mesane iritasyonu

Seyrek: Glomerül fonksiyon bozukluğu

Tübüler asidoz

Proteinüri

Akut böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği

Üriner inkontinans

Çok seyrek: Fanconi sendromu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Spermatogenezde azalma

Yaygın olmayan: Amenore

Dişi seks hormonlarında azalma

Seyrek: Azospermi
Kalıcı oligospermi

Genel bozukluklar ve uygulama yeriyle ilgili rahatsızlıklar

Çok yaygın: Ateş
Yaygın: Astenik durumlar
Yorgunluk
Halsizlik
Kırıklık

Seyrek: Mukozit
Enjeksiyon yerinde reaksiyon

Çok seyrek: Ölüm

Araştırma sonucu bulunan bozukluklar

Yaygın olmayan: ST segment yükselmeleri
Karaciğer enzimlerinde yükselme
SGOT düzeylerinde yükselme
SGPT düzeylerinde yükselme
Gamma-GT düzeylerinde yükselme
ALP düzeylerinde yükselme
Bilirubin düzeylerinde yükselme

Seyrek: Fosfatüri

Hasar, zehirlenme ve prosedüre ilişkin rahatsızlıklar

Çok seyrek: Radyoterapide yoğun reaksiyon

Konjenital, ailesel ve genetik hastalıklar

Seyrek: Aminoasidüri

Advers etkiler ve görülme sıklıkları hakkındaki ek bilgiler ise şu şekildedir:

- ***Enfeksiyon ve enfestasyonlar / Solunum sistemi hastalıkları***

Yaygın olmayan bir şekilde pnömoni bildirilmiştir.

Çok seyrek olarak interstisiyel pnömoni ve kronik interstisiyel pulmoner fibroz görülebilir.

Öksürük ve dispne gibi klinik belirtiler seyrek görülen pulmoner hastalıklara eşlik eder ve çok seyrek olarak bu hastalıklar solunum yetmezliği oluşacak şekilde kötüleşir.

Çok seyrek olarak toksik alerjik pulmoner ödem olguları tanımlanmıştır.

- ***Benign ve habis neoplazmlar (kist ve polipler dahil)***

Diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi ifosfamid tedavisi de geç sekel olarak yaygın olmayan bir şekilde sekonder tümör ya da bunların öncülü idrar yollarının karsinomu ve

miyelodisplastik sendromla sonuçlanan akut lösemi bildirilmiştir. Hayvan çalışmaları ile usulüne uygun mesna kullanımıyla mesane kanseri gelişim riskinin belirgin olarak azaltılabileceği kanıtlanmıştır.

- ***Kan ve lenfatik sistemle ilgili hastalıklar / Enfeksiyon ve enfestasyonlar / Damar hastalıkları / Genel bozukluklar ve uygulama yeriyle ilgili rahatsızlıklar***

Miyelosüpresyon çok yaygın görülen dozla ilişkili ve doz kısıtlayıcı bir advers etkidir. Miyelosüpresyon esas olarak lökopeni ve daha az oranda kanama riskini arttıran trombositopeni şeklinde seyredir. Yüksek dozlarda lökopeni neredeyse tüm olgularda görülür. Anemi genel olarak seyrek görülür ve birden fazla tedavi siklusu uygulamadan ortaya çıkmaz.

Miyelosüpresyon genellikle reversibl olup tedavi her 3-4 haftada bir verilebilir. İfosfamidin diğer miyelosüpresif ajanlarla birlikte uygulandığı durumlarda dozda ayarlama gerekebilir. Nötropeni nedeniyle ateş görülebilir ve buna enfeksiyonlar da eşlik edebilir. Şiddetli miyelosüpresyonun olduğu hastalarda yaşamı tehdit edebilecek sepsise ilerleyebilen enfeksiyon riski yüksektir.

Normalde altta yatan bir nedene bağlı uyarılan tromboembolizm, DIC (yaygın damar içi pıhtılaşma) ya da hemolitik-üremik sendrom gibi belirli komplikasyonların, ifosfamid dahil kemoterapi gören hastalarda sıklığı artabilmektedir.

- ***İmmün sistem hastalıkları / Damar hastalıkları / Deri ve derialtı dokunun hastalıkları***

Seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Döküntü, ateş ve hipotansiyon vb. ortak klinik işaretleri vardır. Çok seyrek olarak alerjik reaksiyonlar anafilaktik şoka doğru ilerleyebilir.

