

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Etopozid Accord 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 20 mg etopozida.

Ena 5-ml viala vsebuje 100 mg etopozida.

Ena 10-ml viala vsebuje 200 mg etopozida.

Ena 12,5-ml viala vsebuje 250 mg etopozida.

Ena 20-ml viala vsebuje 400 mg etopozida.

Ena 25-ml viala vsebuje 500 mg etopozida.

Ena 50-ml viala vsebuje 1000 mg etopozida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

benzilni alkohol: 30 mg/ml

etanol, brezvodni: 240,64 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo je bistra, brezbarvna do svetlorumena raztopina, v kateri skoraj ni delcev.

pH: 3,0 – 4,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak mod

Zdravilo Etopozid Accord je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za prvo linijo zdravljenja rekurentnega in refraktarnega raka mod pri odraslih.

Drobnocelični pljučni rak

Zdravilo Etopozid Accord je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih.

Hodgkinov limfom

Zdravilo Etopozid Accord je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje Hodgkinovega limfoma pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Ne-Hodgkinov limfom

Zdravilo Etopozid Accord je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Akutna mieloblastna levkemija

Zdravilo Etopozid Accord je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje akutne mieloblastne levkemije pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

Gestacijska trofoblastna neoplazija

Zdravilo Etopozid Accord je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za prvo in drugo linijo zdravljenja gestacijske trofoblastne neoplazije z visokim tveganjem.

Rak jajčnikov

Zdravilo Etopozid Accord je, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje neepitelijskega raka jajčnikov pri odraslih.

Zdravilo Etopozid Accord je indicirano za zdravljenje na platino odpornega/refraktarnega epitelijskega raka jajčnikov pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Etopozid Accord lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb (glejte poglavje 4.4).

Odrasla populacija

Priporočeni odmerek etopozida je pri odraslih bolnikih 50 do 100 mg/m²/dan 1. do 5. dan ali 100 do 120 mg/m² 1., 3. in 5. dan na vsake 3 do 4 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, odobrenimi za uporabo pri zdravljeni bolezni. Odmerjanje zdravila je treba prilagoditi glede na možne mielosupresivne učinke drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombiniranem zdravljenju, ali glede na učinke predhodne radioterapije ali kemoterapije (glejte poglavje 4.4), ki so morda zmanjšali zalogo kostnega mozga. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod 500/mm³ več kot 5 dni. Poleg tega je treba odmerek prilagoditi, če se pojavijo zvišana telesna temperatura, okužbe ali če je število trombocitov nižje od 25.000 celic/mm³ razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi same bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če se pojavijo neželeni učinki 3. ali 4. stopnje toksičnosti ali če je ledvični očistek nižji od 50 ml/min. Če je očistek kreatinina 15 do 50 ml/min, je priporočljivo zmanjšanje odmerka za 25 %.

Previdnostni ukrepi pri dajanju: kot z drugimi potencialno toksičnimi snovmi, je pri rokovanju z etopozidom in ravnanju z njim potrebna previdnost. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavitvijo etopozidu. Priporoča se uporaba rokavic. Pri stiku zdravila Etopozid Accord s kožo ali sluznico, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico pa izprati z vodo (glejte poglavje 6.6).

Pediatrična populacija

To zdravilo vsebuje benzilni alkohol. Za opozorila in previdnostne ukrepe, ki jih je treba upoštevati pred pričetkom cikla zdravljenja, glejte poglavje 4.4.

Hodgkinov limfom; ne-Hodgkinov limfom; akutna mieloblastna levkemija

Zdravilo Etopozid Accord so pri pediatričnih bolnikih uporabljali v razponu od 75 do 150 mg/m²/dan 2 do 5 dni v kombinaciji z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe. Za ustrezen režim zdravljenja je treba upoštevati trenutne lokalne smernice zdravljenja.

Rak jajčnikov; drobnocelični pljučni rak; gestacijska trofoblastna neoplazija; rak mod

Varnost in učinkovitost zdravila Etopozid Accord pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejša populacija

Pri starejših bolnikih (starost > 65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno, razen zmanjšanja na osnovi delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba začetni odmerek prilagoditi na podlagi izmerjenega očistka kreatinina.

