

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOPOSİD EBEWE 50 mg/2,5 mL IV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon (2,5 mL) 50 mg etoposid içerir.

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol	50 mg
Etanol (%96)	651,5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti.

Renksiz veya hafif sarı renkte berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Etoposid küçük hücreli akciğer kanserinde etkinliği kanıtlanmış diğer kemoterapötik ajanlarla kombine şekilde 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 ETOPOSİD EBEWE dozu, birbirini takip eden beş gün boyunca İV olarak günlük 60-120 mg/m²'dir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

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

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

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

Uygulama şekli:

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

ETOPOSİD EBEWE 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 etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif bileşen, podofilotoksinler veya podofilotoksin türevleri veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Ağır hepatik yetmezliği olan hastalar
- Ağır renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi <15 mL/dak, bkz. Bölüm 4.2)
- Ağır miyelosüpresyonu olan hastalar
- İntra-arteriyel ya da intrakaviter enjeksiyonda (plevra, periton ya da diğer)
- Laktasyon döneminde
- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sarı humma ya da canlı aşılar ile eş zamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ETOPOSİD EBEWE yalnızca antineoplastik tıbbi ürünlerin kullanımında uzman kalifiye bir hekim gözetiminde uygulanmalı ve takibi yapılmalıdır. Kemoterapi için ETOPOSİD EBEWE kullanımının gerekli olduğu tüm vakalarda, hekim ilacın gerekliliğini ve yararlılığını advers reaksiyon riskine karşı değerlendirmelidir. Bu advers reaksiyonların çoğu, erken tespit edildiği takdirde geri dönüşümlüdür. Şiddetli reaksiyonların görülmesi halinde, ilacın dozu azaltılmalı veya ilaca ara verilmelidir; ayrıca, hekimin klinik yargısına istinaden uygun düzeltici önlemler alınmalıdır. ETOPOSİD EBEWE tedavisine tekrar başlanması söz konusu olduğunda bu işlem dikkatli bir şekilde yapılmalı; ilaca daha fazla ihtiyaç duyulması ve olası toksisite nüksü durumlarına ihtiyatla yaklaşılmalıdır.

Miyelosüpresyon

Doz sınırlayıcı kemik iliği süpresyonu, ETOPOSİD EBEWE tedavisine bağlı en önemli toksisitedir. ETOPOSİD EBEWE uygulamasının ardından ölümcül miyelosüpresyon durumlarının görüldüğü bildirilmiştir. ETOPOSİD EBEWE ile tedavi edilen hastalar, miyelosüpresyon için hem tedavi sırasında hem de tedaviden sonra dikkatlice ve sıklıkla gözlenmelidir. Tedavinin başlangıcında ve sonraki her bir ETOPOSİD EBEWE uygulamasından önce şu hematolojik parametreler ölçülmelidir: trombosit sayısı, hemoglobin, akyuvar sayısı ve diferansiyeli. Etoposid tedavisine başlamadan önce radyoterapi veya kemoterapi verildiyse, kemik iliğinin iyileşmesini sağlamak için yeterli bir zaman aralığı sağlanmalıdır. Malign hastalıktan kaynaklanmadığı sürece, nötrofil sayıları 1.500 hücre/mm³’den az olan veya 100.000 hücre/mm³’den az trombosit sayısına sahip hastalara ETOPOSİD EBEWE uygulanmamalıdır. İlk dozdan sonraki dozlar şu durumlarda uygulanmalıdır: nötrofil sayılarının en az 5 gün boyunca 500 hücre/mm³’den az olması veya ateş veya enfeksiyon ile ilişkili olması; trombosit sayılarının 25.000 hücre/mm³’den az olması; herhangi bir 3. veya 4. derece toksisitenin söz konusu olması; veya renal klerensin 50 mL/dak.’dan az olması.

Ortaya çıkan enfeksiyon veya hemoraji ile şiddetli miyelosüpresyon meydana gelebilir. ETOPOSİD EBEWE tedavisine başlamadan önce, bakteriyel enfeksiyonlar kontrol altına alınmalıdır.

