

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Etoposid Ebewe[®], 100 mg/5 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: etopozid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg etopozida. Jedna bočica od 5 mL sadrži 100 mg etopozida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: benzilalkohol, etanol 96%.

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 260,60 mg etanola (96%) i 20 mg benzilalkohola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar rastvor, svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom testisa

Etoposid Ebewe je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima kao terapija prve linije kod recidivirajućeg ili refraktornog karcinoma testisa kod odraslih.

Mikrocelularni karcinom pluća

Etoposid Ebewe je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima za lečenje mikrocelularnog karcinoma pluća kod odraslih.

Hoćkinov limfom

Etoposid Ebewe je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima za lečenje Hoćkinovog limfoma kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

Non-Hoćkinov limfom

Etoposid Ebewe je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima za lečenje non-Hoćkinovog limfoma kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

Akutna mijeloidna leukemija

Etoposid Ebewe je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima za lečenje akutne mijeloidne leukemije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

Gestacijska trofoblastna neoplazija

Etoposid Ebewe je indikovano kao terapija prve i druge linije u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima za lečenje visoko rizične gestacijske trofoblastne neoplazije kod odraslih.

Karcinom ovarijuma

Etoposid Ebewe je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima za lečenje neepitelijalnog karcinoma ovarijuma kod odraslih.

Etoposid Ebewe je indikovano za lečenje epitelijalnog karcinoma ovarijuma rezistentnog/refraktornog na platinu kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Etoposid Ebewe treba primenjivati i pratiti samo pod nadzorom kvalifikovanog lekara koji ima iskustva sa upotrebom antineoplastičnih lekova (videti odeljak 4.4).

Odrasla populacija

Preporučena doza etopozida kod odraslih pacijenata je 50 do 100 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) od 1. do 5. dana ili 100 do 120 mg/m² 1., 3. i 5. dana na svake 3 do 4 nedelje u kombinaciji sa drugim lekovima indikovanim za bolest koju treba lečiti. Doziranje treba prilagoditi uzimajući u obzir mijelosupresivna dejstva drugih lekova u toj kombinaciji ili dejstva prethodne radioterapije ili hemioterapije (videti odeljak 4.4) koja su mogla da dovedu do kompromitacije rezerve koštane srži. Doze nakon inicijalne doze treba prilagoditi ukoliko je broj neutrofila ispod 500 ćelija/mm³ tokom perioda dužeg od 5 dana. Osim toga, dozu treba prilagoditi ukoliko se javi povišena temperatura, infekcije ili broj trombocita bude ispod 25000 ćelija/mm³, što nije izazvano bolešću. Dalje doze treba prilagoditi ukoliko se javi toksičnosti gradusa 3 ili 4 ili ukoliko bubrežni klirens kreatinina bude ispod 50 mL/min. Pri smanjenom klirensu kreatinina od 15 do 50 mL/min preporučuje se smanjenje doze za 25%.

Mere opreza pri primeni: kao i sa drugim potencijalno toksičnim jedinjenjima, treba biti oprezan pri rukovanju i pripremanju rastvora etopozida. Mogu se javiti kožne reakcije udružene sa slučajnim izlaganjem etopozidu. Preporučuje se upotreba rukavica. Ukoliko rastvor etopozida dođe u kontakt sa kožom ili sluzokožom, kožu odmah operite sapunom i vodom, a sluzokožu isperite vodom (videti odeljak 6.6).

Starija populacija

Kod starijih pacijenata (uzrasta > 65 godina) nije potrebno prilagođavanje doze, osim onog koje je zasnovano na oštećenju funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Hoćkinov limfom; non-Hoćkinov limfom; akutna mijeloidna leukemija

Etopozid se kod pedijatrijskih pacijenata koristi u rasponu od 75 do 150 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) tokom 2 do 5 dana u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima. Terapijski režim treba izabrati prema lokalnom standardu lečenja.

