KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
LASTET® 25 mg kapsül

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir kapsülde
Etkin madde: Etoposid 25 mg
Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM
Yumuşak kapsül
Renksiz-açık sarı renkte berrak ve viskoz sıvı içeren soluk turuncu yumuşak kapsüller.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik Endikasyonlar
LASTET, küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, germ hücre tümörü, over kanseri, meme kanseri, Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, sarkomlar ve mide kanserinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler
LASTET, art arda beş gün boyunca günde 100 – 200 mg/m^2 vücut alanı dozajıyla kullanılır. Bu tedavi siklüsünün tekrarlanabilmesi için en az 21 günlük bir zaman aralığının geçmesi gerekir.

Genellikle bir tedavi siklusu, kemik iliği değerlerinin eski normal seviyelerine geri döndüğü kan tahlilleriyle (hematolojik kontroller) teyit edildikten sonra tekrarlanmalıdır.

Polikemoterapi kapsamında uygulanacak kesin dozaj, oral etoposid uygulaması içeren ve ilgili hastalığın tedavisinde etkisi kanıtlanmış olan tedavi protokolleri temelinde belirlenir.

Hatırlatma:
Kanıtlanmış tedavi protokollerinde intravenöz uygulanması gereken etoposidin yerine, LASTET yumuşak kapsüller kullanılmamalıdır. Bunun nedeni iki dozaj formu arasındaki biyoyararlanım farkıdır.

Tedavi süresi veya tedavi aralıkları, endikasyona, kemoterapi için uygulanan tedavi planına, hastaların durumuna ve kan sayımı değerlerinin toparlanma hızına göre tayin edilir.

Özellikle kronik, oral tedavide kan sayımı değerlerinin haftalık kontrollerle izlenmesi tavsiye edilir.

Tümörün tedaviye cevap vermediği, hastalığın ilerlediği ve/veya tolere edilemeyecek dereceye ulaşan yan etkilerin ortaya çıktığı hastalarda LASTET tedavisi kesilmelidir.

Uygulama şekli:
Oral olarak uygulanır.
Tedavi, sadece tümör tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından ve bir klinikte veya bir klinikle işbirliği içinde uygulanmalıdır. İlacın kullanma talimatlarına sıkı sıkıya uyulmalıdır.

LASTET kapsüller, yemek öğünleri sırasında veya öğünlerden sonra yeterince suyla (tercihen bir bardak su örneğin; 200 ml) çiğnemeden yutulmalıdır.

www.ilac101.com

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda güvenliği ve etkinliği bilinmemektedir.
Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak dozaj ve kullanım aralıklarına dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Etoposide, podofilotoksine, podofilotoksin türevlerine veya ilacın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı bilinen hipersensitivitesi (aşırı duyarlılığı) olan ve ağır karaciğer ve/veya böbrek yetmezliğiniz olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Miyelosüpresyon, LASTET'in doz sınırlayıcı bir yan etkisidir. Bundan dolayı, ilaç, fayda risk oranı karşılaştırması haklı göstermediği müddetçe, daha önce uygulanan ilaç tedavisinden veya radyoterapiden kaynaklanan ağır miyelosüpresyonlu hastalarda kullanılmamalıdır. Önceden miyelosüpresyon olan hastaların etoposid ile tedavi edildiği durumlarda özel dikkat gösterilmelidir. İlaç uygulaması, kemik iliğinin yenilenmesi için uygun aralıklarda yapılmalıdır. Bununla birlikte kan hücrelerinin (granülositler, eritrositler ve trombositler) dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir.

Lökopeni ve/veya trombopeni durumunda, LASTET tedavisi, kan sayım değerleri normale döndükten sonra (lökositler>4000/mikrolitre, trombositler>100.000 mikrolitre) sürdürülmelidir.

LASTET, akut enfeksiyonlu hastalara reçete edilmemelidir.

Karaciğer veya böbrek işlev bozukluğu olan hastalar, sadece bu işlev bozukluğunun altta yatan hastalıkla bağlantılı olduğu durumlarda LASTET ile tedavi edilmelidir. Karaciğer ve böbrek işlevi bozuklukları etoposid eliminasyonunu olumsuz etkileyebileceğinden dolayı, hastanın böbrek ve karaciğer işlevleri, temel kan kimyası değerleri (serum bilirubin ve kreatinin) yardımıyla kontrol edilmelidir. İşlev bozukluğu tespit edilmesi durumunda, örneğin doz düşürme veya tedaviyi kesme gibi uygun önlemler alınmalıdır.