- ***Endokrin sistem hastalıkları / Metabolizma hastalıkları ve beslenmeyle ilgili hastalıklar***

Seyrek olarak hiponatremi, su retansiyonu ve diğer ilişkili belirtilerle (konfüzyon, kramplar) birlikte uygunsuz ADH sekresyonu sendromu gözlenmiştir.

- ***Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları***

Çok seyrek olarak ifosfamid içeren kombine kemoterapi rejimleri, rabdomiyoliz gelişiminde katkıda bulunan bir faktör olabilmektedir.

- ***Psikiyatrik hastalıklar / Sinir sistemi hastalıkları***

Çok yaygın olarak ensefalopati gelişebilmektedir. Bu durum ifosfamid tedavisine başlandıktan sonraki bir kaç saat ya da bir kaç günde gelişebilmektedir. Ensefalopati ve buna eşlik eden belirtiler genellikle reversibl olup, son ifosfamid dozundan bir kaç gün sonra kendiliğinden düzelir. Ensefalopatinin en sık bildirilen semptomu uyuşukluk halidir; seyrek olarak uykuya meyile ve çok seyrek olarak komaya doğru ilerleyebilir. Diğer yaygın olmayan semptomlar arasında unutkanlık, depresif psikoz, oryantasyon bozukluğu, yerinde duramama, sersemlik hali, konfüzyon, halüsinasyonlar ve seyrek olarak görülen serebellar sendrom ve inkontinans (fekal ve üriner) bulunmaktadır. Çok seyrek olarak fatal sonuçlanabilen havale ve koma durumu da bildirilmiştir.

İfosfamide bağlı ensefalopatili hastalarda metilen mavisi kullanıldığında, semptomların daha hızlı bir şekilde düzeldiği yönünde bildirimler bulunmaktadır. Ancak metilen mavisinin kullanımı diğer raporlarla desteklenmemektedir. Bu nedenle ifosfamide bağlı ensefalopatinin tedavisinde metilen mavisinin kullanımı ancak çok şiddetli olgularda ve dikkatli bir şekilde risk/fayda analizi yapıldıktan sonra bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

Seyrek olarak polinöropati gelişebilmektedir.

- ***Göz hastalıkları***

Seyrek olarak görmede bulanıklık ve izole olgularda görme bozuklukları bildirilmiştir.

- ***Kalp hastalıkları / Araştırma sonucu bulunan bozukluklar***

Yaygın olmayan bir oranda, özellikle de ileri derecede yüksek ifosfamid dozlarının uygulanmasından sonra ventriküler ve supraventriküler aritmiler gibi aritmiler, ST segment yükselmeleri ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Çok seyrek olgularda aritmiler fatal kalp durmasına ilerleyebilir. Yine çok seyrek olgularda miyokard enfarktüsü bildirilmiştir; ancak bu durumun ifosfamid tedavisiyle açık bir şekilde bağlantısı kurulamamıştır.

- ***Mide-barsak sistemi hastalıkları / Metabolizma hastalıkları ve beslenmeyle ilgili hastalıklar / Genel bozukluklar ve uygulama yeriyile ilgili rahatsızlıklar***

Bulantı ve kusma çok yaygın olarak bildirilen doza bağlı advers etkilerdir. Hastaların yaklaşık %50'sinde hafiften ortaya değişen şiddette bulantı ve kusma görülür ve dehidratasyona neden olur. Yaygın olmayan bir şekilde iştahsızlık, diyare, kabızlık ve seyrek olarak mukozit/stomatit görülmüştür.

Çok seyrek olguda akut pankreatit gelişebilir.

- ***Hepatobilier hastalıklar / Araştırma sonucu bulunan bozukluklar***

Yaygın olmayan bir şekilde SGOT, SGPT, gamma-GT, ALP gibi karaciğer enzimleriyle ve/veya bilirubin düzeylerinde yükselmenin eşlik edebildiği karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar görülebilir.

- ***Deri ve deri altı doku hastalıkları***

Alopesi çok yaygın görülen bir yan etkidir. Uygulanan doza ve tedavi süresine bağlı olarak hastaların %100'üne yakınında görülebilir, ancak genelde reversibldir.

Seyrek olarak döküntü ve çok seyrek olarak toksik deri reaksiyonları gelişebilir.

Çok seyrek olarak radyoterapide yoğun deri reaksiyonları (radyasyon recall sendromu) bildirilmiştir.

