

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

EBEPOSID 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 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 20 ml viala vsebuje 400 mg etopozida.

Ena 50 ml viala vsebuje 1000 mg etopozida.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml vsebuje 20 mg benzilalkohola.

1 ml vsebuje 260,6 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, svetlorumena raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### **Rak mod**

Zdravilo EBEPOSID je v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki indicirano kot zdravljenje prve izbire ponavljajočega ali odpornega raka mod pri odraslih.

##### **Drobnocelični pljučni rak**

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

##### **Hodgkinov limfom**

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

##### **Ne-Hodgkinov limfom**

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

##### **Akutna mieloblastna levkemija**

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

##### **Gestacijska trofoblastna neoplazija**

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

**Rak jajčnikov**

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

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

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

**Odmerjanje****Odrasli**

Priporočeni odmerek zdravila EBEPOSID pri odraslih bolnikih je 50 do 100 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida), 1. do 5. dan ali 100 do 120 mg/m<sup>2</sup>, 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 rezervo kostnega mozga. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod 0,5 x 10<sup>9</sup>/l 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 x 10<sup>9</sup> celic/l 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: Pri ravnanju in pripravi raztopine zdravila EBEPOSID je potrebna previdnost, tako kot velja za vse potencialno toksične spojine. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavljenostjo zdravilu EBEPOSID. Priporočljiva je uporaba rokavic. Če pride raztopina zdravila EBEPOSID v stik s kožo ali sluznico, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico pa izprati z vodo (glejte poglavje 6.6).

**Starejša populacija**

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

**Pediatrična populacija****Hodgkinov limfom; ne-Hodgkinov limfom; akutna mieloblastna levkemija**

Zdravilo EBEPOSID so pri pediatričnih bolnikih uporabljali v razponu od 75 do 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida) 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 EBEPOSID 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, glede na izmerjeni očistek kreatinina, razmisliti o naslednji prilagoditvi začetnega odmerka.

<b>Izmerjeni očistek kreatinina</b>	<b>Odmerek etopozida</b>
> 50 ml/min	100 % odmerka
15-50 ml/min	75 % odmerka

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 15 ml/min, ki so na dializi, bo morda potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka, saj je pri teh bolnikih očistek etopozida dodatno zmanjšan (glejte poglavje 4.4). 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

Etopozid se daje v počasni intravenski infuziji (običajno v obdobju 30 do 60 minut) (glejte poglavje 4.4). Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **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 cepivi z živimi virusi je kontraindicirano pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.5).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravljenje z zdravilom EBEPOSID lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Zdravnik mora pred uporabo zdravila EBEPOSID ovrednotiti potrebo in koristnost zdravljenja glede na tveganje za neželene učinke. Večina neželenih učinkov je reverzibilnih, če jih odkrijemo dovolj zgodaj. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je potrebno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje in po zdravnikovi presoji uvesti korektivne ukrepe. Ponovno zdravljenje z zdravilom EBEPOSID uvedemo previdno in po presoji bolnikove potrebe po nadaljnjem zdravljenju, pri tem pa skrbno pazimo, da se neželeni učinki ne bi ponovili.

#### ***Mielosupresija***

Mielosupresija, ki omejuje nadaljnje odmerjanje, je najpomembnejši neželeni učinek zdravila EBEPOSID. Po dajanju etopozida so poročali o smrti zaradi mielosupresije. Bolnike je treba skrbno in pogosto spremljati glede znakov mielosupresije med in po zdravljenju z zdravilom EBEPOSID. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom zdravila EBEPOSID 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 EBEPOSID se ne sme dajati bolnikom s številom nevtrofilcev pod  $1,5 \times 10^9$  celic/l ali s številom trombocitov pod  $100 \times 10^9$  celic/l, razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi maligne bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod  $0,5 \times 10^9/l$  več kot 5 dni ali se pojavita tudi zvišana telesna temperatura ali okužba, če je število trombocitov pod  $25 \times 10^9$  celic/l, 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 EBEPOSID.

