

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOSİD 100 mg/5 ml I.V. İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon (5 ml) 100 mg etoposid içerir.

Yardımcı madde(ler): Sitrik asit anhidr., benzil alkol, polisorbata 80, etanol (% 96), polietilen glikol 400.

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. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile ve emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar veya disülfiram alan hastalar için bu miktar dikkate alınmalıdır.

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.

ETOSİD 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:

Çözelti intravenöz infüzyonla minimum 30 dakika ila 2 saat arasında verilmelidir. Yüz kızarması infüzyon hızının çok fazla olduğunun belirtisidir.

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

Etoposid mielosupresyona 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, mielosupresyon 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 etkinlik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif bileşen veya katkı maddelerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Ağır hepatik yetmezliği olan hastalar
- Ağır renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi <15 ml/dak)
- Ağır miyelosupresyonu olan hastalar (lökosit ≤ 4000 /mm³, trombosit ≤ 1000 /mm³)
- Süt veren anneler
- Hamilelik dönemi (4.6. *Gebelik ve laktasyon* bölümüne bakınız.)
- İntratekal kullanım

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ETOSİD, sadece sağlık personeli tarafından kanser kemoterapötik ajanlarının kullanımında deneyimli doktorların denetiminde uygulanmalıdır.

Hızlı intravenöz infüzyonun olası bir hipotansiyon reaksiyonu ortaya çıkarması nedeniyle, ETOSİD yavaş intravenöz infüzyonla verilmelidir. İnfüzyon süresi 30 dakika ila 2 saat arasındadır. Damar dışına kaçması ülserasyonlara ve nekrozlara neden olabilir. Yüz kızarması çok yüksek infüzyon hızının bir belirtisidir.

Kızarma (flush), titreme, ateş, taşikardi, bronkospazm, dispne ve hipotansiyonla seyreden olası bir anafilaktik 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.

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. Etoposid tedavisine başlamadan önce radyoterapi ve/veya kemoterapi yapılmışsa, kemik iliğinin düzelebilmesini sağlamak için yeterli zaman aralığı bırakılmalıdır. Lökosit sayısı $2.000/\text{mm}^3$ 'ün veya trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse, dolaşımdaki kan elemanları uygun bir seviyeye (trombositler $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzeri, lökositler $4.000/\text{mm}^3$ 'ün üzeri) gelene dek tedavi durdurulur. Etoposidin tek başına veya kombine tedavi şeklinde kullanılmasına bağlı olarak, kan tablosu normalde 21 gün içinde düzelir. Periferik kan sayımı ve karaciğer fonksiyonu izlenmelidir (İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız.).

Lösemili ve lenfomalı hastalarda, yalnızca sağlanan yarar riskten fazla ise reçete edilmelidir.

Hastalarda görülen bulantı ve kusmanın kontrolü için antiemetikler yararlıdır.

Etoposid tedavisine başlamadan önce bakteriyel ve viral enfeksiyonlar kontrol altına

alınmalıdır ve poliovirüs aşısı ile yeni aşılanmış hastalarla yakın temastan kaçınılmalıdır.

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 stomatit olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Etoposid genotoksik etkiler gösterebilir (Klinik öncesi güvenlilik verileri bölümüne bakınız.).

Diğer antineoplastik ilaçlar ile beraber etoposid ile tedavi edilen hastalarda prelösemik fazla beraber de görülebilen akut lösemi oluşumu seyrek olarak rapor edilmiştir.

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 sebebiyet verebilir.

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.

Oral antikoagülanların etkileri artabilir.

Fenilbutazon, sodyum salisilat ve salisilik asit, etoposidin plazma proteinlerine bağlanmasını etkileyebilir.

Antrasiklinler ve etoposid arasında çapraz direnç deneysel olarak gösterilmiştir.

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

Alkol ile birlikte kullanmayınız.

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.

Hayvan modellerinde aşağıdaki kemoterapötik ajanlarla birlikte tümör hücreleri üzerine sinerjistik etki gösterilmiştir: Sisplatin, karboplatin, mitomisin C, siklofosamid, BCNU, vinkristin, daktinomisin ve sitozin arabinozid.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

Genel tavsiye

ETOSİD hamile ve emziren annelere uygulanmamalıdır.

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

Gebelik dönemi

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 gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır (5.3. *Klinik öncesi güvenlik verileri* bölümüne bakınız.).

Laktasyon dönemi

ETOSİD emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Yorgunluk ve geçici kortikal körlük gibi advers reaksiyonlar etoposid tedavisinden hemen sonra hastaların otomobil ve makine kullanmalarının uygun olmayacağını gösterir. ETOSİD'in içindeki etanol nedeniyle hastanın araç ve makine kullanma yeteneği zarar görebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, organ sınıflarına göre; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ile $<1/1000$) ve çok seyrek ($<1/10000$) olarak sınıflandırılmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Ateş ve sepsis bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Etoposidin doz kısıtlayıcı toksisitesi miyelosupresyon, özellikle de lökopeni ve trombositopenidir. Hastaların % 60-91'inde lökopeni. %28'inde trombositopeni görülmüştür.