- ***Böbrekler ve üriner sistem hastalıkları / Metabolizma hastalıkları ve beslenmeyle ilgili hastalıklar / Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları / Konjenital, ailesel ve genetik hastalıklar***

Mesane

İfosfamid kullanımı sonrası hematüri çok yaygın görülen doza bağımlı bir komplikasyondur. Mikrohematüri, makrohematüri ya da hemorajik sistitin şiddetine bağlı olarak tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

Diğer klinik belirtiler arasında dizüri, idrar sıklığında bozukluk ve mesane iritasyonunun diğer belirtileri bulunur.

Böbrekler

İfosfamide bağlı nefropatiler sıklıkla tübüler ve seyrek olarak glomerüler fonksiyon bozukluğu şeklinde ortaya çıkar. İfosfamide bağlı bir nefropatinin klinik işaretleri arasında kreatinin klerensinde bir azalma ya da BUN ve serum kreatinin düzeylerinde genellikle geçici bir yükselme bulunur.

İfosfamidle görülen tübüler böbrek fonksiyonlarında bozulmaya seyrek olarak aminoasidüri, fosfatüri, tübüler asidoz, proteinüri ve/veya elektrolit dengesizlikleri eşlik eder.

İfosfamide bağlı asidoz yaygın olarak metabolik asidoz şeklinde rapor edilmiştir. Ancak seyrek olarak, çoğu çocuklarda olmak üzere kronik tübüler böbrek fonksiyon bozukluğu Fanconi sendromuna doğru ilerleyebilir. Bu durum raşitizm ve erişkinlerde osteomalazi ile de sonuçlanabilir. Özellikle nefrotoksik ilaçlarla birlikte alındığında olmak üzere hem akut, hem de kronik böbrek yetmezliğine progresyon ise çok seyrek olur.

Çok seyrek olarak hipokalemi bildirilmiştir.

- **Üreme sistemi hastalıkları / Endokrin hastalıklar**

Bir alkilleyici ajan olarak ifosfamid etki mekanizması nedeniyle sıklıkla azospermi ve/veya kalıcı oligospermi ile sonuçlanacak şekilde spermatogenezde bozulmaya (seyrek olarak irreversibl) neden olur.

Yaygın olmayan bir şekilde amenore ve dişi cinsiyet hormonlarında azalmayla sonuçlanan irreversibl ovülasyon bozuklukları bildirilmiştir.

- **Genel bozukluklar ve uygulama yeriyle ilgili rahatsızlıklar**

İfosfamid tedavisi alanlarda, nötropeni çerçevesinde enfeksiyonlarla birlikte ya da aşırı duyarlılık çerçevesinde nedeni bilinmeyen bir şekilde çok yaygın olarak ateş görülmektedir.

Yorgunluk, halsizlik ve genel kırıklık hali gibi astenik durumlar kanser hastalarında genelde görülen komplikasyonlardandır. Buna rağmen diğer sitotoksik tedaviler gibi ifosfamid de bu tür semptomları yoğunlaştırabilir.

Seyrek olarak enjeksiyon yeriyle ilişkili reaksiyonlar oluşabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İfosfamid için bilinen herhangi bir antidot olmadığından, her kullanıldığında büyük dikkat gösterilmesi önerilir.

Doz aşımının tedavisi hastayı toksisite döneminde stabil durumda tutacak genel destekleyici girişimlerden oluşur.

İfosfamid *in vitro* olarak diyaliz edilebilir. Bu nedenle, herhangi bir intihar amaçlı veya kaza ile alınmış aşırı doz veya intoksikasyon tedavi edilirken, hızlı hemodiyaliz endikedir. Doz aşımı durumunda, diğer reaksiyonlar arasında daha çok lökopeni formunda olmak üzere miyelosüpresyon beklenir. Miyelosüpresyonun şiddeti ve süresi doz aşımının derecesine bağlıdır.

Sık kan sayımı kontrolü yanında hastanın yakından izlenmesi gerekir. Eğer nötropeni gelişirse, enfeksiyon profilaksisi uygulanmalı ve gelişen enfeksiyonlar uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Eğer trombositopeni gelişirse, ihtiyaca göre trombosit replasmanı yapılmalıdır.

Ürotoksik durumların gelişmemesi için, mesna kullanılarak yapılacak üroproteksiyon kesinlikle gereklidir. İfosfamide bağlı ensefalopati durumlarında metilen mavisi kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Azotlu Hardal Analogları

ATC kodu: L01AA06

İfosfamid oksazafosforin grubuna ait bir sitostatiktir.