Karcinom ovarijuma; mikrocelularni karcinom pluća; gestacijska trofoblastna neoplazija; karcinom testisa
Bezbednost i efikasnost etopozida nije ustanovljena kod pacijenata mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke vezane za doziranje.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, treba razmotriti sledeće modifikacije inicijalne doze zasnovane na izmerenom klirensu kreatinina.

Izmereni klirens kreatinina

>50 mL/min

Doza etopozida

100% doze

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 15 mL/min i koji su na dijalizi verovatno će biti potrebno dodatno smanjenje doza obzirom da se klirens etopozida dodatno smanjuje kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4). Naknadne doze kod umerenog i teškog oštećenja funkcije bubrega treba da se zasnivaju na podnošljivosti kod pacijenta i kliničkom dejstvu (videti odeljak 4.4). S obzirom da se etopozid i njegovi metaboliti ne mogu eliminisati dijalizom, on se može primenjivati pre i posle hemodijalize (videti odeljak 4.9).

Način primene

Za intravensku primenu nakon razblaživanja.

Etoposid Ebewe se primenjuje sporom intravenskom infuzijom (obično tokom perioda od 30 do 60 minuta) (videti odeljak 4.4).

Za uputstva o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena vakcine protiv žute groznice ili drugih živih vakcina je kontraindикована kod imunosuprimiranih pacijenata (videti odeljak 4.5).
- Dojenje (videti odeljak 4.6).
- Ovaj lek sadrži benzilalkohol i ne sme se davati prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Etopozid treba primenjivati i pratiti samo pod nadzorom kvalifikovanog lekara koji ima iskustva u primeni antineoplastičnih lekova. U svim slučajevima kada se za hemioterapiju razmatra primena etopozida, lekar mora da proceni potrebu i korist leka u odnosu na rizik od neželjenih reakcija. Većina tih neželjenih reakcija je reverzibilna ako se otkriju u ranoj fazi. Ako dođe do ozbiljnih neželjenih reakcija, treba smanjiti dozu leka ili prekinuti primenu, i moraju se preduzeti odgovarajuće korektivne mere u skladu sa kliničkom procenom lekara. Ponovno uvođenje etopozida treba sprovoditi oprezno zbog mogućeg recidiva toksičnosti.

Mijelosupresija

Najznačajnija toksičnost povezana sa terapijom etopozidom je supresija koštane srži koja ograničava dozu. Prijavljena je fatalna mijelosupresija nakon primene etopozida. Pacijente koji se leče etopozidom treba pažljivo i često kontrolisati i tokom i nakon lečenja zbog moguće mijelosupresije. Na početku terapije i pre svake sledeće doze etopozida treba izmeriti sledeće hematološke parametre: broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalnu formulu. Ako je pre početka terapije etopozidom primenjivana radioterapija ili hemioterapija, treba ostaviti da prođe odgovarajući vremenski period za oporavak koštane srži. Etopozid ne treba primenjivati kod pacijenata čiji je broj neutrofila manji od 1500 ćelija/mm³ ili je broj trombocita manji od 100000 ćelija/mm³, osim ako je to izazvano malignom bolešću. Doze koje se primenjuju nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 ćelija/mm³ tokom više od 5 dana ili je udružen sa groznicom ili infekcijom, ako broj trombocita padne na manje od 25000 ćelija/mm³ ili ako se razvije toksičnost 3. ili 4. gradusa ili ako je bubrežni klirens manji od 50 mL/min.

Može doći do teške mijelosupresije sa posledičnom infekcijom ili krvarenjem. Pre terapije etopozidom, bakterijske infekcije treba staviti pod kontrolu.

Sekundarna leukemija

Pojava akutne leukemije do koje može doći sa ili bez mijelodisplastičnog sindroma, opisana je kod pacijenata lečenih etopozidom u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima. Nisu poznati kumulativni rizik ni predisponirajući faktori povezani sa razvojem sekundarne leukemije. Uloge koju mogu imati raspored primene i kumulativne doze etopozida nisu jasno definisane.

