



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

### **UPUTSTVO ZA LEK**

**Lastet Cap. 25, kapsula, meka, 25 mg**  
Pakovanje: blister, 4 x 10 kapsula, mekih

Proizvođač: **NIPPON KAYAKU CO., LTD.**

Adresa: **Takasaki Plant, 239, Iwahanamachi, Takasaki-shi, Gunma, Japan**

Podnosilac zahteva: **EUROFARM D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Boška Petrovića 3a, Beograd**

**Lastet Cap. 25**, 25 mg, kapsula, meka

INN : etopozid

***Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.***

- *Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.*
- *Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.*
- *Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.*
- *Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.*

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Lastet Cap. 25 i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Lastet Cap. 25
3. Kako se upotrebljava lek Lastet Cap. 25
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Lastet Cap. 25
6. Dodatne informacije

## 1. ŠTA JE LEK LASTET CAP. 25 I ČEMU JE NAMENJEN

Etopozid pripada grupi citostatika (lekovi koji se koriste u terapiji tumora). Lek Lastet Cap. 25 pripada klasi lekova koji su poznati kao derivati podofilotoksina.

Ovaj lek se upotrebljava za terapiju sledećih oboljenja:  
mikrocelularni karcinom pluća, nemikrocelularni karcinom pluća, maligni limfomi, tumori testisa, tumori ovarijuma.

## 2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK LASTET CAP. 25

*Upozorite lekara ako uzimate lekove, imate neku hroničnu bolest, neki poremećaj metabolizma, preosetljivi ste na lekove ili ste imali alergijske reakcije na neke od njih.*

**Lek Lastet Cap. 25 ne smete koristiti:**

- ako ste alergični na etopozid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka
- u slučaju teške supresije koštane srži
- u slučaju teškog poremećaja funkcije jetre
- u toku trudnoće i u periodu dojenja
- ako ste nedavno primili ili treba da primite vakcinu protiv žute groznice ili neku drugu živu vakcinu (videti odeljak Primena drugih lekova).

**Kada uzimate lek Lastet Cap. 25, posebno vodite računa:**

Lek Lastet Cap. 25 treba da se primenjuje pod nadzorom lekara specijaliste koji ima iskustva u primeni hemioterapeutika za lečenje karcinoma.

Obratite se svom lekaru pre nego što uzmete lek Lastet Cap. 25:

- ako imate neku bakterijsku infekciju,
- ako ste nedavno primali radioterapiju ili hemioterapiju. Vaš lekar će proveriti broj krvnih ćelija u Vašoj krvi pre započinjanja lečenja.
- ako imate niske vrednosti albumina u krvi
- ako se jave znaci anafilaktičke reakcije kao što su: jeza, groznica, tahikardija, bronhospazam, dispnea i hipotenzija. Terapiju treba odmah prekinuti i obratiti se lekaru.

Može nastati teška mijelosupresija sa posledičnom infekcijom ili krvarenjem.

Lekar će Vas pažljivo i često kontrolisati tokom i nakon terapije zbog moguće mijelosupresije (broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalnu krvnu sliku).

Retko se može javiti akutna leukemija, sa ili bez preleukemijske faze kod pacijenata koji su lečeni etopozidom u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima.

Lekar će pratiti rezultate periferne krvi i funkcije jetre.

Pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega, Vaš lekar će redovno pratiti funkciju bubrega i jetre zbog rizika od akumulacije.

S obzirom na mutageni potencijala etopozida, neophodna je efikasna kontracepcija i kod muškaraca i kod žena tokom terapije i 6 meseci nakon završetka lečenja. Preporučuju se genetske konsultacije pacijentima koji žele da imaju decu nakon završetka terapije. Etopozid može smanjiti mušku plodnost, pa se može razmotriti zamrzavanje sperme pre početka terapije.

- Lekar će Vas pažljivo pratiti kako bi detektovao rane znake sindroma lize tumora, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su veliki tumori osetljivi na terapiju i bubrežna insuficijenca.

