

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VEPESID 100 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 100 mg etopozida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 100-miligramska mehka kapsula vsebuje:

- 1,22 mg natrijevega etilparahidroksibenzoata (E215) in
- 0,61 mg natrijevega propilparahidroksibenzoata (E217).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Zdravilo Vepesid 100 mg mehke kapsule so neprozorne, podolgovate mehke želatinaste kapsule rožnate barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rekurentni ali refraktarni rak mod

Zdravilo VEPESID je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje rekurentnega ali refraktarnega raka mod pri odraslih.

Drobnocelični pljučni rak

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

Hodgkinov limfom

Zdravilo VEPESID je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za drugo linijo zdravljenja Hodgkinovega limfoma pri odraslih.

Ne-Hodgkinov limfom

Zdravilo VEPESID je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje ponovljenega ali refraktarnega ne-Hodgkinovega limfoma pri odraslih.

Akutna mieloblastna levkemija

Zdravilo VEPESID je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje ponovljene ali refraktarne akutne mieloblastne levkemije pri odraslih.

Rak jajčnikov

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s kapsulami zdravila VEPESID lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odmerek kapsul zdravila VEPESID je izračunan iz priporočenih intravenskih odmerkov ob upoštevanju podatkov o biološki uporabnosti kapsul zdravila VEPESID, ki je odvisna od odmerka. Peroralni odmerek 100 mg je primerljiv s 75 mg intravenskim odmerkom, peroralni odmerek 400 mg pa z 200 mg intravenskim odmerkom. Razlike v izpostavljenosti med bolniki (*tj.* med cikli) so pri peroralnem dajanju večje kot pri intravenskem dajanju (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Monoterapija

Običajni peroralni odmerek zdravila VEPESID je 100 do 200 mg/m²/dan, od 1. do 5. dne ali 200 mg/m²/dan, 1., 3. in 5. dan vsake 3. do 4 tedne. Dnevne odmerke, večje od 200 mg, je treba razdeliti in vzeti v dveh ločenih odmerkih.

Kombinirano zdravljenje

Običajni odmerek zdravila VEPESID za peroralno dajanje je 100 do 200 mg/m²/dan, od 1. do 5. dne ali 200 mg/m²/dan, 1., 3. in 5. dan 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 odmerke 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 %.

Alternativni režim odmerjanja

Alternativni režim odmerjanja kapsul zdravila VEPESID je 50 mg/m²/dan v obdobju 2 do 3 tedne. Cikel zdravljenja se ponovi po enotedenskem premoru ali po okrevanju zaradi mielosupresije.

Nevtropenija in trombocitopenija

Bolniki ne smejo pričeti z novim ciklom zdravljenja z zdravilom VEPESID, če je število nevtrofilcev pod 1.500 celic/mm^3 ali število trombocitov pod $100.000 \text{ celic/mm}^3$, razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi maligne bolezni.

Starejši

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila VEPESID 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.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba začetni odmerek prilagoditi glede na izmerjeno vrednost očistka kreatinina.

Izmerjeni očistek kreatinina

> 50 ml/min
15 do 50 ml/min

Odmerek etopozida

100 % običajnega odmerka
75 % običajnega odmerka

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 15 ml/min, ki prejemajo dializo, bo morda potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka, saj je pri teh bolnikih očistek etopozida dodatno zmanjšan. Naslednji odmerki pri zmerni in hudi okvari ledvic so odvisni od bolnikovega prenašanja etopozida in kliničnega učinka (glejte poglavje 4.4). Ker se etopozid in njegovi presnovki ne dializirajo, ga je mogoče dajati pred hemodializo in po njej (glejte poglavje 4.9).

Način uporabe

Kapsule je treba vzeti na prazen želodec.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici ali cepljenje z drugimi živimi cepivi je kontraindicirano pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.5).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z zdravilom VEPESID lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Zdravnik mora pred uporabo zdravila VEPESID 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 potrebno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje in po zdravnikovi presoji uvesti korektivne ukrepe. Ponovno zdravljenje z zdravilom VEPESID uvedemo previdno in po presoji bolnikove potrebe po nadaljnjem zdravljenju, pri tem pa skrbno pazimo, da se neželeni učinki ne bi ponovili.

