

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Etopozid Kabi 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg etopozida.

Ena 5 ml viala vsebuje 100 mg etopozida.

Ena 10 ml viala vsebuje 200 mg etopozida.

Ena 25 ml viala vsebuje 500 mg etopozida.

Ena 50 ml viala vsebuje 1000 mg etopozida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml vsebuje 30 mg benzilalkohola.

En ml vsebuje 241,4 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, svetlo rumena do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak mod

Etopozid je v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki indiciran kot zdravljenje prve izbire ponavljajočega ali odpornega raka mod pri odraslih.

Drobnocelični pljučni rak

Etopozid je v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki indiciran za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih.

Hodgkinov limfom

Etopozid je v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki indiciran za zdravljenje Hodgkinovega limfoma pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

Ne-Hodgkinov limfom

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

Akutna mieloična levkemija

Etopozid je v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki indiciran za zdravljenje akutne mieloične levkemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

Gestacijska trofoblastna neoplazija

Etopozid je v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki indiciran kot zdravljenje prve in druge izbire gestacijske trofoblastne neoplazije z visokim tveganjem pri odraslih.

Rak jajčnikov

Etopozid je v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki indiciran za zdravljenje neepitelijskega raka jajčnikov pri odraslih.

Etopozid je indiciran za zdravljenje na platino odpornega/refraktarnega epitelijskega raka jajčnikov pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasla populacija

Priporočeni odmerki etopozida pri odraslih je 50 do 100 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) prvih 5 dni ali 100 do 120 mg/m² 1., 3. in 5. dan vsake 3 do 4 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, ki so indicirana za bolezen, ki jo zdravimo. Odmerjanje je treba prilagoditi tako, da se upoštevajo mielosupresivni učinki drugih zdravil v kombinaciji oziroma učinki predhodnega obsevanja ali kemoterapije (glejte poglavje 4.4), ki bi lahko poslabšali rezervo kostnega mozga. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev manjše od 500 celic/mm³ več kot 5 dni. Odmerek je potrebno prilagoditi tudi, če se pojavi povišana telesna temperatura, okužba ali v primeru da je število trombocitov manjše od 25.000 celic/mm³, ki ga ni povzročila bolezen. Nadaljnje odmerke je treba prilagoditi, če se pojavijo toksični učinki 3. ali 4. stopnje ali če je ledvični očistek kreatinina manjši od 50 ml/min. Če se očistek kreatinina zmanjša na 15 do 50 ml/min, je priporočeno zmanjšanje odmerka za 25 %.

Previdnostni ukrepi pri dajanju: Pri ravnanju z raztopino etopozida in njeni pripravi 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 raztopina etopozida v stik s kožo ali sluznico, je treba kožo temeljito umiti z milom in vodo, sluznico pa sprati z vodo (glejte poglavje 6.6).

Starejša populacija

Pri starejših bolnikih (starih > 65 let) odmerkov ni treba prilagajati razen glede na delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Hodkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, akutna mieloidna levkemija

Etopozid je bil pri pediatričnih bolnikih uporabljen v odmerkih od 75 do 150 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) 2 do 5 dni v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili. Režim zdravljenja je treba izbrati v skladu z lokalnimi standardi zdravljenja.

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

Varnost in učinkovitost uporabe etopozida pri otrocih, mlajših od 18 let, 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, glede na izmerjeni očistek kreatinina, razmisliti o naslednji prilagoditvi začetnega odmerka.

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 in na dializi 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 okvari ledvic mora temeljiti na bolnikovem prenašanju in na

kliničnem učinku (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

Etopozid je treba dati v počasni intravenski infuziji (ki običajno traja 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)

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z etopozidom lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo antineoplastičnih zdravil. Če zdravnik razmišlja o uporabi etopozida v kemoterapiji, mora vselej oceniti potrebo po tem zdravilu in njegovo korist v primerjavi s tveganji za pojav neželenih učinkov. Večina takšnih neželenih učinkov je reverzibilna, če so odkriti zgodaj. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba odmerek zdravila zmanjšati ali zdravljenje prekiniti in uvesti ustrezne korektivne ukrepe po klinični presoji zdravnika. Ponovno zdravljenje z etopozidom je treba uvesti previdno in pri tem upoštevati potrebo po nadaljnjem zdravljenju s tem zdravilom ter skrbno paziti na morebiten ponoven pojav toksičnih učinkov.