Izmerjeni očistek kreatinina	Odmerek etopozida
> 50 ml/min	100 % odmerka
15–50 ml/min	75 % odmerka

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 15 ml/min, ki prejemajo dializo, bo verjetno potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka, saj je pri teh bolnikih očistek etopozida dodatno zmanjšan (glejte poglavje 4.4). Nadaljnje odmerjanje pri zmerni in hudi ledvični okvari mora temeljiti na tem, kako bolnik zdravilo prenaša, in na kliničnem učinku. Ker se etopozid in njegovi presnovki ne dializirajo, ga je mogoče dajati pred hemodializo in po njej (glejte poglavje 4.9).

Način uporabe

Etopozid se daje v počasni intravenski infuziji (običajno v obdobju od 30 do 60 minut) (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba cepiva proti rumeni mrzlici ali drugih živih cepiv je pri imunosupresiranih bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Etopozid se sme dajati le pod nadzorom usposobljenega zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Zdravnik mora pred uporabo zdravila Etopozid Accord ovrednotiti potrebo in koristnost zdravljenja glede na tveganje za neželene učinke. Večina neželenih učinkov je reverzibilnih, če jih odkrijemo dovolj zgodaj. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba odmerek zmanjšati ali prekiniti zdravljenje in po zdravnikovi presoji uvesti korektivne ukrepe. Ponovno zdravljenje z zdravilom Etopozid Accord uvedemo previdno in po presoji bolnikove potrebe po nadaljnjem zdravljenju, pri tem pa skrbno pazimo, da se neželeni učinki ne bi ponovili.

Mielosupresija

Supresija kostnega mozga, ki omejuje nadaljnje odmerjanje, je najpomembnejši neželeni učinek zdravljenja z etopozidom. Po dajanju etopozida so poročali o smrti zaradi mielosupresije. Bolnike je treba skrbno in pogosto spremljati glede znakov mielosupresije med in po zdravljenju z etopozidom. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom etopozida je treba izmeriti naslednje hematološke parametre: število trombocitov, hemoglobin, število levkocitov in diferencialno krvno sliko. Če je bolnik pred pričetkom zdravljenja z etopozidom prejemal radioterapijo ali kemoterapijo, je potreben ustrezen časovni

zamik terapije, ki omogoči okrevanje kostnega mozga. Etopozida se ne sme dajati bolnikom s številom nevtrofilcev pod 1.500 celic/mm^3 ali s številom trombocitov pod $100.000 \text{ celic/mm}^3$, razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi maligne bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod 500 celic/mm^3 več kot 5 dni ali se pojavita tudi zvišana telesna temperatura ali okužba, če je število trombocitov pod $25.000 \text{ celic/mm}^3$, če se pojavi kateri od neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje toksičnosti ali če je ledvični očistek nižji od 50 ml/min .

Pojavi se lahko huda mielosupresija s posledično okužbo ali krvavitvijo.

Pred pričetkom zdravljenja z etopozidom je treba obvladati bakterijske okužbe.

Sekundarna levkemija

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapevtiki, in pri katerih je režim zdravljenja vključeval tudi etopozid, so opisali pojav akutne levkemije, ki se je pojavila z ali brez mielodisplastičnega sindroma.

Kumulativno tveganje ali dejavniki nagnjenosti za razvoj sekundarne levkemije niso znani. Namigi, da na to vplivata režim odmerjanja in kumulativni odmerki etopozida, niso bili dokazani.

V nekaterih primerih s sekundarno levkemijo pri bolnikih, ki so prejeli epipodofilotoksine, so opazili nenormalnost kromosoma 11q23. To nenormalnost so opazili tudi pri bolnikih, pri katerih se je razvija sekundarna levkemija po zdravljenju s kemoterapevtskimi režimi, ki niso vsebovali epipodofilotoksine, in pri novem pojavu levkemije. Kaže, da je druga značilnost, povezana s sekundarno levkemijo pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli epipodofilotoksine, kratko obdobje latentnosti, s povprečno mediano časa do razvoja levkemije približno 32 mesecev.