U nekim slučajevima sekundarne leukemije kod pacijenata koji su primali epipodofilotoksine uočena je abnormalnost hromozoma 11q23. Ova abnormalnost je takođe uočena kod pacijenata kod kojih je došlo do razvoja sekundarne leukemije nakon terapije hemioterapijskim režimima koji ne sadrže epipodofilotoksine i kod novonastale leukemije. Čini se da je druga karakteristika udružena sa sekundarnom leukemijom kod pacijenata koji su primali epipodofilotoksine, kratak latentni period, sa medijanom vremena do razvoja leukemije od približno 32 meseca.

Preosetljivost

Lekari treba da budu svesni mogućnosti javljanja anafilaktičke reakcije na etopozid, čiji su znaci jeza, groznica, tahikardija, bronhospazam, dispnea i hipotenzija, koja može imati smrtni ishod. Terapija je simptomatska. Odmah treba prekinuti primenu etopozida i nakon toga primeniti lekove sa presornim dejstvom, kortikosteroide, antihistaminike ili ekspandere volumena, prema odluci lekara.

Hipotenzija

Etopozid treba davati samo sporom intravenskom infuzijom (obično tokom perioda od 30 do 60 minuta) s obzirom da je hipotenzija prijavljena kao moguće neželjeno dejstvo brze intravenske injekcije.

Reakcije na mestu primene injekcije

Tokom primene etopozida mogu da se jave reakcije na mestu primene injekcije. Imajući u vidu mogućnost ekstrapozicije, preporučuje se da se mesto infuzije pažljivo prati radi moguće infiltracije tokom primene leka.

Mala koncentracija albumina u serumu

Mala koncentracija albumina u serumu udružena je sa većom izloženošću etopozidu. Zato pacijenti sa malom koncentracijom albumina u serumu mogu imati veći rizik od toksičnosti udružene sa etopozidom.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijentima sa umerenim ($\text{CrCl} = 15$ do 50 mL/min) ili teškim ($\text{CrCl} < 15$ mL/min) oštećenjem funkcije bubrega koji su na hemodijalizi, etopozid treba davati u smanjenoj dozi (videti odeljak 4.2). Treba izmeriti hematološke parametre i razmotriti prilagođavanje doze u narednim ciklusima na osnovu hematološke toksičnosti i kliničkog dejstva kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre treba redovno da kontrolišu funkciju jetre zbog rizika od akumulacije.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (ponekad sa smrtnim ishodom) prijavljen je nakon primene etopozida sa drugim hemioterapeutcima. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata kako bi se otkrili rani znaci sindroma lize tumora, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika poput masivnih tumora osetljivih na terapiju i insuficijencijom bubrega. Takođe treba razmotriti odgovarajuće preventivne mere kod pacijenata sa rizikom od ove terapijske komplikacije.

Mutageni potencijal

S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je efektivna kontracepcija kod pacijenata oba pola tokom terapije i do 6 meseci nakon završetka terapije. Pacijentima koji nakon završetka terapije žele da imaju decu preporučuje se genetsko savetovanje. Budući da etopozid može smanjiti plodnost muškaraca, treba razmotriti prezervaciju sperme radi kasnijeg očinstva (videti odeljak 4.6).

Lek Etoposid Ebewe sadrži etanol

Ovaj lek sadrži 96% v/v etanola (alkohola) što je ekvivalent 260,60 mg po 1 mL.

U dozi od 120 mg/m² etopozida, pacijent sa površinom tela od 1,6 m² primio bi do 2,5 g alkohola, što odgovara 39,5 mL piva ili 16,4 mL vina. Štetan je za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko-rizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom. Ovaj nivo alkohola može imati neželjeni uticaj na dejstvo drugih lekova. Ovaj sadržaj alkohola može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Svaka bočica od 5 mL sadrži 1,3 g alkohola.

Ovaj lek sadrži benzilalkohol

Ovaj lek sadrži 20 mg benzilalkohola u 1 mL.

Benzilalkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Benzilalkohol može biti povezan sa rizikom od ozbiljnih neželjenih događaja, uključujući respiratorne probleme (takozvani sindrom dahtanja – engl. *gaspingsyndrome*) kod male dece. Ovaj lek se ne sme koristiti kod novorođenčadi (uzrasta do 4 nedelje), osim ako to lekar ne preporuči. Ovaj lek se ne sme koristiti kod dece (uzrasta do 3 godine) duže od nedelju dana, osim po preporuci lekara.

Nije poznata minimalna količina benzilalkohola pri kojoj se može javiti toksičnost.

Kod trudnica i dojilja, velike količine benzilalkohola se mogu akumulirati u telu i uzrokovati neželjene reakcije („metaboličku acidozu“).

Velike količine treba primenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, posebno kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti („metabolička acidoza“).

Lek Etoposid Ebewe sadrži polisorbata 80

Kod pretermeno rođene dece po život opasan sindrom insuficijencije jetre i bubrega, pogoršanja funkcije pluća, trombocitopenije i ascita bio je udružen sa injekcijama vitamina E koje sadrže polisorbata 80.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstva drugih lekova na farmakokinetiku etopozida

Velika doza ciklosporina koja dovodi do koncentracija u plazmi iznad 2000 nanograma/mL, primenjena sa oralnim etopozidom, dovela je do 80%-tnog povećanja izloženosti etopozidu (PIK) sa 38%-tnim smanjenjem ukupnog telesnog klirensa etopozida u poređenju sa monoterapijom etopozidom.

Istovremena primena cisplatina udružena je sa smanjenim ukupnim telesnim klirensom etopozida. Istovremena terapija fenitoinom udružena je sa povećanim klirensom etopozida i smanjenom efikasnošću, a terapija drugim antiepilepticima koji indukuju enzime može biti udružena sa povećanjem klirensa etopozida i smanjenom efikasnošću.

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

Dejstvo etopozida na farmakokinetiku drugih lekova

Istovremena primena antiepileptičnih lekova i etopozida može dovesti do smanjenja kontrole konvulzija zbog farmakokinetičkih interakcija između tih lekova.

Istovremena primena varfarina i etopozida može dovesti do povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio*, INR). Preporučuje se pažljivo praćenje INR.

Farmakodinamske interakcije

Postoji povećani rizik od fatalne sistemske vakcinalne bolesti usled primene vakcine protiv žute groznice. Primena živih vakcina je kontraindikovana kod imunosuprimiranih pacijenata (videti odeljak 4.3).

Može se očekivati da će prethodna ili istovremena primena drugih lekova sa sličnim mijelosupresivnim delovanjem koje ima etopozid imati aditivna ili sinergistička dejstva (videti odeljak 4.4).

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće kontraceptivne mere za izbegavanje trudnoće tokom terapije etopozidom. Pokazalo se da je etopozid teratogen kod miševa i pacova (videti odeljak 5.3). S

obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je efektivna kontracepcija kod pacijenata oba pola tokom terapije i do 6 meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.4). Pacijentima koji nakon završetka terapije žele da imaju decu preporučuje se genetsko savetovanje.