Mielosupresija

Mielosupresija, ki omeji odmerek, je najpomembnejši toksični učinek, povezan z zdravljenjem z etopozidom. Po uporabi etopozida je bila opisana mielosupresija s smrtnim izidom. Bolnike, zdravljene z etopozidom, je treba med zdravljenjem in po njem skrbno in pogosto kontrolirati glede mielosupresije. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom etopozida je treba preveriti naslednje hematološke parametre: število trombocitov, hemoglobin, število levkocitov in diferencialno krvno sliko. Če je bila pred začetkom zdravljenja z etopozidom uporabljena radioterapija ali kemoterapija, je potreben ustrezen presledek, da si kostni mozeg opomore. Etopozida ne smejo dobiti bolniki, ki imajo število nevtrofilcev manjše od 1.500 celic/mm^3 ali število trombocitov manjše od $100.000 \text{ celic/mm}^3$, razen če je to posledica maligne bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev manjše od 500 celic/mm^3 več kot 5 dni, ali ga spremlja povišana telesna temperatura ali okužba; prilagoditi ga je treba tudi, če se število trombocitov zmanjša pod $25.000 \text{ celic/mm}^3$, če se pojavijo kakšni toksični učinki 3. ali 4. stopnje, ali če je ledvični očistek manj kot 50 ml/min.

Pojavi se lahko huda mielosupresija s posledično okužbo ali krvavitvami. Bakterijske okužbe je treba obvladati pred zdravljenjem z etopozidom.

Sekundarna levkemija

Pri bolnikih, zdravljenih s shemami kemoterapije, ki so vsebovale etopozid, je opisan nastanek akutne levkemije, z mielodisplastičnim sindromom ali brez njega. Kumulativno tveganje in predispozicijski dejavniki, povezani z nastankom sekundarne levkemije, niso znani. Domnevno imata vlogo tako shema uporabe kot kumulativni odmerki etopozida, vendar niso jasno opredeljeni.

V nekaterih primerih sekundarne levkemije pri bolnikih, ki so prejeli epipodofilotoksine, so opazili nepravilnost kromosoma 11q23. To nepravilnost so ugotovili tudi pri bolnikih s sekundarno levkemijo po zdravljenju s shemami kemoterapije, ki niso vključevale epipodofilotoksinov, in pri novonastali levkemiji. Druga značilnost sekundarne levkemije pri bolnikih, ki so prejeli epipodofilotoksine, je kratko obdobje latence: povprečni mediani čas do pojava levkemije je bil približno 32 mesecev.

Preobčutljivost

Zdravniki se morajo zavedati možnosti anafilaktične reakcije na etopozid, ki se pokaže z mrzlico, povišano telesno temperaturo, tahikardijo, bronhospazmom, dispnejo in hipotenzijo in je lahko smrtna. Zdravljenje je simptomatsko. Infundiranje etopozida je treba nemudoma prekiniti in po zdravnikovi presoji uporabiti zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroide, antihistaminike ali plazemske ekspanderje.

Hipotenzija

Etopozid se sme dajati le v počasni intravenski infuziji (ki običajno traja 30 do 60 minut), saj so pri hitrem intravenskem injiciranju poročali o pojavu hipotenzije kot neželenem učinku.

Reakcije na mestu infundiranja

Med dajanjem etopozida se lahko pojavijo reakcije na mestu infundiranja. Zaradi možnosti ekstravazacije je treba mesto infundiranja med dajanjem zdravila natančno opazovati glede infiltracije.

Nizke vrednosti serumskih albuminov

Nizke vrednosti serumskih albuminov so povezane s povečano izpostavljenostjo etopozidu. Pri bolnikih z nizkimi vrednostmi serumskih albuminov obstaja večje tveganje za pojav toksičnih učinkov, povezanih z zdravljenjem z etopozidom.