Razlike pri bolnikih

Razpoložljivi podatki o učinkovitosti etopozida za različne indikacije v glavnem temeljijo na študijah, v katerih so etopozid uporabljali intravensko. Razlike v izpostavljenosti pri bolnikih (*tj.* med cikli) so pri peroralnem dajanju večje kot pri intravenskem dajanju. Koeficient variacije je približno 30 % po peroralnem dajanju v primerjavi z 10 % po intravenskem dajanju (razlike med bolniki so podobne po intravenskem ali peroralnem dajanju, *tj.* 30 do 40 %). Povečane razlike v izpostavljenosti pri bolnikih lahko povzročijo večje razlike v povezavi med odmerkom in odzivom, *tj.* povzročijo večje razlike v občutljivosti bolnikov na pojav z zdravljenjem povezane toksičnosti s cikla v cikel in morda pri nekaterih bolnikih vplivajo na celokupno učinkovitost zdravljenja. Zato je ključnega pomena, da zdravnik pretehta prednosti peroralnega dajanja in slabosti večjih razlik v izpostavljenosti pri bolnikih, do katerih prihaja po peroralnem dajanju. Če je cilj zdravljenja ozdravitev, je treba uporabiti intravensko obliko (glejte poglavje 5.2).

Mielosupresija

Mielosupresija, ki omejuje nadaljnje odmerjanje, je najpomembnejši neželeni učinek zdravila VEPESID. Po uporabi etopozida so poročali o smrti zaradi mielosupresije. Bolnike je treba skrbno in pogosto spremljati med in po zdravljenju z zdravilom VEPESID. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom zdravila VEPESID 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. Zdravila VEPESID ne smejo jemati bolniki s številom nevtrofilcev pod $1.500/\text{mm}^3$ ali s številom trombocitov pod $100.000/\text{mm}^3$, razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi maligne bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod $500\text{ celic}/\text{mm}^3$ več kot 5 dni ali se pojavita tudi zvišana telesna temperatura ali okužba, če je število trombocitov pod $25.000\text{ celic}/\text{mm}^3$, če se pojavi kateri od neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje toksičnosti ali če je ledvični očistek nižji od 50 ml/min.

Po uporabi se lahko pojavi huda mielosupresija, katere posledica so lahko okužbe ali krvavitve. Bakterijske okužbe morajo biti pod nadzorom pred pričetkom zdravljenja z zdravilom VEPESID.

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. Niti celotno tveganje niti predispozicijski dejavniki, ki vplivajo na pojav sekundarne levkemije, niso znani. Domneva se, da na nastanek sekundarne levkemije vplivata tako režim odmerjanja kot celotna količina prejetega etopozida, vendar pomen teh dveh dejavnikov ni bil jasno določen.

Pri nekaterih bolnikih s sekundarno levkemijo, ki so se zdravili z epipodofilotoksini, so opazili okvaro kromosoma 11q23. Enako okvaro so opazili tudi pri bolnikih s sekundarno levkemijo, ki so se zdravili s kemoterapevtskimi režimi zdravljenja, ki niso vključevali epipodofilotoksinov in pa pri bolnikih, ki so za levkemijo zboleli na novo. Še ena značilnost, povezana s sekundarno levkemijo pri bolnikih, ki so se zdravili z epipodofilotoksini, je kratka latentna doba s povprečnim časom do razvoja levkemije približno 32 mesecev.

Preobčutljivost

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

Nizke vrednostmi serumskih albuminov

Nizke vrednostmi 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 ($\text{CrCl} = 15$ do 50 ml/min) ali hudo ($\text{CrCl} < 15$ 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 razmisliti o prilagoditvah odmerka v nadaljnjih ciklih glede na hematološko toksičnost in klinični učinek.

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba redno nadzorovati delovanje jeter. Pri teh bolnikih namreč obstaja tveganje za kopičenje zdravila.

Sindrom tumorske lize

O sindromu tumorske lize (ki je bil včasih smrten) so poročali po uporabi zdravila VEPESID skupaj z drugimi kemoterapevtiki. 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 kontracepcijo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem. Bolnikom, ki želijo spočeti otroka po prenehanju zdravljenja, se priporoča genetsko svetovanje. Etopozid lahko zmanjša plodnost pri moških, zato je, zaradi možnosti kasnejšega očetovstva, priporočljiv odvzem in hramba sperme (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo VEPESID vsebuje natrijev etilparahidroksibenzoat in natrijev propilparahidroksibenzoat.

Kapsule zdravila VEPESID vsebujejo natrijev propilparahidroksibenzoat in natrijev etilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila VEPESID pri pediatričnih bolnikih nista bili sistematično preučevani.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko etopozida

Sočasno dajanje visokih odmerkov ciklosporina, ki povzroči plazemske koncentracije nad 2.000 ng/ml, in peroralnega etopozida poveča izpostavljenost etopozidu za 80 % (AUC) in zmanjša celotni telesni očistek etopozida za 38 % v primerjavi z dajanjem samega etopozida.

Sočasno zdravljenje s cisplatinom zmanjša celoten telesni očistek etopozida.

Sočasno zdravljenje s fenitoinom je povezano s povečanim očistkom etopozida in z njegovo

zmanjšano učinkovitostjo. Tudi druga protiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, so lahko povezana s povečanim očistkom zdravila VEPESID in z njegovo zmanjšano učinkovitostjo.