Preobčutljivost

Zdravnik mora pri zdravljenju z etopozidom biti pozoren na možnost anafilaktične reakcije, ki se kaže kot mrzlica, zvišana telesna temperatura, tahikardija, bronhospazem, dispneja in hipotenzija, in se lahko konča s smrtjo. Zdravljenje je simptomatsko. Zdravljenje z etopozidom je treba takoj ukiniti, po presoji zdravnika pa uporabiti zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroide, antihistaminike in plazemske ekspanderje.

Hipotenzija

Etopozid se sme dajati le v počasni intravenski infuziji (običajno v obdobju od 30 do 60 minut), saj so poročali o hipotenziji kot možnem neželenem učinku hitrega intravenskega injiciranja.

Reakcija na mestu injiciranja

Med dajanjem etopozida se lahko pojavijo reakcije na mestu infundiranja. Zaradi možnosti ekstrapozicije je treba med dajanjem zdravila mesto infundiranja natančno spremljati za morebitnimi znaki infiltracije.

Nizke vrednosti serumskih albuminov

Nizke vrednosti serumskih albuminov so povezane s povečano izpostavljenostjo etopozidu. Bolniki z nizkimi vrednostmi serumskih albuminov so posebej dovzetni za neželene učinke etopozida.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z zmerno ($\text{CrCl} = 15\text{--}50 \text{ ml/min}$) ali hudo ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) okvaro ledvic, ki prejemajo hemodializo, je treba etopozid dajati v zmanjšanem odmerku (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic je treba izmeriti hematološke parametre in glede na hematološko toksičnost in klinični učinek razmisliti o prilagoditvah odmerka v nadaljnjih ciklih.

Akutna odpoved ledvic

Večinoma pri otrocih so poročali o reverzibilni akutni odpovedi ledvic, ko so za presaditev krvotvornih matičnih celic uporabili visoke odmerke (2220 mg/m² ali 60 mg/kg) zdravila Etopozid Accord in obsevanje celotnega telesa. Delovanje ledvic je treba oceniti pred in po dajanju zdravila Etopozid Accord do popolne okrevanja delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8).

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba redno nadzorovati delovanje jeter, saj obstaja tveganje za kopičenje.

Sindrom tumorske lize

Po uporabi etopozida z drugimi kemoterapevtiki so poročali o sindromu tumorske lize (v nekaterih primerih s smrtnim izidom). Potrebno je natančno spremljanje bolnikov za zaznavo zgodnjih znakov sindroma tumorske lize, še posebej pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so na zdravljenje občutljivi obsežni tumorji in ledvična odpoved. Razmisliti je treba tudi o ustreznih preventivnih ukrepih pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za tovrsten zaplet zdravljenja.

Mutageni potencial

Glede na možno mutageno delovanje etopozida morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem. Bolnikom, ki želijo po prenehanju zdravljenja spočeti otroka, se priporoča genetsko svetovanje. Ker lahko etopozid zmanjša plodnost pri moških, je treba razmisliti o shranjevanju sperme za namene kasnejšega očetovstva (glejte poglavje 4.6).

Zdravnik mora vedeti, da ima zdravilo naslednje sestavine:

Etanol

Zdravilo Etopozid Accord vsebuje 30,5 % alkohola (etanola), kar ustreza 240,64 mg etanola na mililiter koncentrata, tj. do 1,2 mg etanola na 5-mililitrsko vialo, kar ustreza 30 ml piva ali 12,55 ml vina in do 3 mg etanola na 12,5-mililitrsko vialo, kar ustreza 75 ml piva ali 31,4 ml vina.

Med drugim obstaja tveganje za jetrne bolnike, alkoholike, epileptike, bolnike z organskimi možganskimi boleznimi, nosečnice, ženske, ki dojijo, in otroke. Učinki zdravila se lahko zmanjšajo ali povečajo.