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je treba redno preverjati delovanje jeter, saj obstaja pri teh bolnikih tveganje za kopičenje zdravila.

Sindrom tumorske lize

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

Mutageni potencial

Glede na mutageni potencial etopozida morajo tako bolniki kot bolnice med zdravljenjem in še 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Če želi oseba po koncu zdravljenja imeti otroka, je priporočljivo genetsko svetovanje. Etopozid lahko zmanjša plodnost moškega, zato pride za poznejše očetovstvo v poštev shranitev semena (glejte poglavje 4.6).

Pomožna(e) snov(i), o katerih mora biti zdravnik obveščen:

Etanol

To zdravilo vsebuje 241,4 mg alkohola (etanola) v 1 ml, kar ustreza 24,14 % m/v. Količina v 10,38 ml zdravila ustreza 62,64 ml piva oziroma 25,06 ml vina.

Škodljivo za osebe, ki trpijo zaradi alkoholizma.

To je treba upoštevati pri nosečnicah in doječih ženskah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z boleznijo jeter ali z epilepsijo.

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 1 uro, bodo učinki etanola verjetno manj izraziti.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 30 mg benzilalkohola v 1 ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Velike odmerke zdravila je treba uporabljati previdno in le, če so nujni, še zlasti pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, saj pri teh bolnikih obstaja tveganje za kopičenje zdravila in toksičnost (metabolična acidoza).

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi učinki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom lovljenja sape«). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana.

Polisorbat 80

Injekcije etopozida vsebujejo polisorbat 80. Pri nedonošenčkih je bil po uporabi zdravila z vitaminom E v obliki injekcij, ki je vseboval polisorbat 80, opisan smrtno nevaren sindrom z odpovedjo jeter in ledvic, pljučnim poslabšanjem, trombocitopenijo in ascitesom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko etopozida

Veliki odmerki ciklosporina v plazemski koncentraciji nad 2000 ng/ml, so med sočasno uporabo s peroralnim etopozidom povečali izpostavljenost etopozidu (AUC) za 80 %, njegov celotni telesni očistek pa so zmanjšali za 38 % v primerjavi s samim etopozidom.

Sočasno zdravljenje s cisplatinom je povezano z zmanjšanjem celotnega telesnega očistka 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 etopozida in z njegovo zmanjšano učinkovitostjo.

Pri uporabi etopozida z zdravili, ki lahko zmanjšajo njegovo učinkovitost, je potrebna previdnost.

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

Učinek etopozida na farmakokinetiko drugih zdravil

Sočasno dajanje antiepileptikov in etopozida lahko vodi do zmanjšane nadzora nad konvulzijami zaradi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med zdravili.

Sočasno dajanje varfarina in etopozida lahko povzroči porast internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Priporočljivo je natančno kontroliranje INR.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

V povezavi z uporabo cepiva proti rumeni mrzlici obstaja večje tveganje za sistemsko vakcinalno bolezen s smrtnim izidom. Živa cepiva so pri imunosupresiranih bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

V primeru predhodne ali sočasne uporabe drugih zdravil s podobnim mielosupresivnim delovanjem, kot ga ima etopozid, je mogoče pričakovati aditivne ali sinergistične učinke (glejte poglavje 4.4).

V predkliničnih poskusih so poročali o navzkrižni odpornosti 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 mutageni potencial etopozida morajo tako bolniki kot bolnice med

zdravljenjem in še 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.4). Če oseba po koncu zdravljenja želi imeti otroka, je priporočljivo genetsko svetovanje.

Nosečnost

Podatkov o uporabi etopozida opri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na splošno lahko etopozid škoduje plodu, če ga dajemo nosečnicam. Etopozida se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z etopozidom. Bolnicam v rodni dobi je treba med zdravljenjem odsvetovati nosečnost. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev po koncu zdravljenja. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo je treba opozoriti na možne škodljive učinke za plod.

Dojenje

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

Benzilalkohol se verjetno izloča v materino mleko in ga lahko dojenček peroralno zaužije.

