

## B.) KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. Tıbbi Farmasötik Ürünün Adı: **Floxudem 0.5 g for Injection**
2. Kalitatif ve Kantitatif Terkibi: **Ek-CI'de verilmiştir.**
3. Farmasötik Formu: **I.V. Enfüzyon için steril solüsyon**
4. Klinik Bilgiler:

### 4.1. Terapötik Endikasyonu

Floxudem 0.5 g İnfüzyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon, ameliyat ya da başka bir şekilde tedavi edilmesi mümkün olmadığı düşünülen, tek bir arter aracılığıyla infüzyona yatkın karaciğere metastaz yapmış kolon kanserinin palyatif tedavisinde intraarteriyel infüzyonla kullanımında endikedir.

### 4.2. Kontrendikasyonları

Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon, bastırılmış kemik iliği fonksiyonu olan veya ciddi enfeksiyon potansiyeline sahip beslenme sorunu olan hastalarda kontrendikedir.

### 4.3. Posoloji ve Kullanım Şekli:

Floxudem 0.5 g İnfüzyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon, 5 ml.lik enjeksiyonluk steril suda çözülür ve 100 mg floksuridin/ml çözeltisi oluşur. Bu çözelti, % 5 dekstroz veya % 0.9 sodyum klorür çözeltileri ile seyreltilerek kullanılan infüzyon aracı için uygun hacim elde edilir.

Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon uygulaması için en iyi metot, geniş arterlerdeki basıncın üstesinden gelebilmek ve homojen bir infüzyon hızı sağlayabilmek için uygun bir pompanın kullanılmasıdır.

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde, Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon'un terapötik doz programı, sürekli arteriyel infüzyon ile 0.1- 0.6 mg/kg/gün arasındadır. Daha yüksek doz aralığı (0.1- 0.6 mg/kg/gün), çoğunlukla, karaciğerin floksuridin'i metabolize etmesi ve bunun sonucunda potansiyel sistemik toksisitenin azalması nedeniyle, hepatik arter infüzyonu için kullanılır.

Tedaviye yan etkilerin ortaya çıkışına kadar devam edilir. Yan etkilerin durulmasından sonra tedavi sürdürülebilir.

**Pediyatrik kullanımı:** Floksuridin'in pediyatrik hastalarda güvenirliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Parenteral preparat; solüsyon ve şişelerin durumu ne durumda olursa olsun kullanılmadan önce partikül ve renk bakımından incelenmelidir.

Eğer solüsyon bulanıksa ya da tortu çözülmüyorsa flakon atılır.

**Saklama Koşulları:** Floxudem 0.5 g İnfizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon, rekonstitüe edilmeden önce 25°C'nin altında oda sıcaklığında, rekonstitüe çözelti buzdolabında (2°-8°C) 2 haftaya kadar saklanabilir. Işıktan korunarak, orijinal kutusu içerisinde saklanmalıdır.

#### **4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri:**

***Floksuridin ile tedavi sırasında ciddi toksik etkilerin ortaya çıkma olasılığı nedeniyle, tüm hastalar tedavinin ilk döneminde hastaneye yatırılmalıdır.***

Floksuridin; karaciğer veya böbrek fonksiyon yetmezliği olan ya da geçmişte pelviste yüksek dozda ışınlama tedavisi görmüş veya alkilleyici maddeler kullanmış hastalarda aşın önlemler alınarak kullanılmalıdır.

Floksuridin için gebeler üzerinde yeterli ve iyi kontrollü yapılmış hiçbir çalışma yoktur. Gebelik döneminde floksuridin kullanılırsa veya floksuridin kullanımı sırasında gebe kalırsa, hasta, ilacın fetusa olası zararı konusunda bilgilendirilmeli; çocuk doğunna potansiyeli olan kadınlara gebe kalmamaları önerilmelidir.