Benzilni alkohol

Zdravilo Etopozid Accord vsebuje benzilni alkohol. Benzilni alkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Benzilni alkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom sopenja«) pri majhnih otrocih.

Ne sme se dajati novorojenčkom (do 4. tedna starosti).

Pri majhnih otrocih (do 3. leta starosti) se ne sme uporabljati dlje kot en teden.

Pri nosečih bolnicah, bolnicah, ki dojijo, ali če ima bolnik bolezen jeter ali ledvic, je potrebna previdnost. Velike količine benzilnega alkohola se lahko namreč v telesu nakopičijo in povzročajo stranske učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

Polisorbat 80

Zdravilo Etopozid Accord vsebuje polisorbat 80. Pri novorojenčkih so z dajanjem vitamina E, ki vsebuje polisorbat 80, v obliki injekcije, povezani življenjsko nevarni sindrom jeter, holestaza in odpoved ledvic, slabšanje delovanja pljuč, trombocitopenija in ascites.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko etopozida

Veliki odmerki ciklosporina, ki plazemske koncentracije povečajo nad 2000 ng/ml, in sočasno dajanje etopozida so povzročili 80-% povečanje izpostavljenosti etopozidu (AUC) in

zmanjšanje celotnega telesnega očistka etopozida za 38 % v primerjavi z dajanjem samo etopozida.

Sočasno zdravljenje s cisplatinom je povezano z zmanjšanim skupnim telesnim očistkom etopozida.

Sočasno zdravljenje s fenitoinom ali fenobarbitalom je povezano z večjim očistkom etopozida in zmanjšano učinkovitostjo. Tudi druga antiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, so lahko povezana s povečanim očistkom etopozida in zmanjšano učinkovitostjo.

Vezava na beljakovine v plazmi *in vitro* je 97 %. Fenilbutazon, natrijev salicilat in acetilsalicilna kislina lahko izpodrinejo etopozid pri vezavi na beljakovine v plazmi.

Učinek etopozida na farmakokinetiko drugih zdravil

Sočasno dajanje antiepileptikov in zdravila Etopozid Accord lahko zaradi farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdravili vodi v zmanjšan nadzor nad konvulzijami.

Sočasno dajanje varfarina in etopozida lahko povzroči višje internacionalno normalizirano razmerje (INR). Priporoča se skrbno spremljanje INR.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Pri cepljenju s cepivom proti rumeni mrzlici obstaja povečano tveganje za razvoj s cepljenjem povezane sistemske bolezni, ki je lahko smrtna. Cepljenje z živimi cepivi je kontraindicirano pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3).

Pri predhodni ali sočasni uporabi drugih zdravil s podobnim mielosupresivnim delovanjem kot etopozid, lahko pričakujemo aditiven ali sinergističen učinek (glejte poglavje 4.4). V predkliničnih študijah o navzkrižni rezistenci med antraciklini in etopozidom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem z etopozidom morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo za preprečitev zanositve. Dokazano je, da je etopozid teratogen pri miših in podganah (glejte poglavje 5.3). Glede na možno mutageno delovanje etopozida morajo tako ženske kot moški uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem (glejte poglavje 4.4). Bolnikom, ki želijo spočeti otroka po prenehanju zdravljenja, se priporoča genetsko svetovanje.

Nosečnost

Podatkov o uporabi etopozida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Etopozid lahko škoduje plodu, če ga dajemo nosečnici. Zdravila Etopozid Accord se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z etopozidom. Ženskam v rodni dobi je treba odsvetovati zanositev. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Če se to zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med uporabo tega zdravila zanosi, ji je treba pojasniti možna tveganja za plod.

Dojenje

Etopozid se izloča v materino mleko.

Obstaja možnost resnih neželenih učinkov, ki jih zdravilo Etopozid Accord lahko povzroči pri dojenem otroku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Etopozid Accord, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater (glejte poglavje 4.3).

Benzilni alkohol se verjetno izloča v materino mleko, zato ga lahko otrok peroralno zaužije.

