

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOPEX 100 mg/5 ml iv infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon (5 ml) 100 mg etoposid içerir.

Yardımcı maddeler: Benzil alkol, sitrik asit anhidr, absolü etanol, polisorbata 80, PEG 300.

ETOPEX'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

I.V. İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

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 ve 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 ETOPEX dozu, birbirini takip eden beş gün boyunca IV 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. ETOPEX infüzyonu ile tedavi kürü yinelenmeden önce, mielosupresyon belirtileri açısından kan tablosu incelenmeli ve tatminkar bulunursa tedavi verilmelidir.

Uygulama şekli:

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

ETOPEX 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 hematolojik 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.

Geriatrik 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 $\leq 4000 /\text{mm}^3$, trombosit $\leq 1000 /\text{mm}^3$)
- Süt veren anneler
- Hamilelik dönemi (4.6. Gebelik ve laktasyon bölümüne bakınız.)
- İntratekal kullanım

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hızlı intravenöz infüzyonun olası bir hipotansiyon reaksiyonu ortaya çıkarması nedeniyle, ETOPEX 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.

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. Etoposid tedavisine başlamadan önce radyoterapi ve/veya kemoterapi yapılmışsa, kemik iliğinin düzelebilmemesini 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 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 güvenilirlik verileri* bölümüne bakınız).

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

Bu tıbbi ürün her flakonda 30 mg benzil alkol içermektedir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşma 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 şahsilik 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, siklofosfamid, BCNU, vinkristin, daktinomisin ve sitozin arabinozid.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

Genel tavsiye

ETOPEX 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 kullanılmalıdır. 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.

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

Laktasyon dönemi

ETOPEX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

ETOPEX fertilitede 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. ETOPEX'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 hemoglobin 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 adrenalin gibi vazopresör ajanlar, kortikosteroidler, antihistaminikler veya plazma hacmi genişleticiler ile tedavi edilir. Bununla birlikte bu reaksiyonlar fatal olabilir.

ETOPEX'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 (somnolans), sersemlik, yorgunluk, tat bozukluğu (aftertaste) ve geçici kortikal körlük görülebilir.

Kardiyak hastalıkları:

Çok seyrek

Etoposid kullanımından sonra miyokard enfarktüsü ve ritm bozuklukları bildirilmiştir, etoposid ile bir bağlantı kanıtlanmamıştır.

Vasküler hastalıkları:

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 anti-emetikler 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 dozlanndan sonra karaciğer enzimlerinde artma bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın

Hastaların yaklaşık %66'sında ve bazen tam kelliğe kadar gidebilen geridönüşlü alopesi görülür.

Yaygın olmayan

Yüzde ve dilde ödem, terleme.

Seyrek

Etoposid uygulamasından sonra döküntü, ürtiker, pigmentasyon ve kaşıntı (piruritus) 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.

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 nötropenin ağırlığı, lökopeninin en üst noktasında iken hematopoyetik büyüme faktörü uygulanarak en aza indirilebilir.

Destekleyici tedavi aşağıdakileri içerir:

Bulanti, 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. 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). İn vitro C14 işaretli etoposidin insan serum proteinlerine bağlanması üzerine diğer terapötik ilaçların etkisini belirleme çalışmasında, in vivo ulaşılan konsantrasyonlarda sadece fenilbutazon, sodyum salisilat, şahsilik asid 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-(4,6-0-(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 yoluyla meydana gelir. İntravenöz infüzyondan sonra Cmaks 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 atılımı, 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 över hücrelerinde, fare lösemi hücrelerinde zincirde kırılmalarla, DNA hasarlarına ve DNA-protein çapraz bağlarına, ayrıca Çin hamsteri över hücrelerinde doza bağlı olarak kromatid çiftleri değişiminde artışa neden olmuştur.

Üreme toksisitesi (teratojenisite):

Etoposid sıçanlarda, klinikte kullanılabilecek dozlarla karşı gelen 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 karsinogenisitesini 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

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 uyarılar

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

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 nesnelere (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

237/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