**Kombinasyon tedavisi:** Beslenmeyi engelleyerek veya kemik iliği fonksiyonunu deprese ederek hastanın stresini artıracak herhangi bir tedavi, floksuridin'in toksisitesini çoğaltacaktır.

Floksuridin dar güvenlik sınırına sahip yüksek toksik etkili bir maddedir. Bu nedenle, toksisite olmaksızın tedavinin olanaksızlığı nedeniyle, hastalar yakından denetlenmelidir.

Hastaların özenle seçilmesi ve dikkatli olarak yapılan doz ayarlamalarına rağmen, floksuridin kullanılması sonucunda ciddi hematolojik toksisite, gastrointestinal kanama ve hatta ölüm oluşabilir. Ciddi toksisite zayıf risk hastalarda olası olmakla birlikte, göreceli olarak iyi koşullardaki hastalarda bile bazen ölümlere rastlanabilmektedir.

Aşağıdaki toksisite belirtileri görüldüğü anda tedavi hemen kesilmelidir.

- Myokardiyal iskemi,
- Stomatit veya özofagofarenjit, ilk ortaya çıkan belirtide,
- Lökopeni (WBC'nin 3500'ün altına düşmesi) veya beyaz kan hücrelerinin hızla düşmesi,
- Kontrol edilemeyen kusma,
- İshal, barsaklarda sık sık hareketlenme olması veya sulu dışkı,

- Gastrointestinal ülser ve kanama,
- Trombositopeni (trombosit sayısının 100.000'in altına düşmesi),
- Herhangi bir yerde kanama.

Hastalar beklenen toksik etkiler konusunda, özellikle karşılıklı konuşularak bilgilendirilmelidir. Tedavinin bir sonucu olarak, genellikle geçici olan saç dökülme olasılığının bulunduğu hastalar uyarılmalıdır.

### **Hamilelik ve Emzirme Döneminde Kullanımı:**

Hamilelikte kullanımı (Kategori D): Gebeler üzerinde yeterli ve iyi kontrollü yapılmış hiçbir çalışma yoktur. Floksuridin'e bağlı olarak herhangi bir teratojenik kanıt bulunmamasına rağmen, DNA sentezini engelleyen metotreksat ve aminopterin vb. ilaçların teratojenik etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon, gebeler üzerinde ancak, potansiyel yararının, fetusa olabilecek potansiyel riskten çok daha fazla olması halinde kullanılabilir.

Emziren Annelerde Kullanımı: İlacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon ile tedavi gören anneler, floksuridin, DNA ve RNA sentezini engellediği için, emzirmeye ara vermelidirler.

Teratojenik Olmayan Etkiler: Floksuridin'in doğum öncesi ve sonrası gelişimi üzerindeki etkileri hayvanlar üzerinde çalışılmamıştır. Bununla birlikte DNA, RNA ve protein sentezini engelleyen ürünlerin, doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerinde yan etkiye sahip olmaları beklenebilir.

**Araç ve Makine Kullanımına Etkisi:** Araç ve makine kullanımına etkisi yoktur.

**İlaç Etkileşmeleri:** Beslenmeyi engelleyerek veya kemik iliği fonksiyonunu deprese ederek hastanın stresini artıracak herhangi bir tedavi, floksuridin'in toksisitesini çoğaltacaktır. Ekinase (echinaceae) ve antineoplastik ilaçlar birlikte kullanıldığında aralarında ciddi bir fannakodinamik etkileşme görülebilir. Bu nedenle, Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon ile ekinase birlikte kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik kullanımı:** Floksuridin'in pediyatrik hastalarda güvenirliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

**Laboratuvar Test Etkileşmeleri:** Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon ile tedavi sırasında beyaz kan hücreleri sayısı ile trombosit sayısı yakından izlenmelidir. Ayrıca floksuridin uygulaması sonucunda; anemi, lökopeni, trombositopeni; alkali fosfataz, serum

transaminaz, serum bilirubin ve laktik dehidrojenaz'da yükselmeler oluşabilir.

