

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOPEX 200 mg/10 ml iv infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etoposid 200.00 mg (her 10 ml' de)

Yardımcı maddeler:

Absolü Etanol 2410.00 mg

Benzil Alkol 300.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

I.V. İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Refrakter testiküler tümörler

ETOPEX, gerekli cerrahi, kemoterapötik ve radyoterapötik tedavi uygulanmış olan refrakter testiküler tümürlü hastalarda onaylanmış diğer kemoterapötik ajanlar ile kombinasyon tedavi amacıyla kullanılabilir.

Küçük hücreli akciğer kanseri:

ETOPEX, küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda diğer onaylanmış kemoterapötik ajanlar ile kombinasyon halinde ana tedavide kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ETOPEX'in dozu tek başına veya diğer sitostatik ajanlarla kombine verilip verilmediğine bağlıdır. Önerilen genel tedavi şeması, birbirini takip eden beş gün boyunca günlük 50-100 mg/m² i.v. etoposidtir.

Refrakter testiküler tümörler:

Diğer kemoterapötik ajanlar ile kombinasyonda ETOPEX enjeksiyon konsantrasyonunun normal dozu 1.-5. günlerde 50-100 mg/ /gün 1. -3. - 5.günlerde 100 mg/ /gün arasında değişir.

Küçük hücreli akciğer kanseri:

Diğer kemoterapötik ajanlar ile kombinasyonda ETOPEX enjeksiyon konsantrasyonunun dozu 4 gün 35 mg/ /gün ile 5 gün 50 mg/ /gün arasında değişir. Kemoterapi kürleri, toksik etkilerin yeterince ortadan kalkmasından sonra 3 - 4 haftalık aralıklarla tekrarlanır.

Uygulama şekli:

ETOPEX, yavaş intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

ETOPEX enjeksiyon konsantrasyonu 0,2 mg/ml'lik son konsantrasyonu vermek üzere % 5 dekstroz enjeksiyonu veya % 0,9 sodyum klorür enjeksiyonu ile seyreltilir.

ETOPEX, diğer bir ilaç ile fiziksel olarak karıştırılmamalıdır. Presipitasyon (çökelti) belirtisi gösteren herhangi bir çözelti kullanılmamalıdır.

Parenteral ürünler uygulanmadan önce yabancı madde ve diskolorasyon açısından göz ile incelenmelidir.

Hızlı intravenözün olası bir yan etkisi olarak hipotansiyonun bildirilmesinden ötürü ETOPEX yavaş intravenöz infüzyon ile (genellikle 30-60 dakika periyodunda) verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Renal yetmezliği olan ancak hepatik fonksiyonları normal hastalarda, ETOPEX dozu azaltılmalı ve hematolojik alt değerleri ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Kreatinin klerensine göre önerilen doz rejimi aşağıdaki gibidir.

Önerilen günlük doz= Standart doz x Standart dozun yüzdesi

Kreatinin klerensi (ml / dk)	Önerilen günlük doz
>50	Standart dozun %100'ü
15 – 50	Standart dozun %75'i
<15	Kontrendikedir

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle doz ayarlaması yapılarak kullanılmalıdır. Bilirubin 1.5-3 mg/dL veya AST 60-180 ise doz yarıya azaltılır. Bilirubin 3-5 mg/dL veya AST 180 den büyükse, doz %75 azaltılır. Bilirubin 5 mg/dL den büyükse ilaç kullanılmaz.

