

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜN ADI

Etoposide-Teva Enjeksiyon Konsantresi, 100 mg/5 ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

<u>Madde</u>	<u>Fonksiyon</u>	<u>ml başına miktar</u> (mg)	<u>5 ml.deki miktar</u> (mg)	<u>Spesifikasyon</u>
Etoposid	Etken madde	20	100	Eur.Ph./ilişikteki
Anhidr sitrik asid	Uygun pH'ı sağlamak	2	10	USP/Eur.Ph.
Tween 80	Çözücü	80	400	USNF/Eur.Ph.
Absolu etanol	Çözücü	241	1205	BP
PEG 300	Çözücü	1 ml'ye	5 ml'ye	BP/Eur.Ph.

3. FARMASÖTİK FORM

Etoposide-Teva Enjeksiyon Konsantresi 20mg/ml, 5 ml'lik flakon
Intravenöz uygulama için hazırlanması:

Etoposide Enjeksiyon Konsantresi, % 5 Dekstroz Enjeksiyonu veya % 0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu ile 0.2 mg/ml' lik son konsantrasyonu vermek üzere seyreltilir. Etoposide Enjeksiyon Konsantresinin % 5 Dekstroz veya % 0.9 Sodyum Klorür içindeki dilüsyonları 120 saat stabildir. Etoposid herhangi bir başka ilaç ile fiziksel olarak karıştırılmamalıdır. Çökelti belirtisi gösteren çözelti kullanılmamalıdır.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Etoposide-Teva, aşağıda belirtilenlerin tedavisi için tasarlanmıştır:

- küçük hücreli anaplastik bronşiyal karsinom
- indüksiyon tedavisinin başarısız olduğu akut monoblastik lösemi ve akut miyelomonoblastik lösemi
- testiküler tümörlerin ilk tercih edilen tedavisi; bu endikasyon için intravenöz yoldan uygulama tercih edilir.
-

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Parenteral uygulama

Her 10-20 günlük aralıklarla, arka arkaya 5 gün boyunca 100-120 mg/m² vücut yüzey alanı/gün dozunda uygulanır. Flakonların içeriği, kullanımdan hemen önce %5'lik glikoz çözeltisinde veya serum fizyolojik içinde çözündürülmelidir (500 ml başına 100 mg etoposid).

Hızlı intravenöz enjeksiyonun olası bir yan etkisi olarak hipotansiyon tanımlandığından uygulama, 30-60 dakikada veya bu sürede tolere edilemiyorsa daha uzun sürede yavaş intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Genellikle tedavi kürleri 3 veya 4 defa uygulanmaktadır. Dozlar ve kür sayısı, kemik iliğinin durumuna ve tümörün yanıtına göre ayarlanmalıdır.

- *Refrakter testiküler tümörler :*

Diğer kemoterapötik ajanlar ile kombinasyonda Etoposide Enjeksiyon Konsantresinin normal dozu 1. - 5. günlerde 50 - 100 mg/m²/gün 1. - 3. - 5.günlerde 100 mg/m²/gün arasında değişir.