#### **4.5. Yan Etkiler/Advers Etkiler:**

Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon' un arteriyel infüzyonla ilişkili yan etkileri, genel olarak bölgesel arteriyel infüzyonun komplikasyonlarıyla ilişkilidir. En çok rastlanan yan etkileri; mide bulantısı, kusma, ishal, enterit, stomatit ve yerel cilt kızarıklığıdır. Diğer yan etkiler şunlardır:

**Gastrointestinal sistem:** Duodenal ülser, duodenit, gastrit, kanama, gastroenterit, dil iltihabı, farenjit, anoreksi, kramplar, karın ağrısı, akalkuloz safra kesesi iltihabı gibi iç ve dış hepatik safra kesesi sklerozu.

**Dermatolojik :** Saç dökülmesi, cilt iltihabı, spesifik olmayan cilt toksisitesi, deri döküntüsü.

**Kardiyovasküler sistem:** Miyokard iskemisi.

**Laboratuvar anormallikleri:** BSP (bromsülfoftalein), protrombin, toplam proteinler, sedimentasyon hızı ve trombositopeni.

**Bölgesel Arteriyel İnfüzyon Komplikasyonları:** Arteriyel anevrizma, arteriyel iskemi, arteriyel tromboz, embolizm, fibromiyosit, tromboflebit, hepatik nekroz, abse, kateter tarafında enfeksiyon, kateter tarafında kanama; kateter tıkanması, yerinden çıkması, sızdırması.

Aşağıdaki yan etkiler ise floksuridin kullanımı sonucunda bildirilmemiş olup, 5-florourasil uygulaması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Fakat bu iki ilacın farmakolojik olarak benzerlikleri nedeniyle, floksuridin uygulaması ile de oluşabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır: Pansitopeni, agranülositoz, myokardiyal iskemi, anjina, anaflaksi, genel alerjik reaksiyonlar, akut serebral sendrom, oküler ataksi, baş ağrısı, cilt kuruması, cilt çatlaması, prüritik makülopapüler cilt döküntüsü, ciltte pigmentasyon artışı, damar pigmentasyonu, gözyaşı kanalında daralma, görsel değişiklikler, gözyaşmda artış, ışığa karşı aşırı duyarlık, konfiizyon, öfori, burunda yoğun kanama, tırnak sorunları (tırnak kaybı gibi).

#### **4.6. Doz Aşımı:**

Floxudem 0.5 g İnfiizyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon'un doz aşımı, uygulama yolu nedeniyle olası değildir. Yine de; mide bulantısı, kusma, ishal, gastrointestinal ülser ve kanama, kemik iliği depresyonu (trombositonemi, lökopeni ve agranülositoz içeren) gibi bilinen yan etkiler için önlemler alınmalıdır.

İlaca spesifik bir antidot tedavisi bulunmamaktadır. Floksuridin'in aşırı dozuna maruz kalan hastalar, hematolojik açıdan en az 4 hafta gözetim altında tutulmalıdır. Anormallikler ortaya çıktığı zaman uygun tedavi uygulanır.

#### 4.7. Farmakolojik Özellikler:

##### **Farmakodinamik Özellikler:**

Floksuridin, antineoplastik bir ilaç olup kimyasal yapısı 2'-Deoksi-5-florouridin'dir. Karaciğere metastaz yapmış kolon kanserinin tedavisinde özel olarak Hepatik arter içine uygulanır.

Floksuridin intra-arteriyel enjeksiyon yoluyla hızlı olarak verildiğinde, hızla 5-florourasil'e katabolize olur. Bu nedenle, floksuridin'in hızlı enjeksiyonu 5-florourasil'inkine benzer toksik ve antimetabolik etkiler meydana getirir.

Floksuridin asıl etkisini deoksiribonükleik asidin (DNA) sentezini engelleyerek gösterir. Daha az miktarda da ribonükleik asidin (RNA) oluşumunu engeller. Bununla birlikte, floksuridin sürekli intra-arteriyel infüzyonla verildiği zaman, floksuridin mono fosfat'a doğrudan anabolizması ve böylece DNA'nın engellenmesi artar.