İfosfamid *in vitro* olarak inaktiftir ve karaciğerde mikrozomal enzimlerle aktive olmaktadır. Madde oksazafosforin halkasının C-4 atomunda hidrosillenmektedir. Başlıca metaboliti olan 4-hidroksi ifosfamid, onun tautomeri olan isoaldofosfamid ile denge oluşturur. Isoaldofosfamid kendiliğinden akrolein ve alkilleyici metabolit isofosfamid hardala parçalanır. İfosfamidin ürotoksik etkileri akroleine atfedilir. Alternatif bir metabolik yolak ise, kloroetil yan zincirinin oksidasyon ve dealkilasyonudur.

İfosfamidin sitotoksik etkisi DNA ile alkilleyici metabolitlerinin bir etkileşmesine dayanmaktadır. DNA'nın fosfodiester köprüleri saldırının ana noktasıdır. Alkilasyon iplik köprüleri ve DNA çapraz-bağları ile sonuçlanır. Hücre siklusunda, G2 fazından geçiş gecikir. Sitotoksik etki hücre siklus fazı için spesifik değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra, ifosfamid birkaç dakika içinde organlarda ve dokularda tespit edilebilir. İlacın dozu ve ulaşılan plazma konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır.

Dağılım:

İfosfamid ve metabolitleri beyin dahil vücut doku ve organlarına dağılır. Dağılım hacmi 0.5-0.8 l/kg'dır. İfosfamidin plazma yarı ömrü 4 ila 7 saat arasındadır.

Değişmemiş ifosfamid kan-beyin bariyerini geçebilir. Çocuklarda serebrospinal sıvıda ifosfamidin metabolitleri de tespit edilmiş olmasına rağmen, erişkinler için bu konu hala tartışmalıdır.

İfosfamidin plasentadan geçtiği ya da anne sütüyle salgılandığı konusunda teyid edilmiş bir veri bulunmamasına rağmen, yapılan hayvan deneylerinde teratojen olduğu gösterilmiş olduğundan ve siklofosfamide yapısal benzerliğinden dolayı, plasentadan geçtiği ve anne sütüyle salgılandığı kabul edilmelidir.

İfosfamid plazma proteinlerine %20 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Uygulamadan bir kaç dakika sonra ifosfamid metabolize olmaya başlar.

İfosfamid hidrosile olarak aktif bir metabolit olan 4-hidroksi-ifosfamid'e dönüşür. Bu dönüşüm esas olarak sitokrom P450 izoenzimi CYP3A4 tarafından katalize olmaktadır. 4-hidroksi-ifosfamid metaboliti, halka yapısının açılması reaksiyonuyla aktif bir metabolit olan aldoifosfamid'e dönüşür. Aldoifosfamid de, akrolein'in bölünmesiyle aktif bir başka metabolit olan izofosforamid-mustard'a daha ileri dönüşüme uğrar. Dahası, ifosfamid kloroetil yan zincirlerinin dealkilasyonu ile %25-60 oranında deaktivasyona uğramaktadır. Bu deaktivasyon CYP2B6 izoenziminin katalizlenir. Alternatif olarak aldoifosfamid okside olarak inaktif karboksi-ifosfamid'e de dönüşebilmektedir.

İfosfamid metabolizması, bireyden bireye büyük değişkenlik gösterebilmektedir.

Eliminasyon:

İfosfamid ve metabolitleri esas olarak böbrekler yoluyla elimine edilir. Üç gün peşpeşe günde 1.6-2.4 g/m²-vücut alanı dozunda kullanıldığında uygulanan dozun %57'si ve tek defada 3.8-5 g/m²-vücut alanı dozunda kullanıldığında uygulanan dozun %80'i 72 saat içinde ifosfamid ve metabolitleri olarak elimine edilmiştir. Bu dozlarda metabolize olmadan atılan miktarlar sırasıyla %15 ve %53'e karşılık gelmektedir.

Renal klerens 6-22 ml/dakikadır.

Doęrusallık/doęrusal olmayan durum:

İlacın dozu ve ulaşılan plazma konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar:

Çocuklarda ifosfamidin farmakokinetik özellikleri erişkinlerden önemli bir farklılık göstermez; yalnızca eliminasyon yarı ömrü daha kısadır ve ifosfamid ve metabolitlerinin böbreklerden eliminasyonu hafifçe artmış görünmektedir.