In vitro vezava etopozida na plazemske beljakovine je 97 %. Fenilbutazon, natrijev salicilat in acetilsalicilna kislina lahko izpodrineta etopozid, vezan na plazemske beljakovine.

Učinek etopozida na farmakokinetiko drugih zdravil

Sočasno dajanje antiepileptikov in zdravila VEPESID lahko vodi v zmanjšan nadzor nad konvulzijami zaradi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med zdravili.

Sočasno zdravljenje z varfarinom lahko povzroči povečane vrednosti INR (internacionalno normalizirano razmerje). Priporoča se skrbno spremljanje vrednosti INR.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Pri cepljenju s cepivom proti rumeni mrzlici obstaja povečano tveganje za razvoj sistemske bolezni, povezane s cepljenjem, 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 so poročali 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 kontracepcijo 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 etopozid 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 VEPESID se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z etopozidom. Bolnicam v rodni dobi je treba med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem odsvetovati nosečnost. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem, jo je treba opozoriti na možne škodljive učinke za plod.

Dojenje

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

Plodnost

Etopozid lahko zmanjša plodnost pri moških, zato je, zaradi možnosti kasnejšega očetovstva, priporočljiv odvzem in hramba sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji z zdravilom Vepesid 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

Mielosupresija, ki omejuje nadaljnje odmerjanje, je najpomembnejši toksični učinek zdravila VEPESID. V kliničnih študijah, kjer so bolnikom dajali zdravilo VEPESID v monoterapiji bodisi peroralno ali z injiciranjem, so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli resnosti levkopenija (60 do 91 %), trombocitopenija (22 do 41 %), navzea in/ali bruhanje (31 do 43 %) in alopecija (8 do 66 %).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (v skladu z izrazi MedDRA)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	neznana	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>	redki	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, nevtoksičnost (<i>npr.</i> somnolenca in utrujenost), optični nevritis, konvulzije**
<i>Srčne bolezni</i>	pogosti	aritmija, miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti	hipertenzija
	neznana	krvavitev
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	redki	intersticijski pnevmonitis, pljučna fibroza
<i>Bolezni prebavil</i>	zelo pogosti	Abdominalna bolečina, anoreksija, zaprtje, navzea in bruhanje
	pogosti	diareja, mukozitis (vključno s stomatitisom in ezofagitisom)

	redki	disgevzija, disfagija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zelo pogosti	hepatotoksičnost
	neznana	zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišan bilirubin
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	zelo pogosti	alopecija, pigmentacija
	pogosti	pruritus, izpuščaj, urtikarija
	redki	dermatitis po obsevanju, Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	neznana	neplodnost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti	astenija, splošno slabo počutje
	redki	pireksija
* Poročali so o mielosupresiji s smrtnim izidom.		
**Konvulzije so občasno povezane z alergijskimi reakcijami.		

Opis izbranih neželenih učinkov

V nadaljevanju je pogostnost neželenih učinkov navedena kot srednja vrednost v odstotkih, izhaja pa iz študij, v katerih je bilo zdravilo VEPESID uporabljeno kot monoterapija.

Hematotoksičnost

Po uporabi etopozida so poročali o smrti zaradi mielosupresije (glejte poglavje 4.4). Mielosupresija je neželeni učinek, ki najpogosteje omejuje nadaljnje odmerjanje. Kostni mozeg si navadno opomore do 20. dne, o kumulativni toksičnosti pa niso poročali. Najnižje vrednosti granulocitov in trombocitov se navadno pojavijo približno 10 - 14 dni po prejetju etopozida in so odvisne od načina dajanja in sheme zdravljenja. Najnižje vrednosti se običajno pojavijo prej v primeru intravenske kot v primeru peroralne uporabe. Levkopenijo so opazili pri 60 do 91 % in hudo levkopenijo (pod 1.000 celic/mm³) pri 3 do 17 % bolnikov, trombocitopenijo pa pri 22 do 41 % bolnikov in hudo trombocitopenijo (manj kot 50.000 celic/mm³) pri 1 do 20 % bolnikov, ki so se zdravili z etopozidom. Pri bolnikih z nevtropenijo, ki so se zdravili z etopozidom, so zelo pogosto poročali o zvišani telesni temperaturi in okužbah.

Gastrointestinalna toksičnost

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

Alopecija

O reverzibilni alopeciji, ki je včasih napredovala do popolne plešavosti, so poročali pri do 66 % bolnikov, ki so se zdravili z etopozidom.

Hipertenzija

V kliničnih študijah, ki so vključevale etopozid, so poročali o epizodah visokega krvnega tlaka. Če se pri bolnikih, ki prejemajo etopozid, pojavi klinično pomembno zvišanje krvnega tlaka je potrebno uvesti ustrezno zdravljenje.