Floksuridin'in intrahepatik olarak 5-florourasil'e tercih edilmesinin nedeni, karaciğerden geçişte sistemik dolaşımdan daha yüksek oranda uzaklaştırılması ve sistemik toksisite potansiyelinin daha düşük olmasıdır.

##### **Farmakokinetik özellikler:**

Floksuridin gastrointestinal sistemden çok az absorbe olmaktadır. Bu nedenle yalnızca enjeksiyon yoluyla kullanılır.

Floksuridin'in enjeksiyonu hızlı yapıldığında florourasil gibi etki gösterir. Fakat yavaş olan infüzyonunda ve intra-arteriyel yolla uygulandığı zaman, aktif floksuridin monofosfata dönüşür ve DNA sentezinin inhibisyonunda artışı sağlar.

Floksuridin karaciğerde metabolize olur. Değişmemiş olarak ya da florourasil, a-floro-|3-ureidopropiyonik asit, dihidroflorourasil, a-floro-|3- guanidopropiyonik asit ve a-floro-|3- alanin halinde idrarla atılır.

Floksuridin'in intra-arteriyel infüzyonunun farmakokinetik bilgileri bulunmamaktadır.

#### **5. Farmasötik Bilgiler;**

##### 5.1. Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı :

**Yoktur.**

**5.2. Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı:**

**5.2.1. Ekipman temizlik kontrolü:**

- Tartım, karıştırma ve filtrasyon alanlarının temizliği denetlenip doğrulanır. Alan temizlik log'unun tamamlanmış olması sağlanır.
- Ürünle ilgili yeterli bilginin üretim tahtasında olması denetlenir.

### 5.2.2. Floksuridin çözeltisinin formülasyonu;

- Fonnülasyon başlatılır.
- Tanınma etiketi kaba asılır.
- Enjeksiyonluk su kaba konur.

Final QS ağırlığı =	kg
Ondalık olarak % 80'i	0.80
Eklenecek enjeksiyonluk su miktarı	kg
Eklenen gerçek enjeksiyonluk su miktarı	kg
Konan enjeksiyonluk su ağırlığı	kg
Kabın dara ağırlığı	kg
Kabın ağırlığı+ enjeksiyonluk su ağırlığı	kg

- Enjeksiyonluk suyun sıcaklığı ölçülür. Gerekliyse +20°C ile +30°C arasına ayarlanır. Fonnülasyon süresince bu sıcaklık korunur.
- Kabın içeriği 800-1000 rpm.de karıştırılmaya başlanır. Fonnülasyon süresince bu hız korunur.
- Floksuridin, çözünmeyi sağlamak için kaba yavaş yavaş eklenir.
- Floksuridin'in tartıldığı kap 3 defa enjeksiyonluk su ile yıkanır ve yıkama çözeltileri kaba ilave edilir.

Toplam QS hacmi	=	mİ
Ondalık olarak QS hacmi	= x 0.02	
Maksimum izin verilen yıkama hacmi	=	mİ
Kullanılan gerçek miktar	=	mİ

Floksuridin'in çözülmesi için  $32 \pm 2$  dakika karıştırılır.

Final çözelti ağırlığına ulaşmak için gereken enjeksiyonluk su miktarı belirlenir.

Kabın ağırlığı+ çözelti	=	kg
Kabın darası	=	kg
Toplam çözelti ağırlığı	=	<u>          </u> kg
Final QS ağırlığı	=	kg
Toplam çözelti ağırlığı	=	kg
Eklenen enjeksiyonluk su ağırlığı	=	<u>          </u> kg
Kabın ağırlığı	=	kg
Final QS ağırlığı	=	kg
Final kap ve çözelti ağırlığı	=	<u>          </u> <u>          </u> kg

Final kap+çözelti ağırlığına ulaşana dek enjeksiyonluk su ilave edilir.