Serum albümin seviyesi düşük olan hastalarda, etoposide bağlı toksisite riski artabilir.

Tedaviye başlamadan önce nörolojik işlevler muayene edilmelidir. LASTET tedavisi uygulamak için, periferal sinir sistemi işlevlerinin normal olması şarttır.

Göreceli kontrendikasyon: Miyokard enfarktüsü tehlikesi, düşük kemik iliği rezervi

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Tedavi süresince ilaç geçimliliğini izlemeye ve toksik belirtiler gösteren hastaların korunmasına ve bakımına yönelik uygun cihazlar ve teknik şartlar mevcut olmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve her bir tedavi küründen önce kan sayım değerleri (lökositler, trombositler ve hemoglobin), karaciğer ve böbrek işlevleri kontrol edilmeli ve nörolojik işlevler tetkik edilmelidir.

Lökosit sayısının 2000/mm^3, mutlak nötrofil granülosit sayısının 500/mm^3 ve trombosit sayısının 50.000/mm^3 seviyesinin altına düşmesi halinde tedaviye ara verilmeli ve dolaşımdaki kan hücrelerinin seviyeleri tekrar kabul edilebilir değerlere (trombositler>100.000/mm^3,

www.ilac101.com

lökositler>4000/mm^3) yükselmeden tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Etoposidin monoterapi olarak veya kombinasyon içinde kullanılmasına bağlı olarak, dolaşımdaki kan hücrelerinin seviyeleri genellikle 21 gün içinde normal değerlere geri döner.

Miyelosüpresif ve antineoplastik etkili diğer ilaçlarla birlikte uygulanan kombinasyon tedavisinde etoposid dozu düşürülmelidir.

Etoposid, yüksek dozlarda uygulanan diğer ilaçlarla birlikte önerilen dozun üzerindeki dozlarda uygulandığında kardiyotoksisite meydana gelebilir.

Üşüme ve titreme nöbetleri, ateş, taşikardi, bronkospazm, dispne ve kan basıncı düşüşü olaylarını içeren olası anafilaktoid reaksiyonlarda, tedavi derhal kesilmeli ve hastaya, sempatomimetik, kortikosteorid, antihistaminik ilaçlar veya plazma ikame edici çözeltiler verilmelidir.

Ortaya çıkması muhtemel ağır enfeksiyon ve/veya kanama epizotlarıyla hızlı ve etkin bir şekilde mücadele etmek için uygun şartlar oluşturulmalıdır. Etoposid tedavisine başlanmadan önce var olan enfeksiyonlar tedavi edilmelidir.

Hastaların % 30-40'ında mide bulantısı ve kusma meydana gelir. İstenmeyen bu etkileri kontrol etmede antiemetiklerden yararlanılabilir.

Etoposid genetik yapıya hasar verebilir (bakınız Bölüm 4.6 ve 5.3). Bundan dolayı, erkekler, tedavi sırasında ve tedavi sonrası 6 aylık dönem içinde çocuk sahibi olmamalıdır. İrreversibl infertilite olasılığı mevcuttur.

Etoposid ile birlikte diğer antineoplastik ilaçlarla tedavi gören hastalarda prelösemik fazla birlikte ya da prelösemik faz olmaksızın seyrek olarak akut löseminin ortaya çıktığı rapor edilmiştir.

İkincil löseminin gelişimiyle ilgili ne kümülatif risk ne de eğilim faktörleri bilinmektedir. Etoposidin tedavi şemalarında kullanılabilecek dozları ve kümülatif dozları tavsiye edilmiştir ancak kesin olarak belirlenmemiştir.

Epipodofilotoksinler uygulanan bazı ikincil lösemili hastalarda 11q23 kromozomunda anormallik gözlemlenmiştir. Bu anormallik epipodofilotoksinleri içermeyen kemoterapi rejimleriyle tedavi edildikten sonra gelişen ikincil lösemide ve "de novo" (daha önce görülmeyen) oluşan lösemide görülmüştür. Diğer karakteristik ise epipodofilotoksin tedavisi almış ikincil lösemi hastalarında görülen kısa süreli bir latent dönemden sonra yaklaşık ortalama 32 ayda gelişen lösemi ile ilişkilidir.