- *Küçük hücreli akciğer kanseri :*

Diğer kemoterapötik ajanlar ile kombinasyonda Etoposide Enjeksiyon Konsantresinin dozu 4 gün 35 mg/m²/gün ile 5 gün 50 mg/m²/gün arasında değişir. Kemoterapi kürleri, toksik etkilerin yeterince ortadan kalkmasından sonra 3 - 4 haftalık aralıklarla tekrarlanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Kreatinin klerensi 50 mL/dk'dan büyük ölçülmüş hastalarda ilk doz modifikasyonu gerekli değildir. Kreatinin klerensi 15-50 mL/dk olarak ölçülmüş hastalarda, tavsiye edilen ilk etoposid dozunun %75'i uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi 15 mL/dk'dan daha az ölçülmüş hastalarda spesifik bir veri olmamasına rağmen, ilave doz eksilmesi düşünülmelidir. Bunu izleyen etoposid dozlaması hasta toleransı ve klinik etkiye istinaden olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Bir çalışmada yükselen serum bilirubin konsantrasyonu olan hastalarda etoposid nedenli hematolojik toksisite daha şiddetli görüldüğünden ve hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın eliminasyonu ve total plazma klerensinin düştüğü yönünde kanıtlar bulunduğundan, hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etoposid ihtiyatlı ve doz azaltımı göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda kullanım güvenliği ve etkinliği henüz saptanmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etoposide-Teva, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Alta yatan hastalığın neden olmadığı ciddi kemik iliği süpresyonu olanlarda,
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde,
- Ciddi böbrek yetmezliği
- Etoposid veya ürünün bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık görülenlerde.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eğer Etoposide-Teva, kemoterapötik bir ajan olarak kullanılıyorsa, doktor ilacın gerekliliğini ve yararlılığını yan etki riskine karşı değerlendirmelidir. Bu yan etkilerin çoğu erken teşhis edildiğinde, geri dönüşümlü niteliktedir. Eğer ciddi reaksiyonlar gelişirse, ilacın dozu azaltılmalı veya durdurulmalı ve doktorun kararına göre uygun tedbirler alınmalıdır. Etoposide-Teva tedavisine tekrar başlama kararı dikkatle alınmalı, ilacın devamına ne denli ihtiyaç olduğu göz önünde bulundurulmalı ve toksisitelerin muhtemel tekrarına karşı hazır bulunmalıdır.

Etoposide-Teva, yalnızca sitostatik ajanların kullanımında uzman olan bir doktor tarafından, tercihen bu tür tedaviler üzerine tecrübesi olan bir enstitüde, sıkı denetim altında uygulanmalıdır. Tedavi eden doktorun, onkolitik ajanların (sitostatikler) doğru kullanımı ve yok edilmesi ile ilgili yönergelere vakıf olması gerekmektedir. Etoposide-Teva, intra arteriyel, intraplevral veya intraperitoneal yollardan enjekte edilmemelidir. **Etoposide-Teva, yalnızca intravenöz uygulama için tasarlanmıştır.**

Ekstravazasyondan kaçınmak için aşırı dikkat gösterilmelidir. Tedavi sırasında ve sonrasında en az altı ay süreyle, hem erkek hem de kadın hastalar doğum kontrolüne yönelik önlemler almalıdır. Etoposide-Teva tedavisi gören hastalar tedavi sırasında ve sonrasında kemik iliği süpresyonu için dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Doz sınırlayıcı olan kemik iliği süpresyonu, Etoposide-Teva tedavisinin en belirgin toksisitesidir. Bundan dolayı, tedavinin başlangıcında ve takip eden her bir sonraki uygulamadan önce aşağıdaki testler yapılmalıdır:

- trombosit sayımı
- hemoglobin
- lökosit sayımı
- diferansiyel sayımı

Eğer 2.000 lökosit/mm³'ten az lökopeni veya 150.000 trombosit/mm³ veya daha az trombopeni meydana gelirse, tedavi kesilmeli ve normal değerlere ulaşıldıktan sonra tekrar başlanmalıdır. (genellikle 10 gün sonra). Tedavi eden doktor, anafilaksi benzeri reaksiyonların olasılığını göz önünde bulundurmalıdır (bkz. 4.8 "İstenmeyen etkiler").

Bakteriyel enfeksiyonlar, Etoposide-Teva tedavisine başlamadan önce tedavi edilmelidir. Eğer radyoterapi veya kemoterapiden dolayı kemik iliği süpresyonu meydana gelmişse, bir dinlenme dönemi gereklidir.

Etoposide-Teva, yardımcı madde olarak Tween 80 içerir.

Vitamin E ve ayrıca Tween 80 içerikli bir ürünün parenteral uygulanmasından sonra prematüre bebeklerde karaciğer ve böbrek yetmezliği, akciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni ve asiteden oluşan ve hayati tehlike yaratan bir sendrom tanımlanmıştır.