Plodnost

Ker lahko etopozid zmanjša plodnost pri moških, je treba razmisliti o shranjevanju sperme za namene kasnejšega očetovstva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Etopozid lahko povzroči neželene učinke, ki vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, npr. utrujenost, somnolenca, navzea, bruhanje, kortikalna slepota, preobčutljivostne reakcije s hipotenzijo. Bolniki, pri katerih se pojavijo tovrstni neželeni učinki, ne smejo voziti in upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Supresija kostnega mozga, ki omejuje nadaljnje odmerjanje, je najpomembnejši toksični učinek, povezan z zdravljenjem z etopozidom. V kliničnih študijah, kjer so dajali etopozid v monoterapiji v skupnem odmerku $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli resnosti levkopenija (91 %), nevtropenija (88 %), anemija (72 %), trombocitopenija (23 %), astenija (39 %), navzea in/ali bruhanje (37 %), alopecija (33 %) in mrzlica in/ali vročina (24 %).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah z etopozidom in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Kategorije pogostnosti **so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$ neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (v skladu z izrazi MedDRA)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	pogosti	okužba
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	pogosti	akutna levkemija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	zelo pogosti	anemija, levkopenija, mielosupresija*, nevtropenija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	pogosti	anafilaktične reakcije**
	neznana	angioedem, bronhospazem
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neznana	sindrom tumorske lize

<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti	omotica
	občasni	periferna nevropatija
	redki	prehodna kortikalna slepota, nevrotoksičnost (<i>npr.</i> somnolenca in utrujenost), optični nevritis, konvulzije***
<i>Srčne bolezni</i>	pogosti	aritmija, miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti	hipertenzija, prehodna sistolična hipotenzija po hitri intravenski uporabi
	občasni	krvavitev
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	redki	intersticijski pnevmonitis, pljučna fibroza
	neznana	bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	zelo pogosti	abdominalna bolečina, anoreksija, zaprtje, navzea in bruhanje
	pogosti	diareja, mukozitis (vključno s stomatitisom in ezofagitisom)
	redki	disgevizija, disfagija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zelo pogosti	zvečana vrednost alanine-aminotransferaze, zvečana vrednost alkalne fosfataze, zvečana vrednost aspartate-aminotransferaze, zvečana vrednost bilirubina, hepatotoksičnost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	zelo pogosti	alopecija, pigmentacija
	pogosti	pruritus, izpuščaj, urtikarija
	redki	dermatitis po obsevanju, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Bolezni sečil</i>	neznana	akutna odpoved ledvic
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	neznana	neplodnost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti	astenija, splošno slabo počutje
	pogosti	ekstravazacija****, flebitis
	redki	pireksija

*Poročali so o mielosupresiji s smrtnim izidom.
**Reakcije anafilaktičnega tipa so lahko smrtne.
***Konvulzije so občasno povezane z alergijskimi reakcijami.
****Med zapleti, opisanimi v zvezi z ekstravazacijo med obdobjem trženja zdravila, so lokalni toksični učinki na mehko tkivo, otekanje, bolečine, cellulitis in nekroza, vključno z nekrozo kože.

Opis izbranih neželenih učinkov

V spodnjih odstavkih navedene incidence neželenih učinkov, prikazane kot povprečni odstotek, izvirajo iz študij, v katerih so etopozid uporabljali kot monoterapijo.

Hematološka toksičnost

Po uporabi etopozida so poročali o mielosupresiji (glejte poglavje 4.4) s smrtnim izidom. Mielosupresija najpogosteje omejuje odmerek. Kostni mozeg običajno okreva do 20. dne, o kumulativni toksičnosti pa niso poročali.

Najnižje stopnje granulocitov in trombocitov se običajno pojavijo 10–14 dni po apliciranju etopozida, kar je odvisno od načina apliciranja in sheme zdravljenja. Najnižje točke se običajno pri intravenskem apliciranju pojavijo prej kot pri peroralni uporabi.