Etoposidin diğer kemoterapi ilaçlarıyla birlikte kullanılması sonrası tümör lizis sendromunun ortaya çıktığı (bazen ölümcül olabilen) vakalar bildirilmiştir. Tümör lizis sendromunun erken belirtilerini fark etmek için, hastanın yakından izlenmesi gerekir. Bu durum özellikle, tedaviye duyarlı büyük hacimli tümörler ve böbrek yetmezliği gibi risk faktörleri olan hastalar için geçerlidir. Olası komplikasyon oluşumu nedeniyle bu hastalarda uygun tedbir tedavileri alınmalıdır.

Gerek enfeksiyon, gerekse kanamaya eğilimin oluşmamasına veya ağırlaşmamasına özellikle dikkat edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

LASTET, kuvvetli miyelosüpresif etkiye sahip bir ilaçtır; bu nedenle, benzer etkili başka ilaçlarla (örneğin: siklofosfamid, BCNU (karmustin), CCNU (lomustin), 5-FU (5-florourasil), vinblastin, adriamisin, sisplatin vs.) birlikte uygulanan kombinasyon tedavisinde veya eşzamanlı radyoterapide ilacın bu etkisi artabilir.

www.ilac101.com

Etoposid, kumarinin (varfarin) proteine bağlanmasını engelleyebilir ve böylece onun antikoagülan etkisini şiddetlendirebilir (münferit vaka raporları).

Antrasiklinler (epirubisin, adriamisin vs.) ile etoposid arasında, deneylerle doğrulanmış çapraz dirençler gözlemlenmiştir.

LASTET'in plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma oranı % 97'dir. Fenilbütazon, sodyum salisilat ve asetilsalisilik asit etoposidin plazma proteinlerine bağlanmasını engelleyebilir ve dolayısıyla bazı durumlarda etoposidin etkisini ve yan etkisini şiddetlendirebilir.

LASTET'in diğer bir antitümor ajan veya radyoterapi ile birlikte uygulanması kemik iliği depresyonu gibi yan etkileri şiddetlendirebilir. Oral etoposidin yüksek doz siklosporin ile birlikte uygulanması (2000 ng/ml üstündeki konsantrasyonlara varan) etoposidin dağılımının (AUC) % 80 oranında artmasına sebep olur. Etoposidin toplam vücut klerensi, tek başına etoposid uygulanarak yapılan tedavilerle karşılaştırıldığında % 38 oranında azalmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
Mevcut veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)
LASTET genetik yapıya zarar verebilir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar hamile kalmaktan kaçınmalıdırlar.

LASTET ile tedavi edilen erkeklerin tedavi sırasında ve tedavi sonrası 6 aylık dönem içinde çocuk sahibi olmamaları ve LASTET tedavisinden sonra irreversibl infertilite olasılığından dolayı, tedaviye başlamadan önce spermlerini sperm bankasında saklama uygulaması hakkında uzman bir kuruma danışmaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi
LASTET ile gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. LASTET genetik yapıya zarar verebilir ve embriyo gelişimini olumsuz etkileyebilir. LASTET hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. Hamile hastalarda ilacın tedavi için endikasyonu hayati önemdeyse, anne karnındaki çocuğun maruz kalacağı riskler hakkında tıbbi konsültasyon yapılmalıdır.
Tedavi sırasında hasta hamile kalacak olursa, genetik konsültasyona başvurulmalıdır.

Laktasyon dönemi
LASTET ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite
LASTET tedavisinden sonra irreversibl infertilite olasılığından dolayı, LASTET ile tedavi edilen erkeklerin tedaviye başlamadan önce spermlerin saklanması konusunda uyarılması gerekmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
LASTET tedavisi sırasında mide bulantısı, kusma ve ayrıca kan basıncı düşüşünü içeren hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir ve dolayısıyla hastanın araç ve makine kullanma becerisi dolaylı olarak etkilenebilir.

www.ilac101.com

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Ağır enfeksiyonlar

(Kist ve polipler dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar
Yaygın olmayan: Akut lösemi (özellikle başka antineoplastik etkili ilaçlarla kombine edilerek uygulanan etoposid tedavisinin geç sonucu olarak).

Monositik tümörlü hastalarda etoposid tedavisinden sonra sekonder lösemi riski yaklaşık % 1'dir. Bu löseminin karakteristik özellikleri; görece kısa latans süresi (ortalama 35 ay), monositik veya miyelomonositer FAB alt-tipi, vakaların yaklaşık % 50'sinde 11q23'de kromozom anormallikleri ve kemoterapiye iyi cevap vermesidir. Sekonder lösemi riski toplam kümülatif doz artışıyla (Etoposid > 2 g/m^2) birlikte artar.