Etoposid çözeltisi ile herhangi bir temastan kaçınılmalıdır. Hazırlık sırasında sıkı bir aseptik çalışma tekniğine riayet edilmelidir; eldiven, maske, güvenli gözlükler ve koruyucu giysilerin kullanımı koruyucu bir önlem olarak gereklidir. Dikey akım yönlü bir laminar akış kabininin kullanımı tavsiye edilir.

Uygulama sırasında eldiven takılmalıdır. Atık imhasında, ajanın türü belirtilmelidir. Etoposid, ciltle, mukoza veya gözle temas ederse, hemen bol miktarda su ile yıkayınız. Cilt sabunla iyice temizlenebilir.

Ekstravazasyondan sonra yumuşak dokuda iritasyon veya enflamasyon meydana gelebilir. Genel olarak ülserleşme görülmemiştir. Çocuklardaki güvenliği ve etkiliği belirlenmemiştir.

Periferik kan sayımı ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir.

Düşük serum albumin konsantrasyonlu hastalarda etoposid toksisitesi riski artabilir.

Etoposid içeren kemoterapötik kürle tedavi edilen hastalarda miyelodisplastik sendromlu ve sendromsuz akut lösemi tasvir edilmiştir.

4.5 Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri

Oral antikoagülanların etkisi arttırılabilir. Fenilbutazon, sodyum salisilat ve asetilsalisilik asit, *in vivo* elde edilen etoposid konsantrasyonlarında *in vitro* ortamda protein bağlanmasını inhibe edebilir.

Bleomisin, sisplatin, ifosfamid ve methotreksat gibi diğer antineoplastik ajanlar ile etoposidi birarada kullanan hastalarda seyrek olarak prelösemik faz ile veya bu faz olmadan oluşabilen akut löseminin meydana gelebildiği bildirilmiştir.

Not = Kullanıma hazır intravenöz çözelti herhangi bir ilaç ile fiziksel olarak karıştırılmamalıdır.

- *Etoposid / Aşılar, ölü virüs :*

Etoposid tedavisi ile normal korunma mekanizması baskılanabileceğinden dolayı hastanın aşıya vereceği antikör cevabı azalabilir. İmmunosupresyon oluşturan medikasyonun kesilmesi ile hastanın aşıya olan cevabını yeniden kazanabilmesi arasındaki zaman kullanılan medikasyon, başkabir hastalık veya diğer faktörlerden oluşmuş immunosupresyonun şiddetine ve tipine bağlı olarak 3 ay ile 1 yıl arasında değişir.

- *Etoposid / Aşılar, canlı virüs :*

Etoposid tedavisi ile normal savunma mekanizması baskılanabileceğinden dolayı canlı bir virüs aşısının kullanımı aşı virüsünün replikasyonunu potansiyalize edebilir, aşı virüsünün yan etkilerini arttırabilir ve/veya hastanın aşıya vereceği cevabı azaltabilir. Bu gibi hastaların immunizasyonu ancak hastanın hematolojik durumunun dikkatlice gözden geçirilmesi sayesinde alınan tedbirler sonrasında ve etoposid tedavisini yürüten doktorun bilgisi dahilinde ve kabul etmesi halinde yapılabilir. İmmunosupresyon oluşturan medikasyonun kesilmesi ile hastanın aşıya olan cevabını yeniden kazanabilmesi arasındaki zaman kullanılan medikasyon, başkabir hastalık veya diğer faktörlerden oluşmuş immunosupresyonun şiddetine ve tipine bağlı olarak 3 ay ile 1 yıl arasında değişir. Remisyonadaki lösemili hastalar en son kemoterapiden sonra en az 3 ay canlı virüs almamalıdır. Ek olarak, hasta ile yakın temasta bulunan özellikle aile bireylerinin oral polio-virüs ile immunizasyonu ertelenmelidir.

4.6 Gebelik ve emzirme

Etoposide-Teva'nın insanlarda kullanımına dair olası riskleri değerlendirebilecek yeterlilikte veri mevcut değildir. Farmakolojik etki baz olarak alındığında, gebelik sırasında kullanılmasında olası bir risk vardır. Etoposid hamile kadınlara uygulandığında fetal hasar oluşturabilir. Eğer bu ilaç hamilelik esnasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken hamile kalırsa hasta fetusun uğrayacağı potansiyel zarar hakkında bilgilendirilmelidir.