$10 \pm 2$  dakika karıştırılır.

Filtrasyondan önce 20 mİ numune alınarak Kalite Kontrol Laboratuvarı'na verilir.  
***Numune alüminyum folyo ile kaplanır.***



***Kabul edilebilir sonuçlar elde edilene kadar işleme devam edilmez.***

2x20 mİ bioburden numunesi alınarak çevre kontrolüne verilir. ***Sonuçların gelmesi için beklenmez.***

- Fonnülasyon işlemi tamamlanmıştır.
- Toplam fonnülasyon süresi kayıtlara işlenir.
- QS'den sonra alman numune miktarları belirlenir.

Filtrasyondan önce	20 mİ
Bioburden için	40 mİ
Diğer (açıklama)	mİ
Toplam numune	mİ

- Karıştırma işlemine son verilir. Ana kap kapatılır ve süzme alanına transfer edilir.
- Bulk çözelti etiketi ve Numune/Eklenti Log Belgesi Aseptik Dolum Departman'na sunulur.
- Çözelti, filtre grubundan geçirilerek Aseptik Dolum Hava Valfi'ne tranfer için önceden darası alınmış uygun büyüklükte ara kaba aktarılır.

Ara kabın ağırlığı+ çözelti	=	kg
Ara kabın darası	=	kg
Toplam çözelti ağırlığı	=	kg

- Ara kabın temizlenmesinden sonra Aseptik Dolum Hava Valfi'ne tranfer edilir.
- Tartım, karıştırma ve filtrasyon alanları temizlenir. Alan temizlik log'u tamamlanır.

Ürünle ilgili bilgi üretim tahtasından silinir.

### **5.2.3. Komponent Hazırlama:**

#### **5.2.3.1. FLAKONLAR İÇİN:**

- Flakon talep formu alınır.
- Aseptik flakon hazırlama alanının temizliği denetlenip doğrulanır. Flakon yıkama makinası kullanım için temizlenir ve onaylanır. LUMAC'm (Kullanım ve temizlik Log'u) tamamlanmış olması sağlanır.
- Flakon hazırlama alanında bulunan tahta üzerinde uygun ürün bilgileri yazılır.
- Flakonlar yıkanır.
- Flakon hazırlama log'u tamamlanır.
- Yıkanmış flakonlar temiz tepsilere doldurulur.
- Tepsiler, sterilizasyona transfer için temiz raflara yüklenir.
- Flakon yıkama alanı ve flakon yıkama makinası temizlenir. LUMAC tamamlanır.
- Kullanılmamış flakonlar çıkartılır. Flakon hazırlama log'u üzerinde geri dönen sayı kaydedilir.
- Ürün bilgi tahtası silinir.

#### **5.2.3.2. TIPALAR İÇİN:**

- Tıpa talep formu alınır.
- Aseptik tıpa hazırlama alanının temizliği denetlenip doğrulanır. Tıpa yıkama makinası kullanım için temizlenir ve onaylanır. LUMAC'm tamamlanmış olması sağlanır.
- Tıpa hazırlama alanında bulunan tahta üzerinde uygun ürün bilgileri yazılır.
- Tıplar yıkanır.

- Tıpa hazırlama log'u tamamlanır.
- Yıkanmış tıplar temiz tepsilere doldurulur.
- Tepsiler, sterilizasyona transfer için temiz raflara yüklenir. Tıpa Yükleme/Sterilizasyon/Boşaltma Log'u tamamlanır.
- Tıpa yıkama alanı ve tıpa yıkama makinası temizlenir. LUMAC tamamlanır.
- Kullanılmamış tıplar çıkartılır. Tıpa hazırlama log'u üzerinde geri dönen sayı kaydedilir.
- Ürün bilgi tahtası silinir.