Plodnost

Etopozid lahko zmanjša plodnost moškega, zato pride za poznejše očetovstvo v poštev shranitev semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu etopozida na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Etopozid lahko povzroči neželene učinke, ki vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, na primer utrujenost, somnolenca, slabost, bruhanje, kortikalna slepota, preobčutljivostne reakcije s hipotenzijo. Bolnikom, pri katerih se pojavijo takšni neželeni učinki, je treba svetovati naj ne vozijo ali upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Mielosupresija, ki omeji odmere, je najpomembnejši toksični učinek, povezan z zdravljenjem z etopozidom. V kliničnih študijah, kjer so bolnikom dajali etopozid v monoterapiji v skupnem odmerku $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, so bili najpogostejši neželeni učinki vseh resnosti levkopenija (91 %), nevtropenija (88 %), anemija (72 %), trombocitopenija (23 %), astenija (39 %), slabost in/ali bruhanje (37 %), alopecija (33 %) in mrzlica in/ali povišana telesna temperatura (24 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V kliničnih študijah z etopozidom in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Neželeni učinki so prikazani po organskem sistemu in pogostosti, ki je razvrščena po naslednjih kategorijah: 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 (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (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	mielosupresija*, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija, anemija

<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	konvulzije***, optični nevritis, prehodna kortikalna slepota, nevrotoksični učinki (npr. zaspanost, utrujenost)
<i>Srčne bolezni</i>	Pogosti	miokardni infarkt, aritmija
<i>Žilne bolezni</i>	Pogosti	prehodna sistolična hipotenzija po hitri intravenski uporabi, hipertenzija
	Občasni	krvavitev
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Redki	pljučna fibroza, intersticijski pnevmonitis
	Neznana	bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	Zelo pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtost, navzea in bruhanje, anoreksija
	Pogosti	mukozitis (vključno s stomatitisom in ezofagitisom), diareja
	Redki	disfagija, disgevizija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Zelo pogosti	hepatotoksičnost, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost alkalne fosfataze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost bilirubina
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Zelo pogosti	alopecija, pigmentacija
	Pogosti	izpuščaj, urtikarija, srbenje
	Redki	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, dermatitis zaradi pomnjenja obsevanja (radiation recall)
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Neznana	neploidnost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Zelo pogosti	astenija, splošno slabo počutje
	Pogosti	ekstravazacija****, flebitis
	Redki	pireksija
<p>*Opisana je bila mielosupresija s smrtnim izidom. **Anafilaktične reakcije so lahko smrtne. ***Konvulzije so občasno povezane z alergijskimi reakcijami. ****Med zapleti, opisani v zvezi z ekstravazacijo med obdobjem trženja zdravila, so lokalni toksični učinki na mehko tkivo, oteklost, bolečine, celulitis in nekroza, vključno z nekrozo kože.</p>		

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Hematološki toksični učinki

Po uporabi etopozida je bila opisana mielosupresija (glejte poglavje 4.4) s smrtnim izidom. Ob znakih mielosupresije je najpogosteje potrebno omejiti odmerik. Okrevanje kostnega mozga je po navadi popolno do 20. dneva in o kumulativni toksičnosti niso poročali.

Najmanjše število granulocitov in trombocitov se po navadi pojavi od 10 do 14 dni po uporabi etopozida, odvisno od poti uporabe in sheme zdravljenja. Po intravenski uporabi se najnižje vrednosti praviloma pojavijo prej kot po peroralni uporabi.

Pri zdravljenju z etopozidom so levkopenijo opažali pri 91 % in hudo levkopenijo (manj kot 1.000 celic/mm³) pri 17 %. Z etopozidom so trombocitopenijo opažali pri 23 % in hudo trombocitopenijo (manj kot 50.000 celic/mm³) pri 9 %. Pri bolnikih z nevtropenijo, zdravljenih z etopozidom, so bile zelo pogosto zabeležene tudi povišana telesna temperatura in okužbe.

Poročali so o krvavitvah.