Bu ilacı anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bebeklerde ciddi advers reaksiyonlara yol açabileceğinden dolayı ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmeyi veya ilacı kesmek konusunda bir karar verilmelidir.

4.7 Otomobil ve makine kullanma üzerindeki etkileri

Etoposide-Teva'nın bu fonksiyonlar üzerindeki etkisine dair veri bulunmamaktadır. Nadir bir yan etki olan, merkezi sinir sisteminin toksisitesi (uykusuzluk ve yorgunluk) veya geçici kortikal körlük meydana gelecek olursa, otomobil veya makine kullanımı tavsiye edilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Erken tespit edildiği takdirde yan etkiler geri dönüşümlüdür. Ciddi reaksiyonlar oluşursa dozaj azaltılmalı ve ilaç kesilmeli ve düzeltici önlemler uygulanmalıdır.

Hematolojik toksisite

Kemik iliği süpresyonu en yaygın doz sınırlayıcı faktör olup granülositlerin en alt noktaları 7-14 gün sonra, trombositlerin en düşük noktaları 9-16 gün sonra gerçekleşir. Periferik kan sayımının tam geri kazanımı ortalama 20 gün sonra görülmektedir. Herhangi bir kümülatif toksisite tanımlanmamıştır. Etoposide-Teva ile monoterapi olarak tedavi gören hastaların %60-91'inde lökopeni görülmüş olup bu hastaların %7-17'sinde şiddetli olmuştur (1.000 hücre/mm³'den az). Aynı gruptaki hastaların %28-41'inde trombositopeni meydana gelmiş olup bu hastaların %4-20'inde şiddetli olmuştur (50.000 trombosit/mm³'den az). Az sayıdaki vakada etoposidi diğer antineoplastik ajanlarla (örneğin, bleomisin, sisplatin, ifosfamid ve metotreksat) birlikte kullanan hastalarda bir prelösemik fazlı veya prelösemik fazsız akut lösemi meydana geldiği tanımlanmıştır.

Gastrointestinal toksisite

Bulantı ve kusma gastrointestinal toksisitenin en belirgin belirtileri olup intravenöz uygulamadan sonra da meydana gelirler. Etoposide-Teva, intravenöz yoldan uygulanmışsa, bu yan etki hastaların %31-43'ünde görülür. Bulantı ve kusma, genel olarak antiemetik tedavi ile önlenir. Hastaların %10-13'ünde anoreksiya görülmüş olup aynı gruptaki hastaların %30'unda da stomatit görülmüştür. Hastaların %1-13'ünde diyare meydana gelmiştir.

Saç Dökülmesi

Hastaların %20-90'ında geri dönüşümlü, ancak bazen tam kelliğe kadar ilerleyen saç dökülmesi görülmüştür.

Hipotansiyon

Hipotansiyon ve histamin salınımı; Etoposide-Teva'nın hızlı intravenöz uygulamasında daha çok olmak üzere, oral uygulamasından dolayı da görülmüştür. Bu, hastaların %1-2'sinde gözlenmekte olup ve kardiyak toksisite veya elektrokardiyografik (ECG) değişiklikler ile hiçbir bağlantısı yoktur. Sonradan bir hipotansiyon başlangıcı gözlenmemiştir. Kan basıncında hızlı bir düşüşten kaçınmak için Etoposide-Teva'nın 30-60 dakikalık bir periyotta yavaş intravenöz infüzyonu tavsiye edilmektedir. Hipotansiyon meydana gelirse, geri kazanım genellikle sıvıların veya diğer destekleyici önlemlerin infüzyonu ve uygulamasının kesilmesinin ardından gerçekleşir. İnfüzyon tekrar başlatıldığında daha yavaş bir uygulama hızı kullanılmalıdır.