Yaşlı ve obez hastalar:

Yaşlı ve obez hastalarda ifosfamidin serum yarılanma ömrü uzar.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda usulüne uygun düzenlenmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak ifosfamidin renal klerensi düşük olduğundan, böbrek işlevlerinin hafif düzeylerde bozulması durumunda ifosfamidin farmakokinetik özelliklerinde bir değişiklik beklenmez. Böbrek yetmezliği durumunda ise, ifosfamidin nörotoksitesinde renal eliminasyonun bozulmasına bağlı artma görülebilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda dozun azaltılması önerilir.

Karaciğer yetmezliği

İfosfamid esas olarak karaciğerde metabolize olur. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ifosfamid metabolizmasını yavaşlatabilir. Karaciğer yetmezliği ise ifosfamid metabolizmasını tamamen bloke eder ve bu nedenle eliminasyon yalnızca ifosfamid olarak gerçekleşir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Akut toksisite:

Periton içine uygulama sonucu LD₅₀ değerleri farede 520-760 mg/kg ve sıçanda 150-300 mg/kg arasındadır. 100 mg/kg ve üstü tekrarlayan intravenöz dozları sıçanlarda toksisiteye yol açmaktadır.

Kronik toksisite:

Kronik toksisiteyi değerlendirmek üzere yapılan testler, klinikte görülen yan etkilere karşılık gelecek şekilde lenfohematopoetik sistem, gastrointestinal kanal, mesane, böbrekler, karaciğer ve gonadlarda hasara yol açmıştır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel:

Bir alkilleyici ajan olan ifosfamid genotoksik maddelerdendir ve mutajenik potansiyele sahiptir. Sıçan ve farelerde yapılmış uzun süreli çalışmalarda, ifosfamid karsinojenik aktivite göstermiştir.

Üreme fonksiyonları üzerine toksisite:

İfosfamid embriyotoksik ve teratojenik bir etkiye sahiptir. Teratojenik etkiler 3
- 7.5 mg/kg arasındaki dozlarda üç hayvan türünde (fare, sıçan, tavşan) gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

5 yıl

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

HOLOXAN® 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Holoxan® ambalajı üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

Çözücü ilavesi ile çözündürülerek hazırlanmış solüsyon hazırlandıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (+8 °C'nin üzerinde muhafaza etmeyiniz).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpalı renksiz cam flakon ve 13 ml'lik 1 ampul çözücü içeren karton kutu

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

Genel

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulamaya ilişkin özel önlemler

HOLOXAN'ın uygulama için çözülerek hazırlanması, seyreltilmesi ve uygulanması sırasında, sitotoksik ajanlarla çalışmada kullanılan güvenlik tedbirleri alınmalıdır.

Çözeltide ifosfamid konsantrasyonlarının % 4'ü aşmamasına dikkat edilmelidir.

%4'lük bir izotonik çözelti hazırlamak için, flakonun içeriği çözücü ampuldeki 13 ml enjeksiyonluk su ilavesi ile çözündürülür.

Enjeksiyonluk suyun ilavesinden sonra, ½ - 1 dakika süreyle flakonlar iyice çalkalanırsa toz içerik kolaylıkla çözülür. Eğer çözünme hemen gerçekleşmezse, çözeltinin birkaç dakika için beklemeye bırakılması önerilir.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş ilacın %5 glukoz, %0.9 sodyum klorür veya Ringer çözeltileriyle seyreltilmesi önerilir. Bu çözeltilerden, 30-60 dakika sürecek infüzyonlar için 250 ml ve 1-2 saat sürecek infüzyonlar için 500 ml kullanılabilir. 24 saat sürecek devamlı infüzyonlarda kullanılacak toplam doz yüksek olacağından (örn. 5 g/m²) 3 litre kadar %5 glukoz ve/veya %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilmesi önerilir.

Çözücü eklenerek kullanıma hazır hale getirilen ve seyreltilen çözeltilerin 25 °C'da 48 saat süreyle stabil kaldıkları gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik nedenlerle çözücü eklenerek kullanıma hazır hale getirilmiş ve/veya seyreltilmiş çözeltilerin hazırlanmalarından hemen sonra kullanılmaları önerilir. Hemen kullanılmadığı durumlarda raf ömrü ve saklama koşullarının gerektirdiği talimatlara uyulması kullanıcının sorumluluğundadır; ancak 2-8°C arasında saklandığında 24 saatlik sürenin aşılması önerilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL
Tel: (0.212) 329 62 00 Faks: (0.212) 289 92 75

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

113/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.04.2003

Ruhsat yenileme tarihi:08.04.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