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin veri eksikliği nedeniyle çocuklarda ETOPEX'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

12 yaşın altındaki çocuklarda ETOPEX kesinlikle kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ETOPEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Etkin maddeye, ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Gebelikte,
- Emziren kadınlarda,
- Ağır böbrek yetmezliğı olan hastalarda (kreatin klerensi <15 ml/dk),
- Ağır hepatik disfonksiyonu olan hastalarda,
- İntratekal kullanım,
- Ağır miyelosupresyonu olan hastalarda. (lökosit $\leq 4000/\text{mm}^3$, trombosit $\leq 1000/\text{mm}^3$).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- ETOPEX, sadece sağık personeli tarafından kanser kemoterapötik ajanlarının kullanımında deneyimli doktorların denetiminde altında uygulanmalıdır.
- ETOPEX flakon sadece intravenöz uygulama içindir; intraarteryel, intraplevral, intraperitoneal olarak uygulanmamalıdır. Ekstravazasyondan kaçınılmalıdır. Ekstravazyon olması durumunda uygulama derhal durdurulmalı ve uygulama başka bir venden tekrar başlatılmalıdır.
- Hipotansiyon oluşumunu önlemek için, ETOPEX yavaş intravenöz infüzyonla verilmelidir (genellikle 30 ila 60 dakikalık bir sürenin üzerinde).
- Yalnızca yeni hazırlanmış, renksiz ve berrak solüsyonları kullanınız.
- Kızarma (flushing), titreme, ateş, taşikardi, bronkospazm, dispne ve hipotansiyonla seyreden olası bir anaflaktik reaksiyon ortaya çıkabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Önerilenden daha yüksek infüzyon konsantrasyonları alan çocuklarda oldukça sık olarak anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu durumlarda infüzyon derhal durdurulmalıdır, tedavisi semptomatiktir.
- ETOPEX' in 1 ml'si 241 mg etanol içerir. 120 mg/ etoposid dozunda, vücut yüzey alanı 1.6 olan bir hasta 2.3 g etanol alacaktır. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile ve emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.
- Alkol alışkanlığı hikayesi olan veya disülfiram alan hastalarda bu durum göz önüne alınmalıdır.

- ETOPEX, 30 mg/ml konsantrasyonunda benzil alkol içermektedir. ETOPEX, prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir.
- Benzil alkol içeriğine bağlı olarak metabolik asidoz gelişme olasılığı nedeniyle ETOPEX 6 aydan küçük çocuklara uygulanmamalıdır.
- ETOPEX 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. ETOPEX tedavisine başlamadan önce radyoterapi ve/veya kemoterapi yapılmışsa, kemik iliğinin düzelebilmesini sağlamak için yeterli zaman aralığı bırakılmalıdır. Lökosit sayısı $2.000/m^2$ 'in altına düşerse, dolaşımdaki kan elemanları uygun bir seviyeye (trombositler $100.000 / mm^3$ 'ün üzeri, lökositler $4.000 / mm^3$ 'ün üzeri) gelene dek tedavi geçici olarak durdurulur. Bu süre genellikle 10 gündür. Periferik kan sayımı ve karaciğer fonksiyonu izlenmelidir. (bkz. Bölüm 4.8 istenmeyen etkiler)
- Trombositopeni durumunda ETOPEX uygulaması sonlandırılmalıdır.
- ETOPEX tedavisine başlamadan önce bakteriyel ve viral enfeksiyonlar kontrol altına alınmalıdır ve poliovirüs aşısı ile yeni aşılanmış hastalarla yakın temastan kaçınılmalıdır.
- ETOPEX, radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda ve kardiyak aritmisi olan, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar yapma güçlüğü, epilepsi veya beyin hasarı veya oral mukoza enflamasyonu olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.
- ETOPEX, genotoksik etkiler gösterebilir. ETOPEX ile tedavi edilen erkeklerin, tedavi boyunca ve tedaviden sonraki 6 ay içinde kadınlarda gebeliğe neden olmamaları önerilir. Geri dönüşü olmayan kısırlık olasılığı vardır.

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. Yüksek doz siklosporin tedavisinin etoposide maruziyeti artırdığı, etoposid klerensini azalttığı bulunmuştur.
- ETOPEX, oral antikoagülanların etkisi artabilir.
- Fenilbutazon, sodyum salisilat ve asetil salisilik asit, etoposidin plazma proteinlerine bağlanmasını etkileyebilir.
- ETOPEX, ilaçların sitotoksik ve miyelosupresyon etkilerini arttırabilir.