Alerjik reaksiyonlar

Hastaların %0,7 - 2' sinde titreme, ateş, taşikardi, bronkospazm, dispne ve hipotansiyon ile karakterize olan anaflaktik benzeri reaksiyonlar Etoposide-Teva uygulaması sırasında veya hemen sonrasında görülmüştür. Bu reaksiyonlar, infüzyona son verildikten hemen sonra, kan basıncını düşürücü, kortikosteroidlerin, antihistaminiklerin veya plazma geçiş ajanlarının infüzyonu ve uygulanmasına hemen cevap verirler. Bronkospazm ile ilgili bir fatal akut reaksiyon rapor edilmiştir. Ayrıca hipertansiyon ve yüz kızarması da tanımlanmıştır. Kan basıncı genellikle infüzyonun kesilmesinden birkaç saat sonra normale döner.

Dental Etkiler :

Etoposidin kemik iliğine depresan etkileri, mikrobiyal enfeksiyonların insidensinde bir artış, geciken iyileşme ve dişeti kanaması ile sonuçlanır. Etoposid ayrıca stomatite neden olabilir.

Nöropati

Hastaların %0,7'sinde nöropati gözlenmiştir. Vinkristin sülfat ile eşzamanlı kullanımı nöropati riskini arttırabilir.

Diğer toksisiteler

Aşağıdaki reaksiyonlar çok nadir olarak gözlenmiştir:

- merkezi sinir sistemi toksisitesi (uyku hali ve yorgunluk)
- karaciğer toksisitesi
- ateş
- döküntü
- pigmentasyon
- kaşıntı
- karın ağrısı
- kabızlık
- disfaji
- geçici kortikal körlük
- radyoterapi sonrasında meydana gelmiş olan bir dermatit vakası
- ağızda kötü tat
- kardiyotoksisite

Kemik iliği depresyonu, yara ve pulmoner toksisite (interstisyel sıvılar ve pnömonit) görülen hastalarda enfeksiyon olasılığı artar.

Flebit, interstisyel pnömoni, pulmoner fibroz, karaciğer ve safra yolu hastalıkları ve ayrıca ikincil malignite gelişim riski vardır.

4.9 Aşırı Doz

Etoposide-Teva'nın uygulama periyodunda toksisitesi belirlenir. Semptomları; etoposidin hematoksisitesine bağlı akut komplikasyonlardır. Üç gün süreyle, günlük toplam 2,4 g/m² ile 3,5 g/m² arası bir dozu intravenöz uygulaması şiddetli mukoza iltihabı ve miyelotoksisiteye yol açmaktadır. Tavsiye edilenden daha fazla doz almış olan hastalarda metabolik asidoz ve şiddetli hepatotoksisite vakaları tanımlanmıştır.

Aşırı doz durumunda, kemik iliği inhibasyonu varsa, eritrosit ve/veya trombosit transfüzyonları uygulanır. Etoposide-Teva'ya karşı aşırı duyarlılık varsa, antihistaminikler ve intravenöz kortikoidler uygundur.

Gecikmiş toksisite vakalarında hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları 3 - 4 hafta gözlenir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Etoposid, yarı sentetik bir podofilotoksin türevidir. Etoposid, bir mitoz inhibitörleri grubu sitostiğidir. Etoposidin esas etki mekanizması bilinmemektedir, fakat ilaç sitostatik etkisini DNA' yı harap ederek ve böylece inhibe ederek yada DNA sentezini değiştirerek oluşturur. Etoposid, G₂ fazının tutulmasını başlatan, tercihen hücreleri G₂ fazında ve S fazı sonlarında öldüren siklus-fazı spesifik ve hücre-siklusuna bağlı olarak görülür.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Absorpsiyon ve Dağılım :

Etoposid, yüksek oranda insan plazma proteinine bağlıdır (%74-94).