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primeni etopozida kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Etopozid generalno može da ima štetne posledice po fetus kada se daje trudnicama. Etopozid ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahteva terapiju etopozidom. Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom i do 6 meseci nakon terapije. Ako se ovaj lek koristi tokom trudnoće ili ako pacijentkinja ostane u drugom stanju tokom primanja ovog leka, treba je informisati o mogućoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Etopozid se izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Postoji mogućnost razvoja ozbiljnih neželjenih reakcija etopozida kod odojčadi. Treba doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju etopozidom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist terapije za majku (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Budući da etopozid može da smanji plodnost kod muškaraca, potrebno je razmotriti prezervaciju sperme radi kasnijeg očišćenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Etopozid može da izazove neželjena dejstva koja utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama, poput zamora, somnolencije, mučnine, povraćanja, kortikalnog slepila, reakcija preosetljivosti sa hipotenzijom. Pacijentima kod kojih se jave takve neželjene reakcije treba savetovati da izbegavaju upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najznačajnija toksičnost udružena sa terapijom etopozidom je supresija koštane srži koja ograničava dozu. U kliničkim studijama u kojima je etopozid primenjivan kao monoterapija u ukupnoj dozi $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ najčešće neželjene reakcije bile su leukopenija (91%), neutropenija (88%), anemija (72%), trombocitopenija (23%), astenija (39%), mučnina i/ili povraćanje (37%), alopecija (33%) i jeza i/ili groznica (24%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U kliničkim studijama i tokom postmarketinškog iskustva, prijavljene su sledeće neželjene reakcije na etopozid. Ove neželjene reakcije su prikazane po klasama sistema organa i učestalosti i definisane su po sledećim kategorijama: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija (termini MedDRA)
Infekcije i infestacije	često	infekcija
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	često	akutna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	veoma često	anemija, leukopenija, mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	često	anafilačke reakcije**

	nepoznato	angioedem, bronhospazam
Poremećaji metabolizma i ishrane	nepoznato	sindrom lize tumora
Poremećaji nervnog sistema	često	vertigo
	povremeno	periferna neuropatija
	retko	prolazno kortikalno slepilo, neurotoksičnost (npr. somnolencija i zamor), optički neuritis, konvulzije***
Kardiološki poremećaji	često	aritmija, infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	često	hipertenzija, prolazna sistolna hipotenzija nakon brze intravenske primene
	povremeno	hemoragija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	retko	intersticijalni pneumonitis, plućna fibroza
	nepoznato	bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	bolovi u abdomenu, anoreksija, konstipacija, mučnina i povraćanje
	često	dijareja, mukozitis (uključujući stomatitis i ezofagitis)
	retko	disgeuzija, disfagija
Hepatobilijarni poremećaji	veoma često	povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti alkalne fosfataze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina, hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	veoma često	alopecija, pigmentacija
	često	pruritus, osip, urtikarija
	retko	recidivantni radijacioni dermatitis (engl. <i>radiation recall dermatitis</i>), <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	nepoznato	neplodnost
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često	astenija, osećaj slabosti
	često	ekstravazacija****, flebitis
	retko	groznica
<p>* Prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom. ** Anafilaktičke reakcije mogu biti smrtonosne. *** Konvulzije su povremeno udružene sa alergijskim reakcijama. **** Postmarketinške komplikacije prijavljene kod ekstravazacije uključivale su lokalnu toksičnost mekog tkiva, oticanje, bol, celulitis i nekrozu, uključujući i nekrozu kože.</p>		

Opis odabranih neželjenih reakcija

U nastavku teksta su incidence neželjenih reakcija prikazane kao srednji procenat i one su izvedene iz kliničkih studija u kojima se etopozid koristio kao monoterapija.

Hematološka toksičnost

Mijelosupresija (videti odeljak 4.4) sa smrtnim ishodom je prijavljena nakon primene etopozida. Mijelosupresija najčešće ograničava dozu. Oporavak koštane srži je obično kompletan i nastupa do 20. dana, a kumulativna toksičnost nije prijavljena. Najniže zabeležene vrednosti broja granulocita i trombocita obično se javljaju otprilike 10 do 14 dana nakon primene etopozida, u zavisnosti od načina primene i terapijske sheme. Najniže zabeležene vrednosti javljaju se ranije kod intravenske primene u poređenju sa oralnom primenom. Leukopenija i teška leukopenija (manje od 1000 ćelija/mm³) uočene su kod 91%, odnosno 17% pacijenata za etopozid. Trombocitopenija i teška trombocitopenija (manje od 50000 trombocita/mm³) uočene su kod 23%, odnosno 9% pacijenata za etopozid. Prijavljivanje povišene temperature i infekcije takođe je bilo veoma često kod pacijenata sa neutropenijom lečenih etopozidom. Prijavljeno je krvarenje.