Levkopenijo so opazili pri 91 %, hudo levkopenijo (manj kot 1.000 celic/mm³) pa pri 17 % bolnikov, zdravljenih z etopozidom. Trombocitopenijo so opazili pri 23 %, hudo trombocitopenijo (manj kot 50.000 trombocitov/mm³) pa pri 9 % bolnikov, zdravljenih z etopozidom. Pri bolnikih z nevtropenijo, zdravljenih z etopozidom, so bila pogosta tudi poročila o zvišani telesni temperaturi in okužbi. Poročali so o krvavitvah.

Prebavna toksičnost

Glavna neželena učinka etopozida na prebavila sta navzea in bruhanje. Navzea in bruhanje se običajno lahko nadzirata z antiemetiki.

Alopecija

Pri do 66 % bolnikov, zdravljenih z etopozidom, so opazili reverzibilno alopecijo, ki je včasih napredovala do popolne plešavosti.

Hipotenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z etopozidom, so po hitrem intravenskem apliciranju opazili prehodno hipotenzijo, ki ni bila povezana s toksičnostjo za srce ali elektrokardiografskimi spremembami. Hipotenzija se običajno odzove na prekinitvev infundiranja etopozida in/ali drugo podporno zdravljenje, kot je ustrezno. Ponovno infundiranje naj poteka počasneje. Zapoznele hipotenzije niso opazili.

Hipertenzija

V kliničnih študijah z injiciranjem etopozida so poročali o epizodah hipertenzije. Če se pri bolnikih po injiciranju etopozida pojavi klinično pomembna hipertenzija, je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

Preobčutljivost

Poročali so, da se med intravenskim apliciranjem etopozida ali po tem pojavijo anafilaktične reakcije. Vloga koncentracije ali hitrosti infundiranja pri nastanku anafilaktičnih reakcij ni bila ugotovljena. Krvni tlak se običajno normalizira v nekaj urah po prenehanju infundiranja. Z začetnim odmerkom etopozida se lahko pojavijo anafilaktične reakcije.

O anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.4), ki se kažejo z mrzlico, tahikardijo, bronhospazmom, dispnejo, diaforezo, pireksijo, pruritusom, hipertenzijo in hipotenzijo, sinkopo, navzeo in bruhanjem, so poročali pri 3 % (7 od 245 bolnikov, zdravljenih z etopozidom v 7 kliničnih študijah) bolnikov, zdravljenih z etopozidom. O vročinskih oblivih so

poročali pri 2 % bolnikov, o kožnih izpuščajih pa pri 3 % bolnikov. Ti neželeni učinki so se običajno takoj odzvali na prekinitvev infundiranja in na dajanje zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroidov, antihistaminikov ali plazemskih ekspanderjev.

Z uporabo etopozida so poročali o akutnih smrtnih reakcijah, povezanih z bronhospazmom. Poročali so tudi o apneji s spontano ponovno vzpostavitvijo dihanja po prekinitvi infundiranja.

Akutna odpoved ledvic

V obdobju trženja so poročali o reverzibilni akutni odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.4).

Presnovni zapleti

Z uporabo etopozida so poročali o sindromu tumorske lize (včasih smrtne) v povezavi z drugimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da sta varnostna profila pediatričnih bolnikov in odraslih enaka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje,

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Skupni odmerki 2,4–3,5 g/m² etopozida aplicirani intravensko v 3-dnevnem obdobju so povzročili mukozitis in mielotoksičnost. Pri bolnikih, ki so prejeli višje odmerke od priporočenih, so poročali o metabolični acidozi in hudi jetni toksičnosti. Specifičnega antidota ni na voljo. Zdravljenje naj bo zato simptomatsko in podporno, bolnike pa natančno opazujte. Etopozid in njegovi presnovki se ne dializirajo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Citostatiki, rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine, derivati podofilotoksina

oznaka ATC: L01CB01

Mehanizem delovanja

Kaže, da je glavni učinek etopozida v pozni fazi S in zgodnji fazi G₂ celičnega cikla pri celicah sesalcev. Opazna sta dva od odmerka odvisna odziva: pri velikih koncentracijah (10 µg/ml ali več) je mogoče opaziti lizo celic, ki vstopajo v mitozo; pri nizkih koncentracijah (0,3 do 10 µg/ml) pride do inhibicije vstopa celice v profazo. Ne vpliva na mikrotubularno strukturo.