İntravenöz uygulamada etoposidin dispoziyonu, yaklaşık 1.5 saatlik dağılım yarı-ömrü ve 4-11 saat arasında olan son eliminasyon yarı-ömrü ile bifazik proses olarak en iyi şekilde tanımlanır. Dağılım hacmi yaklaşık $3,0 \text{ l/m}^2$ 'dir ve sistemik klerensi de 15 ila 27 ml/dak/ m^2 arasındadır. Günde 100 mg/m^2 'lik tekrarlanan intravenöz uygulamadan sonra birikme meydana gelmemektedir. Çocuklarda, terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir ve sistemik temizleme de 18 ila 40 ml/dak/ m^2 arasındadır. Oluşturulan biyotransformasyon ürünleri, inaktif pikro (cis-lakton izomer) ve 4'- demetil-epipodofilinik asit-9-(4,6-0-etiliden-beta-D-glukopiranosid)'dir.

Toplam vücut klerens değerleri son eliminasyon yarı ömrü gibi $100-600 \text{ mg/m}^2$ arasında değişen bir dozdan bağımsız olarak 33-48 ml/dakika veya 16-36 ml/dakika arasındadır.

Etoposid plevra sıvısına minimum olarak dağılır ve tükürük, karaciğer, dalak, böbrek, miyometrium, sağlıklı beyin dokusu ve beyin tümör dokusunda tespit edilmiştir. Etoposid, merkezi sinir sistemine yalnızca sınırlı bir derecede nüfuz eder. İlacın safraya dağılımının minimum olduğu sınırlı veriler ile ileriye sürülmektedir. Etoposidin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. İlaç hayvanlarda plesantaya geçer gibi görünür.

Etoposid görünüşte MSS' ye girmez. (Etoposidin CFS konsantrasyonları, genellikle ilacın intravenöz uygulamasından hatta çok yüksek dozlarının uygulamasından sonraki ilk 24 saat esnasında tespit edilemez ve son plazma konsantrasyonlarının % 5' inden daha azı arasındadır.

Metabolizma ve Atılım :

İntravenöz uygulamadan sonra uygulanan dozun, %29'u değişmemiş etoposid olarak ve yaklaşık %15'i de biyotransformasyon ürünleri olarak olmak üzere, yaklaşık %44'ü 72 saatte idrarla atılır. Etoposidin ilk olarak hidroksi asid oluşturarak metabolize olduğu gözükmemektedir, bu metabolit inaktiftir. Diğer metabolitler glukuronit ve sülfat konjugatlarını içerir. Plazmada yalnızca yüksek etoposid dozlarından sonra saptanan aglikon metaboliti, sitotoksik etkinliğe sahiptir. İnvitro olarak minimal sitostatik etkileri vardır. Etoposid, hem renal hem de renal olmadan <ör:metabolizma ve safradan atılım ile> atılır. Böbrek hastalarının etoposid plazma klerensi üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Safradan atılım etoposidin ikinci derece eliminasyonudur. İntravenöz dozun sadece % 6 veya daha azı safrada etoposid olarak tespit edilmiştir. Metabolizma, etoposid nonrenal kleransının büyük bir çoğunluğunu teşkil eder. Yetişkinlerde ve çocuklarda etoposidin en önemli üriner metaboliti hidroksiasittir. İdrarda atılan glukuronid ve/veya sülfat konjugatları dozun % 5 - 22' sini teşkil eder. Etoposidin yetişkinlerde toplam vücut kleransı; kreatinin kleransının, serum albümin konsantrasyonu ve nonrenal klerensi ile ilişkilidir. Çocuklarda, dozun yaklaşık % 55'i, 24 saat içinde etoposid olarak idrardan atılır. Etoposidin ortalama renal kleransının 7 - 10 ml/dakika/ m^2 veya 80 - 600 mg/m^2 lik bir doz aralığında toplam vücut kleransının yaklaşık % 35' idir.

5.3 Preklinik Emniyet Verileri

Özel bir veri yoktur.

6.FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 YARDIMCI MADDELERİN KALİTATİF VE KANTİTATİF MİKTARI

<u>Madde</u>	<u>ml. başına miktarı</u>	<u>5 ml.deki miktarı</u>
Anhidrik sitrik asid	2	10
Tween 80	80	400
Absolu etanol	241	1205
PEG 300	1 ml.'ye tamamlanır	5 ml.'ye tamamlanır.