Gastrointestinalna toksičnost

Najčešće gastrointestinalne toksičnosti etopozida su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje obično se mogu kontrolisati terapijom antiemeticima.

Alopecija

Reverzibilna alopecija, ponekad uznapredovala do potpune ćelavosti, uočena je kod do 44% pacijenata lečenih etopozidom.

Hipotenzija

Prolazna hipotenzija je prijavljena nakon brze intravenske primene kod pacijenata lečenih etopozidom i nije bila udružena sa kardiotoksičnošću ili elektrokardiografskim promenama. Hipotenzija obično reaguje na prekid infuzije etopozida i/ili drugu potpurnu terapiju koja se primenjuje po potrebi. Pri ponovnom uvođenju infuzije, brzina primene treba da bude sporija. Nije prijavljena odložena pojava hipotenzije.

Hipertenzija

U kliničkim studijama koje uključuju etopozid, prijavljene su epizode hipertenzije. Ako dođe do klinički značajne hipertenzije kod pacijenata koji primaju etopozid, treba započeti odgovarajuću potpurnu terapiju.

Preosetljivost

Anafilaktičke reakcije su prijavljene tokom ili odmah nakon intravenske primene etopozida. Nije pouzdano utvrđena uloga koju u razvoju anafilaktičkih reakcija ima koncentracija ili brzina infuzije. Krvni pritisak se obično normalizuje u roku od nekoliko sati nakon prekida infuzije. Anafilaktičke reakcije mogu da se jave pri primeni inicijalne doze etopozida.

Anafilaktičke reakcije (videti odeljak 4.4) koje se manifestuju ježom, tahikardijom, bronhospazmom, dispneom, dijaforezom, groznicom, pruritusom, hipertenzijom ili hipotenzijom, sinkopom, mučninom i povraćanjem prijavljena su kod 3% (7 od 245 pacijenata lečenih etopozidom u 7 kliničkih studija) pacijenata lečenih etopozidom. Naleti crvenila lica praćeni osećajem vrućine prijavljeni su kod 2% pacijenata, a kožne reakcije kod 3%. Ove reakcije obično brzo reaguju na prekid infuzije i na primenu lekova sa presornim dejstvom, kortikosteroida, antihistaminika ili eskpandera volumena, u zavisnosti od potrebe.

Akutne smrtonosne reakcije udružene sa bronhospazmom su takođe prijavljene sa etopozidom. Apnea i spontano obnavljanje disanja nakon prekida infuzije su takođe prijavljene.

Metaboličke komplikacije

Sindrom lize tumora (ponekad smrtonosan) je prijavljen nakon upotrebe etopozida sa drugim hemioterapijskim lekovima (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata i odraslih bude sličan.

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

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ukupne doze od 2,4 g/m² do 3,5 g/m² primenjene intravenski tokom tri dana izazvale su teški mukozitis i mijelotoksičnost. Kod pacijenata koji su primali intravenske doze etopozida veće od preporučenih, prijavljene su metabolička acidoza i slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti. Slične toksičnosti mogu se očekivati i sa oralnom formulacijom. Specifičan antidot nije dostupan. Terapija stoga treba da bude simptomatska i potporna, a pacijente treba pažljivo pratiti. Etopozid i njegovi metaboliti se ne mogu eliminisati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodni proizvodi, derivati podofilotoksina

ATC šifra: L01CB01

Mehanizam dejstva

Čini se da glavno dejstvo etopozida se odvija u kasnoj S i ranoj G₂ fazi ćelijskog ciklusa u ćelijama sisara. Zabeležena su dva odgovora zavisna od doze: u velikim koncentracijama (10 mikrograma/mL ili većim), dolazi do lize ćelija koje ulaze u mitozu; u malim koncentracijama (0,3 do 10 mikrograma/mL), ćelijama je inhibiran ulazak u profazu. Nema uticaja na mikrotubularne strukture. Čini se da je glavno makromolekularno dejstvo etopozida ruptura dvostrukog lanca DNK interakcijom sa DNK topoizomerazom II ili stvaranjem slobodnih radikala. Pokazalo se da etopozid izaziva zastoj deobe pilećih fibroblasta u metafazi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intravenske infuzije ili oralne primene kapsule, vrednosti C_{max} i PIK pokazuju značajnu varijabilnost kod pojedinačnog ispitanika i između različitih ispitanika.