### **Primena drugih lekova**

*Obavestite svog lekara ili farmaceuta ako uzimate, ili ste do nedavno uzimali neki drugi lek, uključujući i lek koji se nabavlja bez lekarskog recepta.*

Ovo je posebno važno ako uzimate bilo koji od sledećih lekova:

- visoke doze ciklosporina (lek koji se koristi da umanjí aktivnost imunološkog sistema),
- cisplatin (lek koji se koristi za lečenje karcinoma),
- fenitoin (lek koji se koristi za lečenje epilepsije),
- varfarin (lek koji se koristi za sprečavanje zgrušavanja krvi),
- ukoliko ste nedavno primili bilo koju živu vakcinu (npr. vakcina protiv žute groznice),
- lekovi koji imaju slična mijelosupresivna dejstva (inhibicija aktivnosti koštane srži) kao što je lek Lastet Cap. 25,
- fenilbutazon, natrijum-salicilat ili acetilsalicilnu kiselinu,
- antracikline (lekove za lečenje karcinoma).

### **Uzimanje leka Lastet Cap. 25 sa hranom ili pićima**

Kapsule bi trebalo uzimati na prazan stomak.

### **Primena leka Lastet Cap. 25 u periodu trudnoće i dojenja**

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Lek Lastet Cap. 25 se ne sme upotrebljavati tokom trudnoće, kao ni kod žena koje sumnjaju da su trudne.

Lek Lastet Cap. 25 se ne sme upotrebljavati u periodu dojenja.

### **Uticaj leka Lastet Cap. 25 na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama**

U slučaju pojave povišene temperature, kašlja i drugih kliničkih simptoma koji se javljaju posle primene etopozida ne preporučuje se upravljanje vozilima i/ili rukovanje mašinama.

### **Važne informacije o nekim sastojcima leka Lastet Cap. 25**

Lek sadrži etilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

Lek sadrži sorbitol. U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

## **3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK LASTET CAP. 25**

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u primeni citotoksičnih lekova.

Lek Lastet Cap. 25 uzimajte uvek tačno onako kako vam je to objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Uobičajena preporučena doza je 175-200 mg/dan telesne površine dnevno, tokom 5 uzastopnih dana, posle čega sledi pauza (prekid terapije) od 3 nedelje. Ako je potrebno Vaš lekar će Vam ponoviti terapijski ciklus. Naredne doze će odrediti Vaš lekar na osnovu Vaše podnošljivosti na lek, vrste Vaše bolesti i kliničke težine Vaših simptoma.

**Insuficijencija bubrega:** Kod pacijenata sa ugroženom funkcijom bubrega, mora se razmotriti eventualna izmena početne doze zasnovana na vrednostima klirensa kreatinina:

Klirens kreatinina	Doza etopozida
> 50 mL/min	100% doze
15-50 mL/min	75% doze

Naredne doze se određuju na osnovu podnošljivosti pacijenta na lek i kliničkih rezultata. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina <15 mL/min, stoga se za ove pacijente mora razmotriti naknadno smanjenje doze.

Primena kod starijih:

Pošto stariji često imaju umanjene fiziološke funkcije (disfunkciju hematopoeze, poremećaj funkcije jetre, poremećaj funkcije bubrega itd.), dozu i interval primene lekar će pažljivo odrediti i sa pažnjom će pratiti stanje pacijenta.

Primena kod dece:

Bezbednost i efikasnost kod dece nije utvrđena.

**Ako ste uzeli više leka Lastet Cap. 25 nego što je trebalo**

Ukoliko ste uzeli veću dozu leka Lastet Cap. 25 nego što bi trebalo, odmah se obratite Vašem lekaru ili farmaceutu.

Zabeleženi su slučajevi metaboličke acidoze i slučajevi teškog trovanja jetre kod pacijenata kojima su date doze etopozida veće od preporučenih.

**Ako ste zaboravili da uzmete lek Lastet Cap. 25**

Nikada ne uzimajte duplu dozu leka Lastet Cap. 25 da bi nadoknadili dozu koju ste preskočili.