Çok seyrek: Tümör lizis sendromu (bazen ölümcül olabilen)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: En önemli ve doz sınırlayıcı yan etki, reversibl kemik iliği süpresyonudur. Bunun şiddeti doza bağlıdır ve ölümcül olabilir.

Hastaların % 60 - 91'inde lökosit sayısı azalması (yaklaşık olarak 21 sonra ortaya çıkar), % 7-17'sinde şiddetli lökosit sayısı azalması (1000/mikrolitre'den az), % 28 - 41'inde trombosit sayısı azalması ve % 4 - 20'sinde şiddetli trombosit sayısı azalması (50000/mikrolitre'den az) gözlemlenmiştir. En düşük lökosit değerlerine 7 – 14 gün sonra ve en düşük trombosit sayımı değerlerine 9 – 16 gün sonra ulaşılmıştır.
Hastaların yaklaşık % 40'ında hemoglobin düşüşü gözlemlenmiştir.

20 gün sonra kan sayımı değerleri genel olarak tekrar normale dönmüştür. Etoposidin kemik iliği üzerindeki etkisi kümülatif değildir.

Ağır kemik iliği süpresyonu beraberinde enfeksiyonlara veya kanamalara yol açabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın: Uygun tedavi önlemlerinin (adrenalin, antihistaminikler, glukokortikoidler) alınmasını gerektiren üşüme ve titreme nöbetleri, ateş, taşikardi, bronkospazm, dispne ve kan basıncı düşüşü olayları hastaların % 0,7 - % 2'sinde gözlemlenmiştir.

Ayrıca nöbet tarzında cilt kızarıklığı (eritem), yüz ve dil ödemi, öksürük, terleme, siyanoz, laringospazm, kramp nöbetleri ve kan basıncı artışı olaylarını içeren anafilaktoid reaksiyonlar da gözlemlenmiştir.

Çok seyrek: İnfüzyon uygulamasında solunumun infüzyon kesildikten sonra spontane olarak yeniden düzene girdiği apne vakaları. Bronkospazmla bağlantılı ani ölümcül reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Santral sinir sistemi yan etkileri (bitkinlik, uyuklama), periferal sinir sistemi yan etkileri.

www.ilac101.com

Yaygın olmayan: Kramp nöbetleri ve konfüzyon, hiperkinezi, akinezi, somnolans, baş dönmesi, yorgunluk, ağızda tat kalması, geçici kortikal körlük ve optik nevrit de dahil merkezi sinir sistemi etkileri.
Seyrek: Periferik nöropati
Bilinmiyor: Ekstremitelerde uyuşma ve baş ağrısı

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Geçici kortikal körlük, optik nörit

Kardiyak hastalıklar
Çok seyrek: Kalp ritim bozuklukları, miyokard enfarktüsü (ancak etoposid ile bağlantısı ispatlanamamıştır).
Seyrek: Hipotansiyon, hipertansiyon
Bilinmiyor: Aritmi, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: İnterstisyel pnömoni, pnömoni ve pulmoner fibroz.
Bilinmiyor: Apne

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: % 31 – 43 sıklıkla mide bulantısı ve kusma meydana gelir ve genel olarak antiemetik tedaviyle kontrol edilebilir (bakınız Bölüm 4.4). % 1 – 13 sıklıkla diyare, % 10 – 13 sıklıkla iştahsızlık gözlemlenmiştir.
Yaygın: Hastaların % 1 – 6'sında ağız mukozası enflamasyonu görülebilir; bunun için ağız hijyenine özen gösterilmelidir. Mukozit ve özofajit meydana gelebilir. Tat alma hissi bozulabilir.
Yaygın olmayan: Yutma zorluğu (disfaji), karın ağrısı, obstipasyon.