Preobčutljivost

Anafilaktične reakcije, ki se kažejo z mrzlico, zvišano telesno temperaturo, tahikardijo, bronhospazmom, dispnejo in hipotenzijo in so lahko smrtne, se lahko pojavijo ob začetnem odmerku etopozida. Pri zdravljenju z etopozidom so poročali tudi o akutnih reakcijah z bronhospazmom, ki so

se končale s smrtjo. Ob uporabi etopozida se lahko pojavijo tudi sinkopa, edem obraza, otekanje obraza, edem jezika in otekanje jezika.

Metabolični zapleti

O sindromu tumorske lize (ki je bil včasih smrten) so poročali po uporabi etopozida skupaj z drugimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila VEPESID pri pediatričnih bolnikih nista bili sistematično preučevani.

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:

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

Celokupni odmerki od 2,4 g/m² do 3,5 g/m² dani intravensko v treh dneh so povzročili hud mukozitis in mielotoksičnost. Pri bolnikih, ki so prejeli etopozid intravensko in v odmerkih, ki so bili višji od priporočenih, so opazili metabolično acidozo in hudo hepatotoksičnost. Podobne toksičnosti je mogoče pričakovati ob uporabi peroralne oblike zdravila. Specifičnega antidota ni na voljo. Zdravljenje je simptomatsko in podporno, bolnika je potrebno skrbno spremljati. 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

Glavni učinek etopozida je njegovo delovanje na pozno S in zgodnjo G₂ fazo delitve celice pri celicah sesalcev. Kaže dvojno od odmerka odvisno delovanje: pri višjih koncentracijah (10 µg/ml ali več) pride do lize celic, ki vstopajo v mitozo. Pri nižjih koncentracijah (0,3 do 10 µg/ml) pa pride do inhibicije vstopa celic v profazo. Ne vpliva na mikrotubularno strukturo. Ključno delovanje etopozida na makromolekule je povzročanje zlomov DNA vijačnice 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

Absorpcija

Tako po intravenski kot po peroralni uporabi je opaziti izrazito variabilnost C_{max} in AUC tako pri posamezniku kot med posameznimi bolniki. Peroralna biološka uporabnost variira, vendar je povprečna 76 % za 100 mg peroralni odmerek in 48 % za 400 mg peroralni odmerek.

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je od 18 do 29 litrov, ali od 7 do 17 l/m². 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 korelira pri rakavih bolnikih z bilirubinom.

Biotransformacija

V urinu odraslih in otrok najdemo hidrosikislinski presnovek [4'-dimetil-epipodofilna kislina-9-(4,6-O-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 CYP450 3A4 izoencima nastane ustrezen katehol. Ni dokazov, da bi pri etopozidu prišlo do učinka prvega prehoda. Ni povezave med absolutno peroralno biološko uporabnostjo kapsul z etopozidom in ne-ledvičnim očiščkom. Prav tako ni dokazov o razlikah v presnovi in izločanju etopozida po peroralni uporabi kapsul in intravenski uporabi.

Izločanje

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

Linearnost/nelinearnost

Celotni telesni očišček etopozida in končni razpolovni čas izločanja sta neodvisna od odmerka v razponu od 100 do 600 mg/m². Pri enakem odmernem intervalu pa površina pod koncentracijsko 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 očišček etopozida, poveča se AUC in zveča volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih z rakom in okvarjeno jetrno funkcijo celotni telesni očišček 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 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 torej poleg ledvičnih in neledvičnih poti izloča tudi 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 in tudi po predhodni uporabi cisplatin. Pri predhodni uporabi cisplatin pri otrocih 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 navadno 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 študij so bile v preteklosti bolj občutljive na citotoksične učinkovine kot ljudje. Pri podganah in miših so poročali o atrofiji testisov, zavrti spermatogenezi in upočasnjeni 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 karcinogen za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

brezvodna citronska kislina (E330)
makrogol 400 (E1521)
85-odstotni glicerol (E422)
prečiščena voda

Ovojnica kapsule

85-odstotni glicerol (E422)
želatina (E441)
natrijev etilparahidroksibenzoat (E215)
natrijev propilparahidroksibenzoat (E217)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pakiranje po 10 mehkih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevati je treba navodila za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Pri rokovanju s citotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost. Da bi se tveganje za izpostavljenost kar najbolj zmanjšalo, morate pri rokovanju s citotoksičnimi zdravili vedno uporabljati rokavice za enkratno uporabo in si po rokovanju z zdravilom umiti roke z milom in vodo. Če pride etopozid v stik s kožo, sluznico ali očmi, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico ali oči pa izprati z vodo.

Ne odpirajte pretisnega omota, v katerem opazite puščanje kapsule.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01630/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.07.2019

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke - www.jazmp.si.