**Ako naglo prestanete da uzimate lek Lastet Cap. 25**

Vaš lekar će Vas obavestiti kada terapija može da se prekine.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o upotrebi ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

**4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA**

*Lek Lastet Cap. 25, kao i drugi lekovi, može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.*

*Prestanite sa uzimanjem leka i odmah kontaktirajte Vašeg lekara, ukoliko primetite neke od ovih simptoma:*

- oticanje lica, usana ili jezika
- osip i crvenilo
- teškoće sa disanjem.

Ovo mogu biti znaci teške alergijske reakcije.

**Moguća neželjena dejstva:**

- leukopenija (smanjenje broja belih krvnih zrnaca),
- anemija (smanjenje broja eritrocita i hemoglobina),
- trombocitopenija (smanjenje broja krvnih pločica),
- gubitak kose,
- gubitak apetita (anoreksija),
- mučnina,
- povraćanje,
- osećaj slabosti,
- zapaljenje sluzokože usta i desni (stomatitis),
- zapaljenje pluća (intersticijalna pneumonija).

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- gubitak kose,
- mučnina, povraćanje, smanjen apetit,
- osećaj slabosti.

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- osip,
- zapaljenje sluzokože usta i desni (stomatitis), proliv, bol u truhu, zatvor (konstipacija),
- groznica,
- povećane vrednosti u krvi aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, bilirubina, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze, uree i kreatinina, smanjene vrednosti ukupnih proteina.

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjena osetljivost kože (hipoestezija), poremećaj čula ukusa (disgeuzija),
- prolazno slepilo,
- neravnomerni otkucaji srca (aritmija), ubrzan rast srca (tahikardija),
- napadi crvenila praćeni osećajem vrućine,
- otok,
- proteini u urinu, poremećen elektrokardiogram, povišen krvni pritisak, poremećene vrednosti natrijuma, hlorida, kalijuma i kalcijuma u krvi.

Takođe su zabeležena i sledeća neželjena dejstva:

utrnulost ekstremiteta, glavobolja, periferna neuropatija, poremećaj u funkciji jetre (povećanje vrednosti GOT, GPT, alkalne fosfataze i bilirubina), povećanje koncentracije uree i kreatinina u serumu, povišena temperatura, pospanost,

zamor, zaostali ukus u ustima, pigmentacija, koprivnjača, otežano gutanje (disfagija), temporalno kortikalno slepilo i optički neuritis.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navđena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **5. KAKO ČUVATI LEK LASTET CAP. 25**

Lek čuvati van domašaja i vidokruga dece!

#### **Rok upotrebe**

3 godine

Nemojte koristiti lek posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.  
Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

#### **Čuvanje**

Lek čuvati u originalnom pakovanju, u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

*Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti u kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.*

*Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.*

### **6. DODATNE INFORMACIJE**

#### **Šta sadrži lek Lastet Cap. 25**

##### Aktivna supstanca:

Jedna kapsula, meka sadrži 25 mg etopozida.

##### Pomoćne supstance su:

Sadržaj kapsule : limunska kiselina, bezvodna, hidroksipropilceluloza, glicerol, koncentrovani, makrogol (polietilenglikol) 400.

Sastav kapsule : želatin, glicerol, koncentrovani, D-sorbitol, titan-dioksid, etilparahidroksibenzoat,

propilparahidroksibenzoat, gvožđe(III)-oksid, crveni, hlorovodonična kiselina, voda, prečišćena.

### **Kako izgleda lek Lastet Cap. 25 i sadržaj pakovanja**

Meke želatinske kapsule bledonarandžaste boje koje sadrže bezbojnu do svetložutu bistru viskoznu tečnost.

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Al blister u kome se nalazi 10 kapsula, mekih i koji je zatim upakovan u PE kesu.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 10 kapsula, mekih i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i Proizvođač**

#### **Nosilac dozvole:**

EUROFARM D.O.O. BEOGRAD,  
Boška Petrovića 3a,  
Beograd

#### **Proizvođač:**

NIPPON KAYAKU CO., LTD.,  
Takasaki Plant, 239, Iwahanamachi,  
Takasaki-shi, Gunma, Japan

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Jul, 2016.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

### **Broj i datum dozvole:**

515-01-00422-16-001 od 29.08.2016.

*Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima*

### **Terapijske indikacije**

Mikrocelularni karcinom pluća, nemikrocelularni karcinom pluća, maligni limfomi, tumori testisa, tumori ovarijuma.

### **Doziranje i način primene**

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u primeni citotoksičnih lekova.

Preporučena doza u jednom terapijskom ciklusu za oralnu upotrebu iznosi 175-200 mg/dan telesne površine etopozida dnevno, tokom 5 uzastopnih dana, posle čega sledi pauza (prekid terapije) od 3 nedelje. Ako je potrebno ponoviti ciklus. Naredne doze se određuju na osnovu podnošljivosti leka od strane pacijenta, vrste maligne bolesti i težine simptoma.

**Insuficiencija bubrega:** Kod pacijenata sa ugroženom funkcijom bubrega, mora se razmotriti eventualna izmena početne doze zasnovana na vrednostima klirensa kreatinina:

Klirens kreatinina	Doza etopozida
> 50 mL/min	100% doze
15-50 mL/min	75% doze

Naredne doze se određuju na osnovu podnošljivosti pacijenta na lek i kliničkih rezultata. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina <15 mL/min, stoga se za ove pacijente mora razmotriti naknadno smanjenje doze.

Kapsule bi trebalo uzimati na prazan stomak.

Doza leka Lastet Cap. 25 je bazirana na preporučenoj intravenskoj dozi imajući u vidu bioraspoloživost leka Lastet Cap. 25 koja, kako se pokazalo, zavisi od primenjene doze. Bioraspoloživost takođe varira od pacijenta do pacijenta. Ovo je potrebno uzeti u razmatranje pri propisivanju ovog leka. Imajući u vidu variranje kod pacijenata, prilagođavanje doze može biti potrebno kako bi se postigao željeni terapijski efekat. Kako lek Lastet Cap. 25 stvara mijelosupresiju, terapijski ciklusi ne bi trebalo da se ponavljaju u intervalima češćim od 21 dan. U svakom slučaju, terapiju lekom Lastet Cap. 25 ne treba ponavljati dok se ne proveri krvna slika na mijelosupresiju i rezultat ne bude zadovoljavajući.

#### Primena kod starijih:

Pošto stariji često imaju umanjene fiziološke funkcije (disfunkciju hematopoeze, poremećaj funkcije jetre, poremećaj funkcije bubrega itd.), dozu i interval primene treba pažljivo odrediti kao i sa pažnjom pratiti stanje pacijenta.

#### Primena kod dece:

Bezbednost i efikasnost kod dece nije utvrđena.

#### **Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu (etopozid) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci
- Pacijenti sa teškom supresijom koštane srži
- Pacijenti sa teškim poremećajem funkcije jetre
- Trudnoća i u periodu dojenja
- Istovremena imunizacija vakcinom protiv žute groznice ili ostalim živim vakcinama je kontraindikovana kod imunosupresivnih pacijenata (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

#### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

---

Lek Lastet Cap. 25 treba da se primenjuju pod nadzorom lekara specijaliste koji ima iskustva u primeni hemioterapeutika za lečenje karcinoma.

Može nastati teška mijelosupresija sa posledičnom infekcijom ili krvarenjem.

Prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom nakon primene etopozida. Pacijenti koji se leče lekom Lastet Cap. 25 moraju se pažljivo i često kontrolisati tokom i nakon terapije zbog moguće mijelosupresije. Supresija koštane srži koja ograničava dozu je najznačajnije toksično dejstvo povezano sa terapijom lekom Lastet Cap. 25. Na početku terapije i pre svakog ciklusa lečenja lekom Lastet Cap. 25 mora se proveriti broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalna krvna slika.

Ukoliko je pacijent primio radioterapiju ili hemioterapiju pre započinjanja terapije lekom Lastet Cap. 25, potrebno je ostaviti određeni vremenski interval pre započinjanja, kako bi se koštana srž oporavila. Ukoliko broj leukocita padne ispod  $2000/\text{mm}^3$ , terapiju treba prekinuti dok se broj ćelija krvi ne vrati na prihvatljiv nivo (trombociti iznad  $100000/\text{mm}^3$ , leukociti iznad  $4000/\text{mm}^3$ ), što se obično desi u roku od 10 dana.