#### **5.2.4. Aseptik dolum işlemi:**

- Aseptik dolum alanının temizliği denetlenip doğrulanır. Dolum makinası kullanım için temizlenir ve onaylanır. Kullanım ve Temizlik Log'unun tamamlanmış olması sağlanır.
- Aseptik dolum alanında "Tehlike İletişim Kontrol Listesi" asılır.
- Flakon hazırlama log'u tamamlanır.
- Tıpa hazırlama log'u tamamlanır.
- Ekipman tertibatı için bakteriyolojik gözleme kontrol plakları yerleştirilir. Plak yerleşim gözleme belgesi tamamlanır.
- Dolum işlemi için uygun ekipmanlar bir araya getirilir. Ekipman Kontrol Listesi tamamlanır.

Hava vahinden bulk çözeltinin alınması için, uygun bir temizlik maddesi ile kabın dışı temizlenir ve Aseptik Dolum Odası'na transfer edilir.

Ürün filtresi, dolum kabına bağlanır. ***Gereğinden fazla manifold topluluğu kullanılmamalıdır.***

- Laminar flow çalışma alanı altında, steril dolum ünitesi aseptik olarak bir araya getirilir ve steril dolum kabına bağlanır.

- Fonnülasyon Departmanı'ndan, bulk çözelti etiketini içeren bulk çözeltinin serbest bırakılma onayı doğrulanır.
- Dolum kabı valfi kapatılır.
- ***Filtre, filtrasyon öncesi test edilmez.***
- Çözelti, fonnülasyon kabından filtre topluluğu içerisinde geçirilerek alınır.

***Filtre testinden önce bulk çözeltinin tamamı filtre edilir.***

#### Filtrasyon Başlangıç Zamanı Filtrasyon Bitiş Zamanı

- Çözeltinin tümünün filtre edilmesinden sonra filtre integrite testi yapılır. Ürün filtre test log'u tamamlanır.
- 2x20 mİ süzölmüş numune alınarak Kalite Kontrol Laboratuvarı'na verilir. ***Numune alüminyum folyo ile kaplanır.***

***Kabul edilebilir sonuçlar elde edilene kadar işleme devam edilmez.***

- Dolum işlemi süresince önceden belirlenmiş alanlara bakteriyolojik gözlem kontrol plakları yerleştirilir. Plak yerleşim gözleme belgesi tamamlanır.
- Dağıtım formu üzerinde belirtilen sınırları takiben flakonlara dolum işlemi uygulanır. Dolum işlemi süresince ağırlık kontrolleri yapılır.
- ***Hatlardaki doldurulmamış veya ağırlık incelenmesinde kullanılmış çözeltiler tekrar süzölme ve dolum işlemine alınmaz.***

Flakonlar, steril ve kuru tıparlarla kapatılır.

Doldurulmuş ve kapatılmış flakonlar tepsilere ve daha sonra odaya yüklenir. Isı ölçerler yerleştirilir. Oda Yükleme Bilgi Fonn'u tamamlanır.

***Raf sıcaklığı +20° ± 3°C olmadan tepsiler yüklenmemelidir.***

- Doldurulmuş ve kapatılmış flakonlar kapşonlama alanına transfer edilir. Her tepsi, ürün tanım bilgilerini içeren etiketler taşır.

- Doluma alınmamış çözelti aseptik dolum alanından dışarı çıkartılır. İzleme Kartı tamamlanır. Düzenleme için Tehlike İletişim Kontrol Listesi'ne bakılır.
- İntegrite ve bubble poin testi ürün filtreleri için uygulanır. Ürün filtre test log'u (dolum sonrası) tamamlanır.
- İntegrite testi menfez filtreleri için uygulanır. Menfez filtre test log'u (dolum sonrası) tamamlanır.
- Seri uzlaşma dokümanı tamamlanır.
- Aseptik alan ve dolum makinası temizlenir. Kullanım ve Temizlik Log'u tamamlanır.