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın: Karaciğer işlev bozuklukları % 0–3 sıklıkla gözlemlenmiştir. Yüksek dozlarda LASTET, bilirubin, SGOT ve alkalik fosfatazın serum değerlerinde artışa neden olabilir.
Seyrek: γ-GTP, LDH seviyelerinde yükselme

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Çok yaygın: % 66'ya kadar varan sıklıkta saç dökülmesi meydana gelir ve bazı durumlarda saç tamamen dökülür, fakat tedaviden sonra saç yeniden çıkar.
Yaygın olmayan:Döküntü, ürtiker, cilt renginde bozulma (pigmentasyon) ve kaşıntı.
Çok seyrek: Radyoterapi ve müteakip etoposid tedavisinden sonra, bir hastanın ışın uygulanan bölgesinde enflamatuvar ve kaşıntılı cilt kızarması meydana gelmiştir. Bunun yanında,

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (ölümcül bir vaka) bildirilmiştir; ancak bunların etoposidle bağlantısı kanıtlanamamıştır.

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: İdrarda protein
Bilinmiyor: BUN ve kreatinin seviyelerinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Seyrek: Yüzde sıcak basması, ödem, total serum protein seviyelerinde azalma
Bilinmiyor: Geçici metabolik asidoz, halsizlik, intermitten kas krampları ve ateş, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum gibi elektrolitlerde anormallikler, şuur bulanıklığı, yorgunluk, tat değişikliği.

www.ilac101.com

Araştırmalar
Seyrek: Malign hücrelerin hızlı bir şekilde tahrip olmasından (Tümör Lizis Sendromu) dolayı kanda ürik asit artışı (hiperüriskemi) (bakınız Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Özellikle hikayesinde gut olan hastalarda bunu dikkate almak gerekir. Hiperürisemi, hastaya allopurinol verilerek tedavi edilebilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Doz aşımı, 1 ila 2 hafta içinde şiddetli miyelosüpresyona neden olabilir.

Doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Kemik iliğine korumaya yönelik etkili maddeler bilinmemektedir. Kemik iliği nakli etkili bir önlem olabilir. Semptomatik tedavi, kan transfüzyonunu ve enfeksiyonların önlenmesini ve tedavi edilmesini içermelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik Grup: Sitostatikler/podofilotoksin türevi
ATC Kodu: L01CB01

Etki mekanizması
Etoposid sitostatik etkinliğini, hücre siklusunu S ve G2-fazında inhibe ederek gösterir. DNA-Topoizomeraz II ile etkileşime girer; etoposidin sitotoksisitesi DNA zincirinde kopmalara yol açmasına dayanır; etoposid mikrotübülüslerin sırasını etkilemez. Yüksek konsantrasyonlarda etoposid dinlenen hücreler üzerinde de sitosit (hücre öldürücü) etkiye sahiptir. Tümör inhibe edici etkisi, birçok deneysel tümör modelinde ispatlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel Özellikler:
Emilim:
LASTET yumuşak kapsüller yutulduktan sonra, etoposidin mutlak biyoyararlanımı % 50 ± 25'dir. İlaç alımından 1-2 saat sonra maksimum plazma seviyelerine ulaşılır.

Oral kullanımdan sonra C_{maks} ve AUC değerleri, normalde, intravenöz uygulama sonrası ulaşılan değerlerin yarısına ulaşır ve aynı bireyde ve bireyler-arasında büyük değişkenlik gösterir. Absorpsiyonun doza bağlı olduğu kanıtlanamamıştır.

Dağılım:
İnsan serumunda proteine bağlanma oranının % 94-97 olduğu tespit edilen Etoposidin dokulara hızlı dağıldığı, ancak serebrospinal sıvıya geçmediği bulunmuştur.