Lek Lastet Cap. 25 ne treba primenjivati kod pacijenata kod kojih je broj neutrofila manji od  $1500$  ćelija/ $\text{mm}^3$  ili broj trombocita manji od  $100000$  ćelija/ $\text{mm}^3$ , osim ukoliko uzrok nije maligno oboljenje.

Naredne doze je potrebno prilagoditi na inicijalnu dozu ukoliko broj neutrofila bude manji od  $500$  ćelija/ $\text{mm}^3$  duže od 5 dana ili je povezano sa groznicom ili infekcijom, ukoliko broj trombocita bude manji od  $25000$  ćelija/ $\text{mm}^3$ , ukoliko se razvije toksičnost gradusa 3 ili 4 ili ukoliko je bubrežni klirens manji od  $50$  mL/min. Doza treba da bude modifikovana uzimajući u obzir mijelosupresivne efekte drugih lekova u kombinaciji ili efekte prethodne radioterapije ili hemioterapije koja može da ugrozi rezerve koštane srži.

Pojava akutne leukemije, koja se može desiti sa ili bez preleukemijske faze se retko javlja kod pacijenata koji su lečeni etopozidom u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima.

Niti kumulativni rizik, niti predispozicioni faktori vezani za razvoj sekundarne leukemije nisu poznati. Uloge rasporeda primene i kumulativnih doza etopozida nisu jasno definisane.

Primećena je abnormalnost hromozoma 11q23 u nekim slučajevima sekundarne leukemije kod pacijenata koji su primili epipodofilotoksine. Ova abnormalnost je takođe primećena kod pacijenata kod kojih se razvila sekundarna leukemija nakon što su bili podvrgnuti režimu hemioterapije koja ne sadrži epipodofilotoksine i kod leukemije koja se javlja *de novo*. Druga karakteristika koja je povezana sa sekundarnom leukemijom kod pacijenata koji su primili epipodofilotoksine je kratak period latentnosti, sa prosečnom medijanom vremena u kom se razvija leukemija od približno 32 meseca.

Lekari moraju biti svesni mogućnosti pojave anafilaktičke reakcije čiji su znaci: jeza, groznica, tahikardija, bronhospazam, dispnea i hipotenzija, koje mogu biti fatalne. Lečenje je simptomatsko. Terapiju treba odmah prekinuti, uz primenu lekova sa presornim dejstvom, kortikosteroida, antihistaminika ili ekspandera volumena u zavisnosti od procene lekara.

U svim slučajevima u kojima se lek Lastet Cap. 25 razmatra za primenu u hemioterapiji, lekar mora da proceni potrebu i korist leka u odnosu na rizik od neželjenih reakcija. Većina ovih neželjenih reakcija je reverzibilna ukoliko se rano otkrije. Ukoliko se pojave teške reakcije, treba smanjiti dozu leka ili prekinuti sa primenom i preduzeti odgovarajuće korektivne mere u skladu sa kliničkom procenom lekara. Ponovno uvođenje leka Lastet Cap. 25 u terapiju treba sprovesti sa oprezom, i uz adekvatno razmatranje dalje potrebe za lečenjem ovim lekom i pažljivog praćenja moguće ponovne pojave toksičnosti.

Pacijenti sa niskim albuminom u serumu mogu biti pod povećanim rizikom od pojave toksičnosti povezane sa etopozidom.

Trebalo bi pratiti rezultate periferne krvi i funkcije jetre (videti odeljak Neželjena dejstva).

Pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega treba redovno pratiti funkciju bubrega i jetre zbog rizika od akumulacije.

Treba regulisati bakterijske infekcije pre nego što se počne sa terapijom lekom Lastet Cap. 25.

S obzirom na mutageni potencijala etopozida, neophodna je efikasna kontracepcija i kod muškaraca i kod žena tokom terapije i 6 meseci nakon završetka terapije. Preporučuju se genetske konsultacije pacijentima koji žele da imaju decu nakon završetka terapije. Etopozid može smanjiti mušku plodnost, pa se može razmotriti zamrzavanje sperme pre početka terapije.