Toksični učinki na prebavilih

Glavna toksična učinka etopozida na prebavilih sta bila navzea in bruhanje. Navzeo in bruhanje je po navadi mogoče obvladati z antiemetiki.

Alopecija

Reverzibilna alopecija, ki včasih napreduje do popolne plešavosti, se je pojavila pri do 44 % bolnikov, zdravljenih z etopozidom.

Hipotenzija

Po hitri intravenski uporabi etopozida so poročali o prehodni hipotenziji, ki ni bila povezana s kardiotsičnostjo ali elektrokardiografskimi spremembami. Hipotenzija se po navadi odzove na prenehanje infundiranja etopozida in/ali drugo podporno zdravljenje, kot je ustrezno. Ob ponovnem začetku dajanja infuzije mora biti infundiranje počasnejše.

Hipotenzije, ki bi se pojavila naknadno niso opazili.

Hipertenzija

V kliničnih študijah z etopozidom so poročali o pojavu hipertenzije. Če se bolnikom, ki prejemajo etopozid, pojavi klinično pomembna hipertenzija, je potrebno uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

Preobčutljivost

Med intravenskim dajanjem etopozida ali takoj po njem so bile opisane anafilaktične reakcije. Vloga koncentracije ali hitrosti infundiranja pri nastanku anafilaktičnih reakcij je negotova. Krvni tlak se po navadi normalizira v nekaj urah po prenehanju infuzije. Anafilaktične reakcije se lahko pojavijo med začetnim odmerkom etopozida.

Pri 3 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z etopozidom, so poročali o pojavu anafilaktičnih reakcij, ki se kažejo z mrzlico, tahikardijo, bronhospazmom, dispnejo, diaforezo, pireksijo, pruritustom, hipertenzijo ali hipotenzijo, sinkopo, slabostjo in bruhanjem. Pri 2 % bolnikov so poročali o zardevanju obraza, pri 3 % pa o kožnih izpuščajih. Te reakcije so se običajno takoj odzvale na prekinitve infundiranja in uvedbo zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroidov, antihistaminikov ali plazemskih ekspanderjev, ki se jih uporabi po potrebi.

Pri zdravljenju z etopozidom so poročali o akutnih reakcijah z bronhospazmom, ki so se končale s smrtjo. Poročali so tudi o apneji s spontanim ponovnim začetkom dihanja po prekinitvi infundiranja.

Presnovni zapleti

Po uporabi etopozida skupaj z drugimi kemoterapevtiki so poročali o sindromu tumorske lize (včasih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da je varnostni profil zdravila pri pediatrični populaciji podoben kot pri odraslih.

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

Skupni odmerki od 2,4 g/m² do 3,5 g/m², uporabljeni intravensko v treh dneh, so povzročili hud mukozitis in mielotoksičnost. Pri bolnikih, ki so prejeli intravenske odmerke etopozida, večje od priporočenih, so poročali o metabolični acidozi in o primerih resnih hepatotoksičnih učinkov. Podobne toksičnosti je mogoče pričakovati ob uporabi peroralne oblike zdravila. Specifičnega antidota ni. Zdravljenje mora zato biti simptomatsko in podporno, bolnike pa je treba natančno nadzorovati. 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. Opazili so dva odziva, odvisna od odmerka: pri visokih koncentracijah (10 µg/ml ali več) pride do lize celic, ki vstopajo v mitozo. Pri nizkih koncentracijah (0,3 do 10 µg/ml) pa pride do inhibicije vstopa celic v profazo. To ne vpliva na strukturo mikrotubulov. Zdi se, da prevladujoč makromolekularni učinek etopozida predstavlja prekinitev dvojne verige DNA v interakciji z DNA-topoizomerozo II ali z nastankom prostih radikalov. Dokazali so, da etopozid pri fibroblastih piščancev 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 vrednosti tako pri posamezniku kot med posameznimi bolniki.

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je od 18 litrov 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 značilno korelira z bilirubinom pri rakavih bolnikih.

Biotransformacija

V urinu odraslih in otrok najdemo hidroksi kislini 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 CYP450 3A4 izoencima nastane ustrezen katehol.