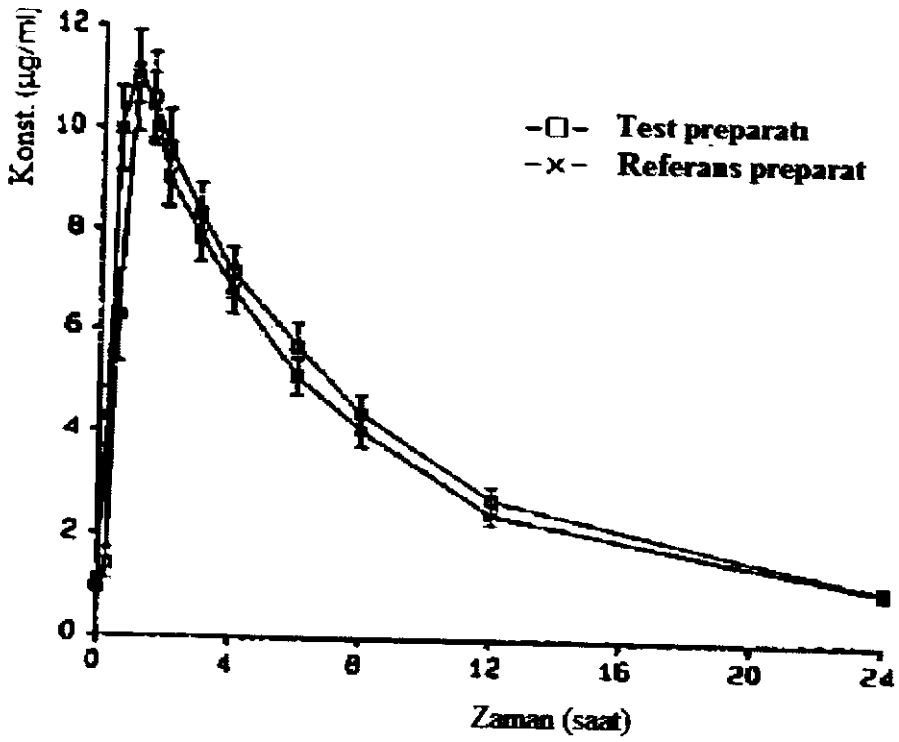
$t_{1/2\alpha}$ 1-2 saat ve $t_{1/2\beta}$ 5-11 saat olmak üzere, plazma seviyeleri bifazik bir seyir izler. Günde 200 mg veya 2 x 200 mg oral uygulama ardından plazmada birikim gözlemlenmemiştir.

Biyotransformasyon:
Etoposidin ilk geçiş etkisiyle ilgili hiçbir bulgu yoktur. Örneğin, etoposid kapsül ile non-renal klerensinin mutlak oral biyoyararlanımı arasında bir ilişki yoktur. Oral kapsül uygulamasından sonra etoposid metabolizma ve atılımında başka hiçbir farklılık bulgularına rastlanmamıştır.

Eliminasyon:
İlacın başlıca atılım yolu böbrektir; dozun % 40-60'sı 48-72 saat içinde değişmemiş ilaç formunda idrarla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın eliminasyon süresi uzayabilir. Klerensin 20 mg/dakika veya altında olduğu hastalara standart dozun % 75'i verilmelidir.

www.ilac101.com

Bir konsantrasyon-zaman diyagramında ortalama plazma seviyesinin referans preparata kıyasla izlediği seyir



Biyoyararlanım

1993 yılında 34 denekte yapılan bir biyoyararlanım çalışması referans preparata kıyasla şu sonuçları vermiştir:

	Test preparatı	Referans preparat
Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}): µg/ml	12,40 ± 0,90	11,79 ± 0,77
Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı (t_{max}): saat	1,35 ± 0,11	0,93 ± 0,06
Konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan (AUC): µg/ml ~h	92,89 ± 7,41	88,89 ± 6,34

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite

İn-vitro ve *in-vivo* deneylerde etoposidin gen ve kromozom mutasyonuna yol açtığına dair pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar, ilacın insanlarda mutajenik bir etkiye sahip olduğu şüphesini haklı kılmaktadır.

Karsinojenite:

Karsinojenite için hayvan deneyleri yapılmamıştır. DNA hasarı ve ispatlanan genotoksisitesinden dolayı, etoposidin kanserojen potansiyel taşıdığı varsayılmalıdır.

Üreme farmakolojisi/teratojenite

Etoposid hayvan deneylerinde embriyotoksik ve teratojen etki göstermiştir. İlaç, anne hayvanlardaki ağırlık artışını doza bağlı bir şekilde progresif olarak inhibe etmiştir. Sıçanlara ve farelere etoposid verildikten sonra testis atrofisi ve spermiyogenez bozuklukları görülmüştür.

İmmünoloji

Etoposid hayvan deneylerinde immünosüpresif etki göstermiştir.

www.ilac101.com

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidrit
Hidroksi propil sellüloz
Konsantre gliserin
Makrogol 400

6.2. Geçimsizlikler

Bugüne kadar bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve ışıktan korunacak şekilde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 25 mg etoposid içeren 40 kapsüllük bilister ambalajda sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko Ecza San. ve Tic.Ltd. Şti.
Koşuyolu Cad. No: 34, 34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel: (0216) 544 90 00
Faks: (0216) 545 59 99
e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

99/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10/06/1996
Ruhsat yenileme tarihi:01/06/2004, 30.11.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

www.ilac101.com