Sindrom lize tumora (ponekad fatalan) je prijavljivan kod pacijenata koji su bili na kombinovanoj terapiji etopozidom i drugim hemioterapijskim lekovima. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata kako bi se detektovali rani znaci sindroma lize tumora, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su veliki tumori osetljivi na terapiju i bubrežna insuficijenca. Potrebno je takođe razmotriti adekvatne preventivne mere kod pacijenata sa rizikom za ove komplikacije terapije.

Lek sadrži etilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

Lek sadrži sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Visoka doza ciklosporina (u koncentraciji > 2000 nanograma/mL) primenjena u kombinaciji sa oralnim etopozidom dovodi do 80% povećanja izloženosti etopozida (PIK), sa smanjenjem ukupnog klirensa za 38%, u poređenju sa terapijom samo etopozidom.

Istovremena terapija cisplatinom je povezana sa smanjenim ukupnim klirensom etopozida.

Istovremena terapija fenitoinom je povezana sa povećanim klirensom etopozida i smanjenom efikasnošću.

Istovremena terapija varfarinom može dovesti do povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (eng. *international normalized ratio*, INR). Preporučuje se pažljivo praćenje INR.

Postoji povećani rizik od sistemske bolesti izazvane vakcinama opasne po život usled istovremene primene vakcine protiv žute groznice. Žive vakcine su kontraindikovane kod imunosupresivnih pacijenata (videti odeljak Kontraindikacije).

Pre ili istovremena upotreba lekova sa sličnim mijelosupresivnim dejstvom kao što je etopozid/etopozid-fosfat može se očekivati da imaju aditivna ili sinergistička dejstva (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Vezivanje za proteine plazme *in vitro* je 97%. Fenilbutazon, natrijum-salicilat i acetilsalicilna kiselina mogu istisnuti etopozid sa proteina plazme.

U prekliničkim ispitivanjima prijavljena je ukrštena rezistencija između antraciklina i etopozida.

### **Primena u periodu trudnoće i dojenja**

### *Trudnoća*

Lek Lastet Cap. 25 se ne sme upotrebljavati tokom trudnoće, kao ni kod žena koje sumnjaju da su trudne.

Kako je teratogeno dejstvo etopozida opisano u ispitivanjima na laboratorijskim životinjama, upotreba ovog leka se ne preporučuje ženama u trudnoći, kao ni u slučajevima mogućeg nastanka trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da ne ostaju u drugom stanju dok primaju ovaj lek.

### *Dojenje*

Ispitivanja na laboratorijskim životinjama su pokazala da se etopozid izlučuje u mleko. Zbog toga lek se ne sme upotrebljavati u periodu dojenja.

### **Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

U slučaju pojave povišene temperature, kašlja i drugih kliničkih simptoma koji se javljaju posle primene etopozida ne preporučuje se upravljanje vozilima i/ili rukovanje mašinama.

### **Neželjena dejstva**

#### *Petodnevna neprekidna terapija*

Od ukupnog broja lečenih pacijenata (1648 pacijenata, 375 pacijenata u trenutku dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet i 1273 pacijenta u postmarketinškom praćenju), incidenca neželjenih reakcija i nenormalnih laboratorijskih testova bila je 75,9%. Glavne neželjene reakcije bile su leukopenija (48,2%), anemija (smanjenje broja eritrocita i hemoglobina 30,9%), trombocitopenija (20,3%), alopecija (32,6%), anoreksija (28,0%), mučnina (20,7%), povraćanje (9,7%), osećaj slabosti (9,4%) i stomatitis (5,8%) (na kraju praćenja i kod odobranja dodatne formulacije).

#### *Dvadesetjednodnevna neprekidna terapija*

Od ukupnog broja lečenih pacijenata (181 pacijent), incidenca neželjenih reakcija i nenormalnih laboratorijskih testova bila je 96,7%. Glavne neželjene reakcije bile su leukopenija (75,1%), smanjenje nivoa hemoglobina (65,7%), trombocitopenija (14,9%), alopecija (59,1%), anoreksija (51,4%), mučnina/povraćanje (42,0%), osećaj slabosti (30,9%) i stomatitis (13,8%) (u trenutku dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet).