Distribucija

Srednji volumeni distribucije u stanju ravnoteže kreću se u rasponu od 18 do 29 litara. Etopozid slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost. *In vitro*, etopozid je velikim delom vezan za proteine humane plazme (97%).

Odnos vezivanja etopozida je u direktnoj korelaciji sa nivoom albumina u serumu kod pacijenata sa karcinomom i zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.4). Nevezana frakcija etopozida je u značajnoj korelaciji sa bilirubinom kod pacijenata sa karcinomom.

Biotransformacija

Metabolit hidroksi kiseline [4'-dimetil-epipodofilna kiselina-9-(4,6-O-etiliden-β-D-glukopiranozid)], nastao otvaranjem laktonskog prstena, nađen je u urinu odraslih i dece. Takođe je prisutan u humanoj plazmi, verovatno kao trans izomer. Glukuronid i/ili sulfatni konjugati etopozida se takođe izlučuju u humanom urinu. Osim toga, O-demetilacija dimetoksifenolnog prstena odvija se posredstvom CYP450 3A4 izoenzima kako bi se stvorio odgovarajući katehol.

Eliminacija

Nakon intravenske primene, dispozicija etopozida najbolje je opisana kao proces koji se odvija u dve faze, sa poluvremenom distribucije od oko 1,5 sata i terminalnim poluvremenom eliminacije u rasponu

od 4 do 11 sati. Vrednosti ukupnog telesnog klirensa kreću se u rasponu od 33 do 48 mL/min ili od 16 do 36 mL/min/m² i kao i terminalno poluvreme eliminacije, ne zavise od doze u rasponu od 100 do 600 mg/m². Nakon intravenske primene ¹⁴C-etopozida (100 do 124 mg/m²), prosečna radioaktivnost nađena u urinu iznosila je 56% (45% doze se izlučilo u obliku etopozida), a radioaktivnost nađena u fecesu iznosila je 44% primenjene doze nakon 120 sati.

Linearnost/nelinearnost

Vrednosti ukupnog telesnog klirensa i terminalnog poluvremena eliminacije ne zavise od doze u rasponu od 100 do 600 mg/m². U tom rasponu doza, površina ispod krive koncentracija u plazmi/vreme (PIK) i vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) povećavaju se linearno sa dozom.

Oštećenje funkcije bubrega

Pokazalo se da pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega koji primaju etopozid imaju smanjeni ukupni telesni klirens, povećani PIK i veći volumen distribucije u stanju ravnoteže (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod odraslih onkoloških pacijenata sa poremećajem funkcije jetre, ukupni telesni klirens etopozida nije smanjen.

Starija populacija

Iako su zabeležene manje razlike farmakokinetičkih parametara između pacijenata ≤65 godina i >65 godina, one se ne smatraju klinički značajnim.

Pedijatrijska populacija

Kod dece se otprilike 55% doze izluči u urinu u obliku etopozida za 24 sata. Srednji bubrežni klirens etopozida je 7 do 10 mL/min/m² ili oko 35% ukupnog telesnog klirensa u rasponu doze od 80 do 600 mg/m². Etopozid se, stoga, eliminiše kako putem bubrega tako i nebubrežnim procesima, tj. metabolizmom i bilijarnom ekskrecijom. Nije poznato kako bolest bubrega utiče na klirens etopozida iz plazme kod dece. Kod dece su povećane vrednosti ALT udružene sa smanjenim ukupnim telesnim klirensom etopozida. Prethodna upotreba cisplatina takođe može da izazove smanjeni ukupni telesni klirens etopozida kod dece.