Sekonder lösemi

Etoposid içeren kemoterapötik rejimler ile tedavi edilen hastalarda, miyelodisplastik sendromla birlikte veya bu sendrom olmadan ortaya çıkabilen akut lösemi görülmüştür. Sekonder lösemi gelişimi ile ilişkili kümülatif risk faktörleri ve predispozan faktörler bilinmemektedir. Her ikisinin uygulama çizelgesi ve kümülatif etoposid dozlarının rolleri belirtilmiş ancak açıkça tanımlanmamıştır.

Epipodofilotoksin alan hastalarda görülen bazı sekonder lösemi vakalarında 11q23 kromozom bozukluğu gözlenmiştir. Bu bozukluk, epipodofilotoksin içermeyen kemoterapi rejimleri ile tedavi edildikten sonra ortaya çıkan sekonder lösemi ve yeni ortaya çıkan lösemi hastalarında da görülmüştür. Epipodofilotoksin alan hastalarda sekonder lösemiye bağlı bir diğer özellik ise kısa latens dönemidir; lösemi oluşumu ortalama medyan süresi yaklaşık 32 aydır.

Hipersensitivite

Doktorlar, ölümcül olabilecek ürtiker, pireksi, taşikardi, bronkospazm, dispne ve hipotansiyon ile kendini gösteren olası ETOPOSİD EBEWE anafilaktik reaksiyon oluşumuna karşı tetikte olmalıdır. Tedavi semptomatiktir. Böylesi durumda, ETOPOSİD EBEWE derhal sonlandırılmalı ve ardından hekimin takdirine bağlı olarak presör ajanlar, kortikosteroidler, antihistaminikler veya hacim genişleticiler uygulanmalıdır.

Hipotansiyon

Hipotansiyon, hızlı intravenöz enjeksiyonun olası bir yan etkisi olarak bildirildiği için, ETOPOSİD EBEWE yalnızca yavaş intravenöz infüzyonla verilmelidir (genellikle 30 ila 60 dakikalık bir süre boyunca).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu

ETOPOSİD EBEWE uygulaması sırasında enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar meydana gelebilir. Ekstravazasyon olasılığı dikkate alındığında, infüzyon yerinin ilaç uygulaması sırasında olası infiltrasyona karşı yakından izlenmesi önerilmektedir.

Etoposid uygulaması sırasında line içi filtreler kullanıldığında infüzyonla ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonu riskinde artış gözlenmiştir. Line içi filtreler kullanılmamalıdır.

Düşük serum albümin seviyesi

Düşük serum albümin, artan etoposid maruziyetiyle ilişkilidir. Dolayısıyla düşük serum albümin seviyesine sahip hastalar, etoposide bağlı toksisite açısından artan risk altında olabilirler.

Böbrek yetmezliği

Hemodiyaliz uygulanan orta derece ($CrCl = 15$ ila 50 mL/dak) veya şiddetli ($CrCl < 15$ mL/dak) böbrek yetmezliği olan hastalara düşük dozda etoposid uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Hematolojik parametreler ölçülmeli ve sonraki döngülerdeki doz ayarlamaları orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda hematolojik toksisite ve klinik etkiye bağlı olarak yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastaların karaciğer fonksiyonları akümüülasyon riski nedeniyle düzenli olarak takip edilmelidir.

Tümör lizis sendromu

Etoposidin diğer kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanılmasının ardından tümör lizis sendromunun (bazen ölümcül olabilir) görüldüğü bildirilmiştir. Tümör lizis sendromunun erken belirtilerini tespit etmek için başta tedaviye duyarlı iri tümörler ve böbrek yetmezliği gibi risk faktörleri olan hastalar olmak üzere tüm hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Bu tedavi komplikasyonu riskine sahip hastalarda, uygun koruyucu önlemler dikkate alınmalıdır.