- ETOPEX'in miyelosüpresif ilaçlarla beraber kullanımı etoposidin etkisini arttırabilir. Çökelti oluşması olasılığı arttığı için, ETOPEX'in pH'ı 8'den yüksek tampon solüsyonlar ile dilüe edilmemelidir.
- Yapılan deneylerde antrasiklin ile etoposid arasında çapraz resistans olduğu görülmüştür.
- Diğer antineoplastik ilaçlarla birlikte (bleomisin, sisplatin, metotraksat, ifosfamid) ETOPEX tedavisi alan hastalarda prelösemik faz olsun veya olmasın nadiren akut lösemi bildirilmiştir.
- Hayvan modellerinde aşağıdaki kemoterapötik ajanlarla birlikte tümör hücreleri üzerine sinerjistik etki gösterilmiştir;
Sisplatin, karboplatin, mitomisin C, siklofosfamid, BCNU, vinkristin, daktinomisin ve sitozin arabinozid.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

ETOPEX'in pediyatrik hastalarda etkinlik ve güvenilirliği saptanmamıştır. ETOPEX'in olağan kullanım dozundan daha yüksek dozda ETOPEX kullanan çocuklarda yüksek derecede anafilaktik benzeri etkiler rapor edilmiştir. ETOPEX infüzyonu polisorbata 80 içermektedir. Prematüre bebeklere enjektabl E vitamini içeren polisorbata 80 uygulandığında karaciğer rahatsızlığı, trombositopeni, asit, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi hayati risk taşıyan durumlar gözlenmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Etoposid'in 65 yaş ve üzeri hastalar ile genç hastalar arasında olan etkilenme farklılıklarını gözlemleyebilmek için gerekli olan klinik çalışmalar yeterli değildir. Genel olarak yaşlı hastalarda doz ayarlamasında dikkatli olunmalıdır. Doz ayarlaması yapılırken hastanın karaciğer, böbrek, kalp fonksiyonları, içinde bulunduğu hastalık durumları ve diğer ilaç kullanımları göz önünde bulundurulmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma yaşındaki kadınlara hamile kalmaktan kaçınmaları önerilmektedir. ETOPEX ile tedavi sırasında ve sonrasında (tedavinin ardından 6 aya kadar) hem kadınlar hem de erkekler etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Eğer bir hasta ETOPEX tedavisini takiben çocuk sahibi olmayı planlıyorsa mutlaka genetik yönden bir uzmana danışması önerilir.

Gebelik dönemi

Etoposidin hamile kadınlara uygulandığında fetale zarar verdiği görülmüştür. Etoposid fare ve sıçanlarda teratojenik etki göstermiştir. Sıçanlara 04.mg/kg/gün dozda etoposid uygulandığında (insanlara mg/ baz alınarak uygulanan dozun 1/20'si) organojenezin maternal toksisiteye, embriyotoksiste, teratojeniteye (iskelet sistemi anormallikleri, eksansefal ve anoftalmi); 2 ve 3.6 mg/kg/gün şeklinde yüksek doz etoposid uygulandığında (insanlara mg/ baz alınarak uygulanan dozun 1/7'si ile 1/1'si) %90 ile %100 embriyonik rezorpsiyon görülmüştür. Farelerde 6,7 ve 8. günlerde tek doz olarak 1mg/kg (insanlara mg/ baz alınarak uygulanan dozun 1/16'si) etoposid intraperitoneal olarak uygulandığında embriyotoksiste, kranial anormallikler, majör iskelet malformasyonları ve ciddi anlamda fetal kilosunda azalma görülmüştür.