Obrnuti odnos između koncentracija albumina u plazmi i bubrežnog klirensa etopozida utvrđen je kod dece.

Pol

Iako su zabeležene manje razlike farmakokinetičkih parametara među polovima, one se ne smatraju klinički značajnim.

Interakcije sa drugim lekovima

U studiji o dejstvu drugih terapijskih agenasa na *in vitro* vezivanje ¹⁴C etopozida za proteine u humanom serumu, samo su fenilbutazon, natrijum-salicilat i acetilsalicilna kiselina istisnuli etopozid vezan za proteine pri koncentracijama koje se generalno postižu *in vivo* (videti odeljak 4.5).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Hronična toksičnost

Kod pacova i miševa zabeležena je anemija, leukopenija i trombocitopenija, dok su psi imali blago

reverzibilno pogoršanje funkcije jetre i bubrega. Bezbednosna margina do najveće humane terapijske doze bila je 0,05. Istorijski gledano, vrste korišćene u pretkliničkim ispitivanjima bile su osetljivije na citotoksična sredstva u poređenju sa ljudima. Atrofija testisa, zastoje spermatogeneze i usporen rast prijavljeni su kod pacova i miševa.

Mutagenost

Etopozid je mutagen u ćelijama sisara.

Reproduktivna toksičnost

U studijama na životinjama, etopozid je bio udružen sa embriotoksičnošću i teratogenošću koje su bile povezane sa dozom.

Karcinogeni potencijal

S obzirom na mehanizam dejstva, etopozid treba smatrati potencijalno karcinogenim za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzilalkohol
Etanol 96%
Limunska kiselina, bezvodna
Makrogol 300
Polisorbat 80

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Prijavljena su oštećenja plastičnih sredstava od akrilnih ili ABS polimera kada se koriste sa nerazblaženim etopozidom, koncentratom za rastvor za infuziju. Ovaj efekat nije prijavljen kod etopozida nakon razblaživanja koncentrata za rastvor za infuziju prema preporukama tj. prema uputstvu za razblaživanje.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora koncentracije 0,2 mg/mL sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida je potvrđena za 7 dana kada se čuva u frižideru (2-8 °C) ili na sobnoj temperaturi.

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora koncentracije 0,2 mg/mL sa 5% rastvorom glukoze je potvrđena za 14 dana da se čuva u frižideru (2-8 °C) ili na sobnoj temperaturi.

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora koncentracije 0,3 mg/mL sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze je potvrđena za 7 dana kada se čuva u frižideru (2-8 °C) ili na sobnoj temperaturi.

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora koncentracije 0,4 mg/mL sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze je potvrđena za 24 sata kada se čuva u frižideru (2-8 °C) ili na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorenu bočicu čuvati na temperaturi do 25 °C.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je smeđa staklena (tip I) bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju, zatvorena halobutil gumenim čepom i aluminijumskom kapičom sa plastičnim poklopcem plave boje. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

Rukovati u skladu sa smernicama za rukovanje citostaticima. Koncentrat za rastvor za infuziju se ne sme primenjivati nerazblažen.

Etopozid se ne sme razblaživati u puferovanim rastvorima sa pH >8, zbog verovatnog stvaranja precipitata. Koncentrat za rastvor za infuziju se sme razblaživati samo sa 0,9% rastvorom NaCl ili 5% rastvorom glukoze. Koncentracija etopozida u rekonstitusanom rastvoru za infuziju ne sme da bude veća od 0,4 mg/mL zbog rizika od precipitacije.

Kao i kod drugih potencijalno citotoksičnih supstanci, potreban je oprez prilikom rukovanja sa etopozidom (rukavice, maska, odeva). Izbegavati kontakt sa kožom i sluzokožom.

Ako etopozid dođe u kontakt sa kožom, isprati vodom. Koristiti samo bistar rastvor bez čestica.

Trudnice ne smeju rukovati citotoksičnim lekovima.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04443-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.12.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2019.