Mutajenik potansiyel

Etoposidin mutajenik potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda, hem erkek hem de kadın hastalar için tedavi sırasında ve tedaviyi sonlandırdıktan sonra 6 aya kadar etkili bir kontrasepsiyon gereklidir. Hasta tedaviyi bitirdikten sonra çocuk sahibi olmak isterse genetik konsültasyon önerilmektedir. Etoposid erkek fertilitasını azaltabileceğinden, ileride baba olmak isteyen hastalar için spermin muhafaza edilme yöntemi düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.6).

ETOPOSİD EBEWE'nin 1 mL'si 260,6 mg etanol içerir. 120 mg/m² etoposid dozunda, vücut yüzey alanı 1,6 m² olan bir hasta 2,5 g'a kadar etanol alacaktır.

Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalarda dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 50 mg benzil alkol içermektedir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. ETOPOSİD EBEWE, içerdği benzil alkol yüksek olasılıkla metabolik asidoza yol açacağı için 6 aylıktan küçük çocuklara uygulanmamalıdır.

Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların etoposid farmakokinetiği üzerindeki etkileri

Oral etoposid ile uygulanan, 2000 ng/mL'nin üzerinde plazma konsantrasyonuna sebep olan yüksek doz siklosporin, tek başına etoposid ile kıyaslandığında etoposidin toplam vücut klerensinde %38'lik bir azalmaya ve etoposid maruziyetinde (EAA) %80'lik bir artışa yol açmıştır.

Beraberinde alınan sisplatin tedavisi ise, azalan etoposid toplam vücut klerensi ile ilişkilendirilir.

Beraberinde alınan fenitoin tedavisi, artan etoposid klerensi ve etkililikte azalma ile ilişkilendirilir; diğer enzim indükleyici antiepileptiklerle tedavide ise artan ETOPOSİD EBEWE klerensi ve etkililikte azalmaya yol açabilir.

In vitro plazma protein bağlanması %97 oranındadır. Fenilbutazon, sodyum salisilat ve aspirin, etoposidi plazma proteininden ayırabilir.

Etoposidin diğer ilaçların farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Antiepileptik ilaçların ve ETOPOSİD EBEWE'nin birlikte uygulanması, ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimler nedeniyle azalan nöbet kontrolüne yol açabilir.

Varfarin ve etoposidin birlikte uygulanması, uluslararası normleştirilmiş oranın (INR) artmasına neden olabilir. INR'nin yakından izlenmesi önerilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Sarı humma aşısı ile ölümcül sistemik vaksinal hastalık riski artmıştır. Canlı aşılar, immünsüprese hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Etoposid gibi benzer miyelosupresan etkiye sahip diğer ilaçların önceden veya eşzamanlı kullanımının, aditif veya sinerjik etkilere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Preklinik deneylerde, antrasiklinler ve etoposid arasında çapraz direnç olduğu bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

ETOPOSİD EBEWE'nin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ETOPOSİD EBEWE gerekli olmadıkça, hastaya olan yararının bebeğe olan riskinden fazla olduğu doktor tarafından belirtilmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ETOPOSİD EBEWE emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Etoposid insan sütüne geçer. Etoposidin anne sütüyle beslenen bebekler üzerinde ciddi advers reaksiyon potansiyeli mevcuttur. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve emzirilen çocuk için potansiyel şiddetli istenmeyen etkiler bulunduğundan, etoposid tedavisinden kaçınılıp kaçınılmayacağına ya da emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin bir karar verilmelidir. Anne açısından ilacın önemi dikkate alınmalıdır. Etoposid emzirme süresince kontrendikedir ve tedavi süresince kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

ETOPOSİD EBEWE fertilitide azalmaya neden olabilir. Geri dönüşü olmayan kısırlık olasılığı vardır.