### Klinički značajne neželjene reakcije

Pošto može da dođe do pojave pancitopenije, leukopenije, neutropenije, trombocitopenije, krvarenja i anemije, redovno mora da se vrše laboratorijska ispitivanja krvi.

U slučaju zapažanja nenormalnosti, moraju se preduzeti odgovarajuće mere kao što su smanjenje doze, privremeni prekid ili ukidanje terapije.

#### *Intersticijalna pneumonija (0,2%):*

Pacijenti se moraju pažljivo pratiti pošto se intersticijalna pneumonija može komplikovati groznicom, kašljem, dispneom, poremećenim rendgenskim nalazom na plućima i eozinofilijom. Ako se uoči bilo koji poremećaj, upotreba ovog leka se mora prekinuti uz primenu odgovarajućih mera, kao što je davanje kortikosteroida.

### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa (prema MedDRA terminologiji) i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ), nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost
----------------------	------------

	<b>Veoma česta</b>	<b>Česta</b>	<b>Povremena</b>
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Hipoestezija, disgeuzija
Poremećaji na nivou oka			Prolazno slepilo
Kardiološki poremećaji			Aritmija, tahikardija
Vaskularni poremećaji			Napadi crvenila praćeni osećajem vrućine
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Osip	Eritem, svrab, pigmentacija
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje, smanjen apetit	Stomatitis, proliv, bol u trbuhu, konstipacija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj slabosti	Groznica	Edem
Laboratorijska ispitivanja		U krvi povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, bilirubina, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze, uree i kreatinina, smanjene vrednosti ukupnih proteina	Proteini u urinu, poremećen elektrokardiogram, povišen krvni pritisak, poremećene vrednosti natrijuma, hlorida, kalijuma i kalcijuma u krvi

Napomena: ako se uoči bilo koji znak preosetljivosti prekinuti upotrebu leka.

#### Ostalo:

Simptomatska hipotenzija nije primećena pri primeni leka Lastet Cap. 25. Retko su registrovani poremećaji u elektrokardiogramu i aritmija.

Neurološki poremećaji: utrnulost ekstremiteta i glavobolja.

Upotreba leka je retko prouzrokovala perifernu neuropatiju.

Utvrđeno je da etopozid dostiže visoke koncentracije u jetri i bubrezima, što predstavlja opasnost za akumuliranje u slučajevima smanjenja funkcionalnosti bubrega.

- Hepatobilijarni poremećaji: poremećaji u funkciji jetre kao što je povećanje vrednosti GOT, GPT, alkalne fosfataze i bilirubina.
- Bubrežni poremećaji: povećanje koncentracije uree i kreatinina u serumu.

Ostale reakcije: povišena temperatura, pospanost, zamor, zaostali ukus u ustima, pigmentacija, koprivnjača, disfagija, temporalno kortikalno slepilo i optički neuritis.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene

reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Predoziranje**

Ukupna doza etopozida od 2,4 g/m<sup>2</sup> do 3,5 g/m<sup>2</sup> primenjena intravenski tokom tri dana, dovela je do teškog mukozitisa i mijelotoksičnosti. Prijavljeni su metabolička acidoza i slučajevi teškog trovanja jetre kod pacijenata koji su primili više od preporučene doze etopozida.

Lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno.

### **Lista pomoćnih supstanci**

#### Sadržaj kapsule :

Limunska kiselina, bezvodna  
Hidroksipropilceluloza  
Glicerol, koncentrovani  
Makrogol (polietilenglikol) 400

#### Sastav kapsule :

Želatin  
Glicerol, koncentrovani  
D-sorbitol  
Titan-dioksid  
Etilparahidroksibenzoat  
Propilparahidroksibenzoat  
Gvožđe(III)-oksid, crveni  
Hlorovodonična kiselina  
Voda, prečišćena

### **Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **Rok upotrebe**

3 godine

### **Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Lek čuvati u originalnom pakovanju, u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

### **Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Al blister u kome se nalazi 10 kapsula, mekih i koji je zatim upakovan u PE kesu.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 10 kapsula, mekih i Uputstvo za lek.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.