### TAILING CHART

AMBALAJ

BRÜT AĞIRLIK DARA AĞIRLIĞI NET AĞIRLIK

#### 5.2.5. Liyofilizasyon işlemi:

- Yüklenen her bir oda için Liyofilizasyon Log Cetveli sağlanır ve liyofilizasyon siklusu süresince tamamlanır.
- Liyofilizasyon odalarının uygun şekilde temizlendiği ve sterilizasyonunun yapıldığı doğrulanır.
- A.) Otomatik siklusun yapılması halinde “tarife 00104” programı indirilir.  
B.) Dağıtım ve yüklemeden önce sirkülasyon sıvısı  $+20^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 'a ayarlanır. Sıcaklık ölçer'in yerleşimi doğrulanır ve Aseptik Dolum Departmanı tarafından oda serbest bırakılır bırakılır. **Not: Raf sıcaklığı  $+20^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 'a ulaşmadan tepsiler yüklenmez.**
- Oda kapatılmadan önce sirkülasyon sıvısının sıcaklığı saatte yaklaşık  $10^{\circ}\text{C}$  hızda -  $45^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 'a ayarlanır. Vakum  $<50$  pm olduktan sonra liyofilizasyon log'u “0” saate işaretlenir ve raf sıcaklığı  $-40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'a ayarlanır.  $55\pm 1$  saat ya da tüm ürün sıcaklık ölçerleri  $>-42^{\circ}\text{C}$  oluncaya kadar (hangisi daha uzunsa) tutulur. Siklus süresince

maksimum vakum sağlanır.

- Raf sirkülasyon sıvısı  $-30^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'a ayarlanır ve 40 saat ya da tüm ürün sıcaklık ölçerleri  $>-30^{\circ}\text{C}$  oluncaya kadar (hangisi daha uzunsa) tutulur.
- Raf sıcaklığı saatte  $3^{\circ}\text{C}$  hızda ve 24 saatin üzerinde  $+30^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 'a ayarlanır.
- Raf sıcaklığı  $+30^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 'a geldiği zaman, sıcaklığın  $+30^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 'ta sürdürülmesi sağlanır.
- Tüm ürün sıcaklık ölçerleri  $+27^{\circ}\text{C}$  veya daha fazla sıcaklığa ulaştıktan sonra  $12\pm 1$  saat tutulur.
- Kurutma siklusunun sonunda, oda ve kondansatör arasındaki valf kapatılarak oda boşaltılır. Steril ve filtrelenmiş azot, NF ile oda atmosferik basınca getirilir.
- Tıplar kapşonlandıktan sonra uygun olarak boşaltılmazsa, raf sirkülasyon sıvısının sıcaklığı  $+22^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 'a düşürülür ve oda boşaltılmaya kadar ürün bekletilir.

#### **5.2.6. Kapşonlama işlemi:**

- Kapşonlama alanının temizliği denetlenip doğrulanır. Kapşonlama makinası kullanım için temizlenir ve onaylanır. LUMAC'm tamamlanmış olması sağlanır.
- Tepsi etiketleri kontrol edilir. Ürün adı, iş siparişi, dolun tarihi ve tepsi numarası doğrulanır.
- Uygun ürün bilgisi tahtaya kaydedilir.
- Kapşonlama makinası, titreşimli kafesin ve hattın kapşonlama işlemi için temiz olması sağlanır.

Kafa basıncı  $30 \pm 2$  psig'e ve platform basıncı  $12 \pm 2$  psig'e ayarlanır.

Flakon/tıpa talep formunda listelendiği gibi, kapşonlann tanınması doğrulanır.

Flakonlarm uygun şekilde kapşonlanması için makine ayarlanır.

- Flakon sayım seti "0" a ayarlanır.
- Kapşonlama işlemi başlatılır.
- Kapşonlanmış flakonlar tepsilere yerleştirilir ve tepsiler etiketlenir. Operatör, her 1015

dakikada bir kapşon kıvrımını kontrol etmelidir.