Etoposid erkek fertilitesi azaltabileceği için bir erkek hasta çocuk sahibi olmak isterse sperm koruma ve saklama yöntemlerinin uygulanması düşünülebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Etoposidin araç/makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Etoposid, yorgunluk, uyku hali, bulantı, kusma, kortikal körlük, hipotansiyon ile hipersensitivite reaksiyonları gibi araç/makine kullanma becerilerini etkileyen advers reaksiyonlara neden olabilir. Bu tür advers reaksiyonlar yaşayan hastalara, araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

ETOPOSİD EBEWE'nin içindeki etanol nedeniyle hastanın araç ve makine kullanma yeteneği zarar görebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Doz sınırlayıcı kemik iliği süpresyonu, ETOPOSİD EBEWE tedavisine bağlı en önemli toksisitedir. ETOPOSİD EBEWE'nin ≥ 450 mg/m²'lik toplam dozda tek bir ajan olarak uygulandığı klinik çalışmalarda, en sık görülen advers reaksiyon şunlardır: lökopeni (%91), nötropeni (%88), anemi (%72), trombositopeni (%23), asteni (%39), bulantı ve/veya kusma (%37), alopesi (%33) ve üşüme ve/veya ateş (%24).

İstenmeyen etkiler, organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır; Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her sıklık gruplamasında istenmeyen etkiler ciddiyetin azalış sırasına göre verilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil)

Yaygın: Akut lösemi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Ölümcül olabilen anafilaktik reaksiyonlar

Bilinmiyor: Anjiyoödem, bronkospazm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Tümör lizis sendromu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Periferik nöropati

Seyrek: Geçici kortikal körlük, nörotoksisiteler (örn., uyku hali ve yorgunluk), optik nörit, zaman zaman alerjik reaksiyonlarla ilişkili olabilen nöbet

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Miyokardiyal infarktüs, aritmi

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipertansiyon, etoposidin hızlı intravenöz uygulaması sonrasında geçici hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hemoraji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel pnömonit, pulmoner fibrozis

Bilinmiyor: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, anoreksi, bulantı ve kusma

Yaygın: Mukozit (stomatit ve özofajit dahil), ishal

Seyrek: Disfaji, disguzi

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: Alanin aminotransferazda artış, alkalen fosfatazda artış, aspartat aminotransferazda artış, bilirubinde artış, hepatotoksisite

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi, pigmentasyon

Yaygın: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, radyasyonla ortaya çıkana benzer dermatit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: İnfertilite

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, halsizlik

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

Seyrek: Ateş

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Aşağıdaki paragraflarda, yüzde ortalaması verilen advers olay insidansları, tek ajan etoposid tedavisini kullanan çalışmalardan elde edilmiştir.

Hematolojik toksisite

Etoposid uygulamasından sonra ölümcül sonuçlara yol açan mielosüpresyon vakaları (bkz. Bölüm 4.4) bildirilmiştir. Miyelosüpresyon çoğu zaman bir doz sınırlandırmasıdır. Kemik iliği iyileşmesi genellikle 20 günde tamamlanır ve kümülatif toksisite söz konusu değildir. Granülosit ve trombosit en düşük seviyeleri, uygulama şekline ve tedavi planına bağlı olarak etoposid uygulamasından sonra yaklaşık 10-14 gün içerisinde meydana gelir. En düşük seviyeler, oral uygulamaya kıyasla intravenöz uygulama ile daha erken meydana gelir.

Lökopeni ve şiddetli lökopeni (1000 hücre/mm^3 'den az), etoposid fosfat için sırasıyla %91 ve %17 oranında gözlenmiştir. Trombositopeni ve ciddi trombositopeni ($50.000 \text{ hücre/mm}^3$ 'den

az), etoposid fosfat için sırasıyla %23 ve %9 oranında gözlenmiştir. Etoposid ile tedavi edilen nötropeni hastalarında ateş ve enfeksiyon bildirimleri de oldukça yaygındır. Kanama bildirilmiştir.

Gastrointestinal toksisite

Bulantı ve kusma, etoposidin başlıca gastrointestinal toksisiteleridir. Her ikisi de genellikle antiemetik tedavi ile kontrol altına alınabilir.