ETOPEX' in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz.kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Etoposid anne sütünde ETOPEX' in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

ETOPEX emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Etoposid ile tedavi edilen farelerin gebelik döneminde intrauterin ölümlerin ve fetal malformasyonların insidanslarında artış olup yanı sıra ortalama fetal vücut ağırlıklarında da azalma olduğu gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ETOPEX'in içindeki etanol nedeniyle hastanın araba ve makine kullanma yeteneği zarar görebilir. Ayrıca, ETOPEX'in mide bulantısı ve kusma gibi yan etkilerinden dolayı hastalar araç ve makine kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Hastaların %60-91'inde lökopeni, %28'inde trombositopeni görülmüştür. Yaklaşık %40 hastada hemogloblin düzeylerinde azalma olur.

Seyrek: Ateş, sepsis.

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

Germ hücresi tümörleri olan hastaların ETOPEX ile tedavisinin ardından sekonder lösemi olmaları riski yaklaşık %1 dir. Bu lösemi nispeten kısa bir gecikme süresi (35 ay gibi), monositik veya miyelomonositik FAB alt tipi, 11q23 de yaklaşık % 50 oranında kromozom anormallikleri ve kemoterapiye iyi gösterme şeklinde karakterize edilebilir. Etoposid'in toplam kümülatif dozu (etoposid > 2 g/m²) taşınılan risk ile alakalıdır.

Etoposid aynı zamanda akut promiyelositik lösemili (APL) oluşumu ile ilgilidir. Etoposid'in yüksek dozlarda (> 4,000 mg/m²) APL riskini artırdığı görülmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: ETOPEX' in doz kısıtlayıcı toksisitesi miyelosupresyon, özelliklede lökopeni (%60-91) ve trombositopenidir (%28). Yaklaşık %40 hastada hemogloblin düzeylerinde azalma olur.

Yaygın: Kanama (Ağır miyelosupresyon geçiren hastalarda).

Seyrek: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Üşüme, titreme, kızarma, ateş, taşikardi, dispne, bronkospazm ve hipotansiyon ile karakterize anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Önerilen daha yüksek konsantrasyonlarda infüzyon alan çocuklarda anafilaktik reaksiyon sıklığı daha yüksektir. Ancak, infüzyon konsantrasyonunun (veya infüzyon hızının) anafilaktik reaksiyon gelişiminde oynadığı rol keskin değildir. Bu reaksiyonlar genelde ilacın kesilmesini gerektirir ve gerektiğinde adrenalin gibi vazopresör ajanlar, kortikosteroidler, antihistaminikler veya plazma hacmi genişleticiler ile tedavi edilir. Bununla birlikte bu reaksiyonlar ölümcül olabilir.

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu hipertansiyon, kızarma, yüz/dilde şişme, öksürük, terleme, siyanoz, boğazda sıkışma hissi, laringospazm, bilinç kaybı, apne

Çok seyrek: Literatürde iki Stevens Johnson olgusu tanımlanmıştır; ancak etoposidle bağlantılı olduğu ispatlanamamıştır.

Bir olguda fatal toksik epidermal nekroz görülmüştür.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Merkezi sinir sistemi bozuklukları (yorgunluk, sersemlik)

Yaygın olmayan: Periferik nöropati

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları, asteni, parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Geçici görme kaybı, optik nevrit, geçici kortikal körlük

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Aritmi, miyokard infarktüsü

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bronkospazm, öksürük, siyanoz, laringospazm

Seyrek: Apne, interstisyel pnömoni veya pulmoner fibroz

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma, anoreksi

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, stomatit

Yaygın olmayan: Mukozit ve özefajit

Seyrek: Kabızlık ve yutma bozuklukları, disfaji ve tat bozukluğu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Hepatik disfonksiyon, bilirubin, SGOT ve alkalen fosfataz seviyelerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Reverzibl alopesi, kellik

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker, pigmentasyon ve kaşıntı

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz, radyasyonla ortaya çıkana benzer dermatit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Etoposid'in karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonlara ulaştığı için dolayısıyla birikimi durumunda böbrek ve karaciğerde fonksiyonel bozukluklara sebep olabilmektedir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Etoposid'in karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonlara ulaştığı için dolayısıyla birikimi durumunda böbrek ve karaciğerde fonksiyonel bozukluklara sebep olabilmektedir.