6.2 ÜRETİMDEKİ TEMEL PROSESLERİN TANIMI

1.aşama = Sınıf 10.000 hazırlama odasında birleştirme

Absolu etanol miktarı paslanmaz çelik reaktörün içine transfer edilir. Reaktöre sitrik asid ilave edilip tamamen çözülünceye kadar karıştırılır. Reaktöre PEG 300 ilave edilip homojen oluncaya kadar karıştırılır. Bulk' a etoposid ilave edilip reaktör kapağı örtülüp bulk bir karıştırıcı ile karıştırılır. Reaktörün içindeki sıvının yüksekliği ölçülür ve reaktör iyice kapatılır. Karıştırma başlatılır ve disolüsyonun hızını arttırmak için 30°C'ye ısıtılır. Sıcaklık 30°C'de tutulur ve bulk karıştırılmasına tamamen çözülünceye kadar devam edilir. Reaktörün içindekiler oda sıcaklığına kadar soğutulur. Daha önceden işaretlenmiş yükseklik ile sıvının seviyesi karşılaştırılır. Gerekli ise işaretli yere kadar absolu etanol ile tamamlanır. Karıştırma esnasında Tween 80 ilave edilir. Son hacme PEG 300 (miktar B) ile tamamlanır. Gerekli olan PEG 300' ün miktarı kaydedilir. İn-proses kontroller ve bioburden testi için kalite kontrol laboratuvarına numuneler götürülür.

2.aşama = Steril membran filtrasyonu, sınıf 100 laminar akım istasyonu

Bulk çözelti 0.2 mikron steril bir naylon N-66 Sartorius membran filtresi ve uygun bir prefiltre (cam elyafı)'den steril azot basıncı altında filtre edilir. Sterilizasyon işlemi standart operasyon prosedürü (SOP) 36' ya uygun olarak gerçekleştirilir. Steril çözelti sınıf 100 laminar akım altındaki sınıf 1.000 steril alanına yerleştirilmiş steril bir borosilikat veya 316 paslanmaz çelik kaba toplanır. Filtrasyonun bütünlüğü, steril filtrasyondan önce ve sonra 'Bubble Point' testi ile kontrol edilir.

3.aşama = Dolum işlemi sınıf 100 laminar akım istasyonu (dolum makinasını temizleme ve sterilizasyonu için yukarıya bakınız.)

Dolum işleminin başlamasından önce dolum makinasının 5.0 ml.lik hacmi çekmesinin sağlanması için ayarlanır. 5.40-5.60 ml. Dolum, üretim prosesinin 2.aşamasındaki filtrasyonun tamamlanmasından 5 gün içinde tamamlanmalıdır. Dolum işlemi esnasında dolum ve çekilebilen hacim kontrolü için numuneler alınmalıdır.

4.aşama = Lastik kapak ile tapalama işlemi

Otoklavlanmış lastik kapaklar, sınıf 100 laminar akım istasyonuna aktarılır. Doldurulmuş flakonlar bir konveyner üzerinde plastik kapaklar ile tapalanmak ve plastik flip-off disklerle alüminyum kapakları kapatmak üzere istasyona götürülür.

5.aşama = Flakonlar polarize ışık altında siyah ve beyaz zeminlere karşı tek tek gözlenir.

6.aşama = Flakonlar etiketlenir ve tek tek karton kutulara ambalajlanır. Kalite Kontrol Onayı aldıktan sonra pazar için serbest bırakılır.