En düşük lökosit düzeyleri tedaviden yaklaşık 21 gün sonra, trombositlerin en düşük seviyesi 11-17 gün sonra görülür. Yaklaşık % 40 hastada hemogloblin düzeylerinde azalma olur. Anemi nadiren görülür.

Yaygın: Ağır miyelosupresyonu takiben kanama ve enfeksiyonlar.

Seyrek: Diğer antineoplastik ilaçlarla birlikte etoposid tedavisinde akut lösemi (prelösemik faz görülebilir veya görülmeyebilir) oluşumu bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: 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. Bu reaksiyonlar genelde ilacın kesilmesi ve gerektiğinde adrenalini gibi vazopresör ajanlar, kortikosteroidler antihistaminikler veya plazma hacmi genişleticiler ile tedavi edilir. Bununla birlikte bu reaksiyonlar fatal olabilir.

ETOSİD'in içinde bulunan benzil alkol nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilir. Hipertansiyon, kızarma, yüz/dilde şişme, öksürük, terleme, siyanoz, boğazda sıkışma hissi, laringospazm, bilinç kaybı, nadiren apne bildirilmiştir.

Çok seyrek: Literatürde iki Stevens Johnson olgusu tanımlanmıştır; ancak etoposidle bağlantısı ispatlanmamıştır. Bir olguda fatal toksik epidermal nekroz görülmüştür.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Seyrek: Hiperürisemi bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Periferik nöropati olguların % 0.7-2'sinde görülmüştür.

Yaygın olmayan: Konvülsiyon.

Seyrek: Santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucunda konfüzyon, hiperkinezi, uykuya eğilim (somnia), sersemlik, yorgunluk, tat bozukluğu (*aftertaste*) ve geçici kortikal körlük görülebilir.

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Etoposid kullanımından sonra miyokard enfarktüsü ve ritim bozuklukları bildirilmiştir, etoposid ile bir bağlantı kanıtlanmamıştır.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hızlı infüzyondan sonra hipotansiyon görülebilir ve infüzyon hızının azaltılması ile düzelir.

Yaygın olmayan: Hipertansiyon ve kızarma (ateş basması) da bildirilmiştir. İnfüzyonun kesilmesinden sonra birkaç saat içinde kan basıncı normale döner. Flebit görülebilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Etoposid tedavisinin kesilmesinden sonra, kendiliğinden spontan solumaya dönen apne bildirilmiştir. Bronkospazmla ilişkili olarak ani, fatal reaksiyonlar rapor edilmiştir. Nadiren pnömoni görülmüştür. Öksürük, laringospazm ve siyanoz, interstisyel pnömoni / pulmoner fibroz görülebilir.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı ve kusma hastaların yaklaşık % 30-40'ında ortaya çıkar. Bu yan etkilerin kontrolünde antiemetikler yararlı olmaktadır.

Seyrek: Karın ağrısı, ishal, kabızlık, iştahsızlık, özefajit ve stomatit (oral mukozit) oluşabilir. Disfaji bildirilmiştir. Yüksek dozlarda, oral mukozit doz sınırlayıcı olabilir.

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın olmayan: Etoposidin karaciğer ve böbreklerde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir ve bu nedenle bu organlarda fonksiyon bozukluğu olursa birikme olasılığı vardır. Etoposidin yüksek dozlarından sonra karaciğer enzimlerinde artma bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Hastaların yaklaşık % 66'sında ve bazen tam kelliğe kadar gidebilen geridönüştürümlü alopesi görülür.

Yaygın olmayan: Yüzde ve dilde ödem, terleme.

Seyrek: Etoposid uygulamasından sonra döküntü, ürtiker. pigmentasyon ve kaşıntı (pruritus) olabilir.

Çok seyrek: Tek bir olguda radyasyonla ortaya çıkana benzer dermatit bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Etoposidin böbreklerde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir ve bu nedenle fonksiyon bozukluğu halinde birikme olasılığı vardır.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Amenore, anovulatuvar sikluslar, fertilitede azalma ve hipomenore.

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.

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

Destekleyici tedavi aşağıdakileri içerir:

Bulantı kusma: Antiemetikler

Alerjik reaksiyonlar: Etoposid tedavisinin kesilmesi, kortikosteroidler, semptomimetikler. antihistaminikler. plazma genişleticiler

Bronkospazm: Aminofilin, kortikosteroidler

Hipotansiyon: Etoposid tedavisinin kesilmesi, sıvı ve plazma genişleticiler

Hiperürisemi: Allopurinol

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 etkimektedir. Topoizomeras II (DNA açıcı enzim) enzimini etkiler ve böylece topoizomeras etkisinin terminal fazında DNA sentezini inhibe eder. Bu da tek ve çift DNA zincirinin kırılması ile sonuçlanır. Etkinliği, serbest radikallerin hücre içi bağlanması ve topoizomeras 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 metastazlarındakinden daha yüksektir ve primer tümörlerdekine ve normal miyometrium 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 konsantrasyonun 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 (prenetal 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 fetus 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

Etoposid 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'nin 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 niteliği ve içeriği

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 kullanımlıdır. 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.

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

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