Seyrek: Flebit (bolus enjeksiyona bağlı)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımı genellikle yan etki formunda özellikle lökopeni ve trombopeni şeklinde belirtiler gösterir. İntravenöz yoldan toplam 2.4-3.5 g/ dozda 3 günden fazla uygulama ağır mukoza enflamasyonu (mukozit) ve miyelotoksisite, serum bilirubin, SGOT ve alkalen fosfataz değerlerinin yükselme, metabolik asidoz ve ciddi karaciğer toksisitesi ile sonuçlanır.

ETOPEX' in doz aşımına karşı denenen antidotların etkinliği belirlenmemiştir. Semptomatik ve destek tedavi yapılmalıdır.

Enfeksiyon riski ve nötropenin ağırlığı lökopeninin en üst noktasında iken hematopoietik büyüme faktörü uygulanarak en aza indirilebilir.

Destekleyici tedavi aşağıdakileri içerir.

Bulantı, kusma: Antiemetikler

Alerjik reaksiyonlar: ETOPEX tedavisinin kesilmesi, kortikosteroidler, sempatomimetikler, antihistaminikler, plazma genişleticiler

Bronkospazm: Aminofilin, kortikosteroidler

Hipotansiyon: ETOPEX tedavisinin kesilmesi, sıvı ve plazma genişleticiler

Hiperürisemi: Allopurinol

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Podofilotoksin türevleri

ATC Kodu: L01CB01

Etoposid, yarı-sentetik, lipofilik bir podofilotoksin türevidir. Etoposid antineoplastik ve sitotoksik ajan olarak etki göstermektedir. Etoposidin etkinliği, topoizomeraz II enzimi ile etkileşerek veya serbest radikal oluşumunu sağlayarak DNA zincirinde kırıkların indüklenmesine bağlıdır. Terapötik konsantrasyondaki etkisi hücre dönemine özgüdür ve en fazla S ve G2 dönemine etkilidir. Dinlenme halindeki hücrelerde sitotoksik etkisi sadece yüksek konsantrasyonlarda görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etoposidin farmakokinetik özellikleri bireysel değişkenlik gösterir.

Emilim: IV uygulanan bir preparat olduğundan farmakokinetik özellikleri arasında “emilim” bir inceleme konusu değildir.

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/ aralığına düşer.

Etoposid BOS'a zayıf bir şekilde geçer. BOS ve intraserebral tümörlerdeki konsantrasyonları ekstraserebral tümörlerdekinden ve plazmadakinden daha düşüktür. Etoposid konsantrasyonları normal akciğerde, akciğer metastazlarındakinden daha yüksektir ve primer

tümörlerdeki ve normal myometriyum dokusundaki benzerdir. İnsan serumunda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%97). Çocuklarda plazma albümin düzeyleri ile etoposidin renal klerensi arasında ters ilişki vardır.

İn vitro C14 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. Etoposid bağlanma oranı, normal gönüllerde ve kanser hastalarında serum albümin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkidir. Diğer bir deyişle veriler, serum albümin konsantrasyonu ile serbest etoposid fraksiyonu arasında belirgin bir ters ilişki olduğu göstermektedir.

Eliminasyon: IV uygulama ile etoposidin dağılımı 1.5 saatlik dağılım yarılanma ömrü ve 4 ila 11 arasında bir terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile iki fazlı bir işlemdir. Toplam vücut klerensi değerleri 33- 48 ml/dk ya da 16 - 36 ml/dk/ arasında ve 100-600 mg/ 'lik bir aralığın üzerinde dozdan bağımsızdır. Aynı doz aralığında plazma konsantrasyonun zamana göre Eğri Altı Alanı (EAA) ve maksimum plazma konsantrasyon değerleri dozla lineer olarak artar. Etoposid, 4-5 gün süreyle, günlük 100 mg/ uygulamadan sonra plazmada birikme yapmaz.