Alopesi

Etoposid tedavisi alan hastaların en fazla %44'ünde, bazıları tam olarak kelliğe kadar ilerleyen geri dönüşümlü alopesi görülmüştür.

Hipotansiyon

Etoposid tedavisi alan hastalarda, hızlı intravenöz uygulamanın ardından geçici hipotansiyon durumları bildirilmiştir; bu hipotansiyon kardiyak toksisite veya elektrokardiyografik değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır. Hipotansiyon genellikle etoposid ve/veya gerektiğinde diğer destekleyici tedavi infüzyonlarının kesilmesine yanıt verir. İnfüzyonun yeniden başlanması gerektiğinde, daha yavaş bir uygulama hızı kullanılmalıdır. Gecikmiş hipotansiyon bildirilmemiştir.

Hipertansiyon

Etoposidi kapsayan klinik çalışmalarda, hipertansiyon vakaları bildirilmiştir. Etoposid alan hastalarda klinik olarak anlamlı hipertansiyon meydana gelirse, uygun destekleyici bir tedaviye başlanmalıdır.

Hipersensitivite

İntravenöz etoposid uygulaması sırasında veya hemen sonrasında anafilaktik reaksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonların gelişiminde konsantrasyon veya infüzyon hızı rolü belirsizliğini korumaktadır. Kan basıncı genellikle infüzyonun kesilmesinden sonra birkaç saat içinde normale döner. Anafilaktik reaksiyonlar, etoposidin ilk dozu ile ortaya çıkabilir.

Etoposid tedavisi alan hastaların %3'ünde üşüme, taşikardi, bronkospazm, dispne, diyaforez, pireksi, kaşıntı, hipertansiyon veya hipotansiyon, baygınlık, bulantı ve kusma ile kendini gösteren anafilaktik reaksiyonlar görülmüştür (7 klinik çalışmada etoposid tedavisi alan 245 hastanın 7'si). Hastaların %2'sinde yüz kızarıklığı, %3'ünde ise cilt döküntüsü bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle infüzyonun kesilmesine ve uygun görüldüğü takdirde presör ajanlarının, kortikosteroidlerin, antihistaminiklerin veya hacim genişleticilerinin uygulanmasına hemen yanıt vermiştir.

Etoposid fosfat ile bronkospazm ile ilişkili akut fatal reaksiyonlar da bildirilmiştir. İnfüzyonun kesilmesini takiben solunumun spontan olarak yeniden başlaması ile apne de bildirilmiştir.

Metabolik komplikasyonlar

Etoposidin diğer kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanılmasının ardından tümör lizis sendromu vakası (bazen ölümcül olabilir) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalar ve yetişkinler arasındaki güvenlik profilinin benzer olması beklenmektedir.

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 miyelotoksiste ile sonuçlanır. Önerilenden yüksek dozda etoposid alan hastalarda metabolik asidoz ve ağır hepatik toksiste bildirilmiştir. Oral formülasyon ile de benzer toksisiteler beklenebilir. Dolayısıyla, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır ve hastalar yakından izlenmelidir.

Tedavisi:

Özel bir antidotu yoktur. Semptomatik ve destek tedavi yapılmalıdır. Hastalar yakından takip edilmelidir. Etoposid ve metabolitleri diyalize uygun değildir.

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 ajandır. 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

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 tümörlerdeki ve normal miyometrium dokusundakine benzerdir.

İnsan serumunda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%97). 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 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-O-(R)-etiliden-b-D-glukopiranosid)]. Ayrıca insan plazmasında trans izomeri olarak da bulunur.