- *Video jet yazıcı kullanılarak tüm flakonların kapşonları üzerinde alıcı seri numarası kodlanır. İnk jet log 'u tamamlanır.*
- Kapşonlama geri çevirme log'u tamamlanır.
- Kapşonlamadan sonra tepsi sayısına ile kullanılan tepsi etiket sayısının aynı olup olmadığı kontrol edilir. Tanımsız tepsiler geri çevrilir.
- Geri çevrilen flakonlar kapşonlama alanından çıkartılır. Belgeler tamamlanır.
- Her bir palete ürün in-proses etiketi asılır ve kapşonlanmış flakonlar incelenmek üzere +15°C ile +30°C arasındaki sıcaklıktaki depo alanına alınırlar.
- Kafes ve kapşonlama hattı temizlenir.
- Kapşonlama alanı tüm kapşon, flakon ve tıpalardan temizlenir. Kapşonlama makinası temizlenir. LUMAC tamamlanır.

Seri uzlaşma dokümanı tamamlanır.

Kullanılmamış kapşonlar depoya geri verilir.

Ürün bilgi tahtası silinir.

### 5.3.Bitmiş Ürün Spesifikasyonları:

## TESTLER

## SPESİFİKASYONLAR

TANINMASI

Teste uygun olmalı

GÖRÜNÜŞ

Gözle görülebilen kontaminasyon varlığı içermeyen beyaz renkli topak veya toz

TOZUN ÇÖZÜNME SÜRESİ  
/ÇÖZELTİNİN BERRAKLIĞI

Teste uygun olmalı

ÇÖZELTİNİN RENGİ

Teste uygun olmalı

ÇÖZELTİNİN RENK DEĞERİ

Maksimum 75 APHA ünitesi

YABANCI PARTİKÜL

Maksimum 6.000 par. > 10 pm  
Maksimum 600 par. >25 pm

pH

4.0-5.5

NEM

Maksimum % 1.0

İÇERİK TEKDÜZELİĞİ

Teste uygun olmalı

FLOKSURİDİN MİKTARI

%95.0-% 105.0

FLOKSURİDİN TANINMASI

Teste uygun olmalı

KROMATOĞRAFİK SAFSIZLIKLAR

-Bilinmeyen safsızlık (tek tek)

Maksimum % 0.1

-5-Florourasil

Maksimum % 0.1

-2' Deoksiuridin

Maksimum % 0.1

-Toplam safsızlık

Maksimum % 0.5



FLORÜR İYONLARI MİKTARI	Maksimum 20 ppm
STERİLİTE	Steril olmalı
BAKTERİYEL ENDOTOKSİNLER	Maksimum 0.1 EU/mg Floksuridin
PİROJEN	Apirojen olmalı

5.4. Geçimsizlik : **Yok**

5.5. Raf Ömrü ve İlk açılıştan Sonraki Saklama Şartları ve Süresi:

**Raf ömrü 15°- 30°C arasındaki ortamda 24 ay olarak önerilmiştir. Ambalajında saklanmalıdır.**

5.6. Özel Muhafaza Şartları: **15°- 30°C arasındaki ortamda saklanmalıdır.**

5.7. Ambalajın Türü ve Yapısı: **Cam flakon**

5.8. Reçeteli-Reçetesiz Satış Şekli : **Reçeteli**

5.9. Ruhsat Sahibinin;

- **Adı:** **Dem Medikal ve Ecza Deposu  
Tic. Ltd. Şti.**
- **Adresi:** **İkbalıye Mah. Acıbadem Cad. No.56  
Kadıköy-İstanbul**
- **Tlf No :** **0.216. 4284029**
- **Fax No :** **0.216. 4284069**

5.10. Ruhsat Tarih ve No:

5.11. Üreticinin;

- Adı:** **Bedford Laboratories**
- Adresi:** **300 Northfield Road  
Bedford, OH 44146, USA**
- Tlf No :** **+001 (440)232 3320**
- Fax No :** **+001 (440)232 6264**