6.3 BİTMİŞ ÜRÜN SPESİFİKASYONLARI

Özellik	Test Metodu	Limitler	
		<i>Serbest bırakma spesifikasyonları</i>	<i>Raf Ömrü Spesifikasyonları</i>
Tanım	Görsel inceleme	berrak, sarımsı, hafif vizkoz çözelti, partikül içermez	berrak, sarımsı, hafif vizkoz çözelti, partikül içermez
Ambalajdaki hacim (çekilebilir hacim)	USP/Ph.Eur	5.0 ml'den az değil	5.0 ml'den az değil
Yabancı madde	USP	Partiküller \geq 10 μ m: 6000/ambalaj'dan fazla değil Partiküller \geq 25 μ m: 600/ambalaj'dan fazla değil	Partiküller \geq 10 μ m: 6000/ambalaj'dan fazla değil Partiküller \geq 25 μ m: 600/ambalaj'dan fazla değil
Renklenme derecesi	Eur.Ph	referans çözelti Y4'den daha şiddetli değil	referans çözelti Y3'den daha şiddetli değil
Tanınma	E15-8-1	Pozitif	Pozitif
pH	E15--1	3.0 - 4.0	3.0 - 4.0
Etoposid	E15-1-2	19.0 mg/ml' den az değil	18.5 - 21.0 mg/ml
İlgili maddeler (Etoposid etiket içeriğinden %) Toplam Pikroetoposide Lignan P Herhangi diğer tanımlanmış Herhangi tanımlanmamış	E15-5-2	% 2'den fazla değil % 0.3'den fazla değil % 0.3'den fazla değil % 1'den fazla değil % 0.5'den fazla değil	% 2'den fazla değil % 0.3'den fazla değil % 0.3'den fazla değil % 1'den fazla değil % 0.5'den fazla değil
Etil alkol	E15-5-3	217.0 - 265.0 mg/ml	217.0 - 265.0 mg/ml
Sterilite	USP/Eur.Ph./BP	Steril	Steril
Bakteriyel endotoksinler	USP	2.0 endotoksin ünitesi/mg etoposid'den fazla değil	2.0 endotoksin ünitesi/mg etoposid'den fazla değil

6.4 GEÇİMSİZLİK

Kullanıma hazır intravenöz çözelti herhangi bir ilaç ile fiziksel olarak karıştırılmamalıdır.

6.5 RAF ÖMRÜ, İLK ACILISTAN SONRAKİ SAKLAMA ŞARTLARI VE SÜRESİ

- a) Etoposide-Teva'nın raf ömrü 3 yıldır (cam şişede).
- b) %5 dekstroz çözeltisi veya %0,9 sodyum klorür ile seyreltikten sonra, 0,2 mg/ml'lik konsantrasyonda raf ömrü oda sıcaklığında (15-20°C) 120 saattir.

6.6 ÖZEL MUHAFAZA ŞARTLARI

Kuru ve ışısız bir yerde oda sıcaklığında (15-25°C), orijinal ambalajında saklayın.

6.7 AMBALAJ TÜRÜ VE YAPISI

11.5 ml kapasiteli berrak, renksiz cam flakonlar USP/Eur.Ph.Tip 1, plastik flip-off diskleri olan alüminyum kapaklar ile kapatılmış olan gri klorobutil siyah teflon kaplı lastik tapalar ile kapatılır. Flakonlar 5 ml. etoposid enjeksiyon konsantresi ile doldurulur.

6.8 KULLANMA TALİMATI

0.2 mg/ml'lik son konsantrasyonu vermek üzere %5 dekstroz enjeksiyonu veya %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu ile seyreltilerek yavaş intravenöz infüzyon yapılarak kullanılır. (Bkz. 4.4 "Kullanım sırasında özel uyarılar ve önlemler")

7. REÇETELİ-REÇETESİZ SATIŞ ŞEKLİ

Reçete ile satılır.

8. RUHSAT SAHİBİNİN ADI, ADRESİ, TEL ve FAX NO.SU

AD : MED-İLAÇ San. ve Tic. A.Ş
ADRES : Bankalar Cad. Bozkurt Han No: 19/ 4 34420 Karaköy/ İstanbul
TEL : 0212-3931400
FAX : 0212-2496168

9. RUHSAT TARİHİ VE NO

18.04.2001 – 109/78

10. ÜRETİCİ ADI- ADRESİ, TEL VE FAX NO.SU

AD : Teva Pharmaceutical Industries Ltd./İsrail adına **Pharmachemie BV**
ADRES : Swensweg 552 RN, Haarlem, HOLLANDA

11. ÖZET REVİZYON TARİHİ

20.11.2006