İnsanda, alınan dozun %5-22'si glukuronid 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 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. 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 alanlarda etoposidin total klerensinin azaldığı gözlenmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Toplam vücut klerensi ve terminal eliminasyon yarı ömrü 100 ila 600 mg/m² aralığında dozdan bağımsızdır. Aynı doz aralığında, plazma konsantrasyonuna karşı zaman eğrilerinin altındaki alanlar (EAA) ve maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) değerleri dozla doğrusal olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yetişkin hastalar:

Farmakokinetik parametrelerde ≤ 65 yaş ve > 65 yaş hastalar arasında küçük farklılıklar gözlenmiş olsa da, bunlar klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir.

Cinsiyet:

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

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda dozun yaklaşık %55'i 24 saat içinde etoposid olarak idrarla atılır. Etoposidin ortalama renal klerensi 7 ila 10 mL/dak/m² veya 80 ila 600 mg/m² doz aralığında toplam vücut klerensinin yaklaşık %35'idir.

Dolayısıyla etoposid hem böbrek hem de böbrek dışı süreçlerle, yani metabolizma ve biliyer (safra ile ilgili) atılımla temizlenir. Çocuklarda böbrek hastalığının plazma etoposid klirensi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Çocuklarda yüksek SGPT düzeyleri ilacın toplam vücut klerensinin azalması ile ilişkilidir. Önceden sisplatin kullanımı da çocuklarda etoposid total vücut klerensinin azalmasına neden olabilir. Çocuklarda plazma albümin düzeyleri ile etoposid renal klerensi arasında ters bir ilişki bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan yetişkin kanser hastalarında etoposidin toplam vücut klerensi azalmaz.

İlaç etkileşimi:

Diğer terapötik ajanların 14C etoposidin insan serum proteinlerine in vitro bağlanması üzerindeki etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, sadece fenilbutazon, sodyum salisilat ve aspirin, genellikle in vivo olarak elde edilen konsantrasyonlarda proteine bağlı etoposidin yerini almıştır (bkz. bölüm 4.5).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kronik toksisite

Sıçan ve farelerde anemi, lökopeni ve trombositopeni gözlenirken, köpeklerde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında hafif geri dönüşümlü bozulma görülmüştür. Klinik öncesi çalışmalarda gözlenen advers etki düzeyindeki bu bulgular için doz katsayısı (mg/m² dozlarına dayalı olarak) en yüksek klinik doza kıyasla $\geq$ yaklaşık 0,05 kat olmuştur.

Tarihsel olarak, prelinik türler sitotoksik ajanlara karşı insanlara kıyasla daha hassas olmuştur. Sıçan ve farelerde testiküler atrofi, spermatogenezin durması ve büyüme geriliği bildirilmiştir.

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 fetüs ağırlığı) ve teratojenisite (kranial anomaliler, majör iskelet anomalileri) bildirilmiştir.

Karsinojenisite:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz sitrik asit
Benzil alkol
Makrogol 300
Polisorbat 80
Etanol (%96)

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilen tıbbi ürünler dışında hiçbir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış tıbbi ürün: 36 ay.

Sulandırılmış infüzyon çözeltisi: Hazırlanan çözeltinin derhal kullanılması önerilir. Hazırlanan çözelti derhal kullanılmazsa oda sıcaklığında en fazla 24 saat bekletilebilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. 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

Fluoropolimer kaplı, gri kauçuk tıpalı, Al kapaşonlu, bal renkli cam flakon. Her bir kutuda 1 adet flakon bulunur.

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

ETOPOSİD EBEWE sulandırılmadan kullanılmamalıdır.

Yalnızca yeni hazırlanmış, renksiz ve berrak çözeltileri kullanınız.

Tek kullanımlıdır. Çözelti kullanım anında şişeden alınır.

ETOPOSİD EBEWE %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 sitotoksik ajanlar gibi etoposid de koruyucu elbise, eldiven, yüz maskesi kullanılarak hazırlanmalıdır. Eğer mümkünse, etoposid çeker ocak 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.

Sitotoksik 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 materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Suryapı & Akel İş Merkezi, Rüzgarlıbahçe Mah.

Şehit Sinan Eroğlu Cad. No:6

34805 Kavacık – Beykoz/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

129/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2010

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