Ključno delovanje etopozida na makromolekule je povzročanje zlomov vijačnice DNA z interakcijo z DNA-topoizomerazo II ali s formiranjem prostih radikalov. Dokazali so, da etopozid na piščančjih fibroblastih povzroča zaustavljanje delitve v metafazi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je od 18 do 29 litrov. Etopozid slabo prehaja v cerebrospinalno tekočino. *In vitro* se etopozid močno (97 %) veže na humane plazemske beljakovine. Obseg vezave etopozida je direktno povezan z nivojem serumskih albuminov pri rakavih bolnikih in zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4). Nevezan delež etopozida pri rakavih bolnikih korelira z bilirubinom.

Po intravenskem infundiranju so vrednosti C_{max} in AUC kazale izrazito intra- in interindividualno variabilnost.

Biotransformacija

V urinu odraslih in otrok najdemo hidroksikislinski presnovek [4'-dimetil-epipodofilna kislina-9-(4,6,0-etiliden- β -D-glukopiranozid)], ki nastane z odprtjem laktonskega obroča. Nahaja se tudi v plazmi, verjetno v obliki trans izomera. Z urinom se izločajo tudi glukuronidi in/ali sulfatni konjugati etopozida. Poleg tega z O-dimetilacijo dimetoksifenolnega obroča prek izoencima CYP450 3A4 nastane ustrezen katehol.

Izločanje

Po intravenskem dajanju se etopozid dvofazno razporedi po telesu; razpolovni čas porazdelitve je okoli 1,5 ure, končni razpolovni čas pa med 4 in 11 urami. Celotni telesni očistek etopozida sega od 33 do 48 ml/min ali 16–36 ml/min/m² in je, podobno kot končni razpolovni čas izločanja, neodvisen od odmerka v razponu 100–600 mg/m². Po intravenski aplikaciji ¹⁴C-etopozida (100 do 124 mg/m²) je bila srednja vrednost radioaktivnega odmerka v urinu 56 % (45 % odmerka je bilo izločenega kot etopozid) v 120 urah, v blatu pa 44 % v 120 urah.

Linearnost/nelinearnost

Celotni telesni očistek etopozida in končni razpolovni čas izločanja sta neodvisna od odmerka v razponu od 100 do 600 mg/m². Pri enakem odmernem intervalu površina pod koncentracijsko krivuljo v primerjavi s časovno krivuljo (AUC) in maksimalna plazemska koncentracija (C_{max}) linearno naraščata v odvisnosti od odmerka.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro se zmanjša celotni telesni očistek etopozida, povečata se AUC in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih z rakom in okvarjeno jetrno funkcijo celotni telesni očistek etopozida ni zmanjšan.

Starejša populacija

Čeprav so opazili manjše razlike v farmakokinetičnih parametrih med bolniki, starimi 65 let in manj, ter bolniki, starejšimi od 65 let, se te ne smatrajo za klinično pomembne.

Pediatrična populacija

Pri otrocih se približno 55 % odmerka izloči z urinom kot etopozid v 24 urah. Povprečni ledvični očistek etopozida je 7 do 10 ml/min/m² ali približno 35 % skupnega telesnega očistka v razponu odmerkov od 80 do 600 mg/m². Etopozid se poleg ledvičnih poti izloča tudi preko neledvičnih poti, to je s presnovo in preko žolča. Učinek ledvičnih obolenj na očistek etopozida

pri otrocih ni znan. Pri otrocih se celotni telesni očistek etopozida zmanjša pri zvišanih vrednostih SGPT. Pri predhodni uporabi cisplatina se celotni telesni očistek etopozida zmanjša. Pri otrocih je opaziti obratno sorazmeren (inverzni) odnos med plazemskimi albumini in ledvičnim očistkom etopozida.