Izločanje

Po intravenski uporabi je odstranjevanje etopozida mogoče najbolje opisati kot dvofazen proces z razpolovnim časom porazdelitve približno 1,5 ure in končnim razpolovnim časom izločanja od 4 do 11 ur. Celotni telesni očistek etopozida je 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 uporabi ¹⁴C etopozida (100 do 124 mg/m²) je bila srednja vrednost radioaktivnega odmerka v urinu 56 % (45 % odmerka se je izločilo 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 plazemsko koncentracijsko krivuljo (AUC) in maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) linearno narašča v odvisnosti od odmerka.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro ki prejemajo etopozid se zmanjša celotni telesni očistek 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 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 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 izloča tako po ledvični in neledvični poti, t.j. s presnovo in preko žolča. Učinek ledvičnih obolenj na plazemski očistek etopozida pri otrocih ni znan. Pri otrocih se celotni telesni očistek etopozida zmanjša pri zvišanih vrednostih SGPT. Pri predhodni uporabi cisplatin pri otrocih se celotni telesni očistek etopozida prav tako 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

Študija o učinkih 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 ≥ 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 celice sesalcev.

Reproduktivna toksičnost

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

Karcinogeni potencial

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogol 300
polisorbat 80 (E433)
benzilalkohol (E1519)
etanol
brezvodna citronska kislina (E330)

6.2 Inkompatibilnosti

Opisano je, da so pripomočki iz akrilnih ali ABS polimerov razpokali, če so bili uporabljeni z nerazredčenim etopozidom. O tem učinku niso poročali, če je bil koncentrat etopozida za raztopino za infundiranje razredčen po navodilih.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem

2 leti.

Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine, razredčene do koncentracije 0,2 mg/ml ali 0,4 mg/ml, sta med uporabo dokazani do 24 ur pri temperaturi od 15 do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 12 ur pri temperaturi od 15 do 25 °C, razen če je redčenje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčenega zdravila ne shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C), ker to lahko povzroči nastanek oborine.

Raztopin, ki kažejo znake oborine, se ne sme uporabiti.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

5 ml, 10 ml, 30 ml in 50 ml viala iz stekla tipa I, zaprte z 20 mm zamaškom iz brombutilne gume in zapečateni z 20 mm snemno aluminjsko prekrivno zaporko (zelene, modre, rdeče in rumene barve po zaporedju navedenih velikosti).

Velikosti pakiranja: Etopozid je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo s 5 ml, 10 ml, 25 ml ali 50 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Etopozid je treba razredčiti neposredno pred uporabo, in sicer s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze v vodi ali z 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida do končne koncentracije od 0,2 mg/ml do 0,4 mg/ml. Pri višjih koncentracijah lahko pride do oborine.

Raztopin, ki kažejo znake oborine, se ne sme uporabiti.

Etopozida SE NE SME DAJATI V HITRI INTRAVESNKI INJEKCIJI.

Za informacije o odlaganju odpadkov in varnosti upoštevajte smernice za varno ravnanje z zdravili proti novotvorbam. Izogniti se je potrebno vsakemu stiku s tekočino. Postopek med pripravo in rekonstitucijo mora biti strogo aseptičen; zaščitni ukrepi morajo obsegati uporabo rokavic, maske, varnostnih očal in zaščitnih oblačil. Priporočljiva je uporaba nape z vertikalnim laminarnim pretokom zraka (LAF – laminar airflow).

Med dajanjem zdravila je potrebno nositi rokavice. Noseče članice osebja ne smejo imeti opravka s citotoksičnimi zdravili. Pri odstranjevanju odpadkov je potrebno upoštevati citotoksičnost te spojine.

Če pride etopozid v stik s kožo, sluznicami ali očmi, prizadeti predel takoj temeljito izperite z vodo. Za čiščenje kože lahko uporabite milo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/14/00593/001 (1 viala s 5 ml)
H/14/00593/002 (1 viala z 10 ml)
H/14/00593/003 (1 viala z 25 ml)
H/14/00593/004 (1 viala s 50 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.04.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 23.10.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 03. 2021