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

Çocuklarda alınan dozun yaklaşık %50'si 24 saat içinde etoposid olarak idrarla atılmaktadır. Etoposidin ortalama renal klerensi, 7 ila 10 ml/dk/ ve ya 80 ila 600 mg/ '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.

Plazma etoposid düzeyi üzerine böbrek hastalığının etkisi bilinmemektedir. 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. Erişkin veya çocuklarda etoposidin başlıca üriner metaboliti [4'-demetilepipodofolik asit -9-(4, 6-0-(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 yolağı ile meydana gelir. İntravenöz infüzyondan sonra C_{maks} ve EAA değerleri aynı bireyde ve bireyler arasında belirgin değişiklikler gösterir. Erişkinlerde toplam etoposidin vücut klerensi kreatin klerensi, serum albümin konsantrasyonu ve böbrek dışı klerens ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda azalmış total vücut klerensi ile bağlantılıdır. Çocuklarda yükselmiş serum SGPT düzeyleri azalmış total ilaç vücut klerensi ile ilişkilidir. Önceden sisplatin kullanımı çocuklarda etoposidin total vücut klerensinde bir azalma ile sonuçlanır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Etoposid in plazma seviyeleri (C_{pmax}) ve eğri altı alan (EAA) değerleri lineer doz etkisi göstermiştir

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Etoposidin sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan deneylerinde embriyotoksik ve teratojenik özellik taşıdığı gösterilmiştir. Etoposidin in vivo ve in vitro deneylerinde gen ve kromozom mutasyonlarının etoposid ile indüklendiğın dair olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlar etoposidin insanlar üzerindeki mutajenik etkilerinden şüphe edilmesinde haklı olduğunu ortaya çıkarmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80

PEG 300

Sitrik Asit Anhidr

Absolü etanol

Benzil alkol

6.2.Geçimsizlikler

ETOPEX, pH' sı 8' den büyük tamponlu solüsyonlar içinde dilüe edilmemelidir, çünkü çökelti oluşumu ihtimali artar.

Yalnızca infüzyon için uygun izotonik sodyum klorür veya izotonik glukoz solüsyonları ile sulandırılmalıdır. Çökelti oluşma ihtimaline karşı, hazırlanan solüsyondaki etoposid konsantrasyonu 0.4 mg/ml'yi geçmemelidir.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonu 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korunması gerekmektedir. %5 dekstroz ve % 0.9 NaCl çözücülerinden biri ile seyreltilmiş çözeltinin, oda sıcaklığında muhafaza edildiğinde 24 saat içinde IV infüzyon için kullanılmalıdır.

Tek kullanımlıktır. Solüsyon kullanım anında şişeden alınır. Kullanılmayan kısım atılır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz Tip 1 cam, gri bromobütil lastik tıpa, alüminyum başlıklı ve flip-off kapaklı flakon
Her bir karton kutu 1 adet flakon içermektedir.

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

‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bütün sitotoksik ajanlarda olduğu gibi, etoposid çok dikkatle tutulmalıdır; eldiven, yüz maskesi ve koruyucu giysiler giyilmelidir. Eğer mümkünse, etoposid çeker ocak altında tutulmalıdır. Deri ve muköz membranlarla temastan kaçınılmalıdır. Hamile hastane personeli etoposidi uygulamamalıdır.

Eğer gözler kontamine olursa, gözler bol su ile yıkanmalıdır, gerekirse doktor yardımı istenmelidir.

Sitotoksik ilaçların yeniden uygulanması sırasında kullanılan nesnelerin (iğne, şırınga v.b.) atılmasında gerekli özen gösterilmeli ve önlemler alınmalıdır. Artık materyaller ve vücut atıkları çift kilitli polietilen torbalara konularak atılmalı ve 1000 °C’de yakılmalıdır. Sıvı atıklar bol basınçlı su ile temizlenmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303

Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8.RUHSAT NUMARASI

230/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06 Nisan 2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