Spol

Čeprav so opazili manjše razlike v farmakokinetičnih parametrih med spoloma, se te ne smatrajo za klinično pomembne.

Medsebojno delovanje zdravil

V preskušanju učinkov drugih učinkovin na *in vitro* vezavo ¹⁴C-etopozida na humane serumske beljakovine so le fenilbutazon, natrijev salicilat in acetilsalicilna kislina v koncentracijah, ki se običajno dosežejo *in vivo*, izpodrinili etopozid s humanih serumskih beljakovin (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Pri podganah in miših so opazili anemijo, levkopenijo in trombocitopenijo, pri psih pa blago, reverzibilno poslabšanje delovanja jeter in ledvic. V predkliničnih študijah so do teh ugotovitev prišli pri večkratniku odmerka (na osnovi odmerkov mg/m²) pri najvišjih koncentracijah brez opaznih neželenih učinkov, ki je bil približno $\geq 0,05$ -kratnik najvišjega kliničnega odmerka. Vrste iz predkliničnih raziskav so bile v preteklosti bolj občutljive na citotoksične učinkovine kot ljudje. Pri podganah in miših so poročali o atrofiji testisov, zavti spermatogenezi in upočasneni rasti.

Mutagenost

Etopozid ima mutagen učinek na sesalske celice.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah na živalih so etopozid povezovali z od odmerka odvisnima embriotoksičnostjo in teratogenostjo.

Kancerogeni potencial

Glede na mehanizem delovanja lahko sklepamo, da je etopozid potencialno kancerogen za človeka.

6.FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna citronska kislina
benzilni alkohol
polisorbat 80
makrogol 300
brezvodni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Etopozid Accord za apliciranje ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta

Po redčenju:

Kemična in fizična stabilnost raztopine, razredčene na koncentracijo 0,2 mg/ml in 0,4 mg/ml med uporabo je bila dokazana za raztopino natrijevega klorida (0,9-% m/v) in raztopino glukoze (5-% m/v) za obdobje do 96 ur oz. 48 ur pri temperaturi 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Za shranjevanje neporabljenega zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik. Razredčenega zdravila ne shranjujte v hladilniku (2–8 °C), saj lahko nastanejo oborine.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Koncentrat je napolnjen v brezbarvne 5-mililitrske, 10-mililitrske, 12,5-mililitrske, 20-mililitrske, 25-mililitrske ali 50-mililitrske steklene viale z gumijastim teflonskim zamaškom in aluminijasto zaporko s ploščico.

Velikosti pakiranja:

1 × 5 ml viala

1 × 10 ml viala

1 × 12,5 ml viala

1 × 20 ml viala

1 × 25 ml viala

1 × 50 ml viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri rokovanju z zdravili za zdravljenje raka in njihovem odstranjevanju je treba upoštevati ustrezne postopke.

Pri rokovanju s citostatiki je potrebna previdnost. Upoštevajte ukrepe za preprečevanje izpostavljenosti. Pri ravnanju in pripravi raztopin etopozida je potrebna previdnost, tako kot velja za vse potencialno toksične spojine. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavljenostjo etopozidu. Priporočljiva je uporaba rokavic. Če pride etopozid v stik s kožo ali sluznico, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico pa izprati z vodo.

Če v raztopini opazite oborino ali če vsebuje vidne delce, jo zavržite.

Pred uporabo je treba zdravilo Etopozid Accord razredčiti z raztopino natrijevega klorida (0,9-% m/v) ali raztopino glukoze (5-% m/v) do koncentracije 0,2 mg/ml (tj. 1-mililitrski koncentrat v 100 ml vehikla) do 0,4 mg/ml (tj. 2-mililitrski koncentrat v 100 ml vehikla). Koncentracija razredčene raztopine ne sme preseči 0,4 mg/ml zaradi tveganja oborin. Med pripravo in rekonstitucijo upoštevajte stroge aseptične tehnike.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
H/14/01905/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 06.10.2014
Datum zadnjega podaljśanja: 24.01.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 12. 2022