#### ***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 skupno 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 kemoterapevtiki, pri katerih v režimu zdravljenja 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 EBEPOSID, 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 EBEPOSID je treba takoj ukiniti, po presoji zdravnika pa uporabiti zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroide, antihistaminike in plazemske ekspanderje.

### ***Hipotenzija***

Zdravilo EBEPOSID 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 zdravila EBEPOSID se lahko pojavijo reakcije na mestu infundiranja. Zaradi možnosti za ekstravazacijo je treba mesto infundiranja med dajanjem zdravila natančno kontrolirati glede infiltracije.

### ***Nizke vrednosti serumskih albuminov***

Majhne koncentracije serumskih albuminov so povezane s povečano izpostavljenostjo etopozidu. Bolniki z majhnimi koncentracijami 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 so na hemodializi, 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 etopozida 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).

### ***Posebna opozorila o pomožnih snoveh***

Zdravilo EBEPOSID vsebuje 260,6 mg etanola v 1 ml. Pri odmerku etopozida  $120$  mg/m<sup>2</sup> in telesni površini  $1,6$  m<sup>2</sup> bi bolnik prejel 2,5 g etanola. To je treba upoštevati, če se z etopozidom zdravi bolnike, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola ali bolnike, ki prejemajo disulfiram.

Zdravilo EBEPOSID vsebuje pomožno snov polisorbitat 80. Pri nedonošenčkih se je pojavil življenje ogrožajoč sindrom odpovedi jeter in ledvic, poslabšanje pljučne funkcije, trombocitopenija in ascites v povezavi z zdravilom vitamina E v obliki injekcij, ki je vseboval polisorbitat 80.

Ker zdravilo EBEPOSID 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje tudi benzilalkohol, ga ne smete dajati nedonošenčkom in novorojenčkom. Lahko povzroči toksične reakcije in anafilaktoidne reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3 let starosti.

## **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 µg/l, 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 zdravila EBEPOSID 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 zdravila EBEPOSID lahko vodi do zmanjšane nadzora nad konvulzijami zaradi medsebojnega vpliva zdravil na farmakokinetiko medsebojnih delovanj med zdravili.

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

### ***Medsebojno delovanje na farmakodinamiko***

V povezavi z uporabo cepiva proti rumeni mrzlici obstaja večje tveganje za sistemsko vakcinalno bolezen s smrtnim izidom. Cepiva z živimi virusi 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 pri 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. Zdravila EBEPOSID 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 zdravilom EBEPOSID, 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 pri moških, zato je, zaradi možnosti kasnejšega očetovstva, priporočljivo odvzem in hramba sperme.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu zdravila EBEPOSID 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 je omejujoč dejavnik za velikost odmerka, je najpomembnejši toksični učinek, povezan z zdravljenjem z zdravilom EBEPOSID. 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 %).

##### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah z etopozidom in v obdobju trženja zdravil z etopozidom 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* ( $\geq 1/100$  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).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek (izrazi MedDRA)</b>
<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 hitriintravenski 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 alaninaminotransferaze, zvišana vrednost alkalne fosfataze, zvišana vrednost aspartataminotransferaze, zvišana vrednost bilirubina
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	zelo pogosti	alopecija, pigmentacija
	pogosti	izpuščaji, 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>*Poročali so o mielosupresiji 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, otekllost, 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 zdravilo EBEPOSID uporabljali kot monoterapijo.

#### **Hematološka toksičnost**

Po uporabi etopozida je bila opisana mielosupresija (glejte poglavje 4.4) s smrtnim izidom. Ob znakih mielosupresije je najpogosteje potrebno omejiti odmerek. 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  $1 \times 10^9$  celic/l) pri 17 %. Z etopozidom so trombocitopenijo opažali pri 23 % in hudo trombocitopenijo (manj kot  $50 \times 10^9$  celic/l) 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 prebavila***

Glavna toksična učinka etopozida na prebavila sta bila navzea in bruhanje. Navzeo in bruhanje je po navadi mogoče obvladovati 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 kardiotoksičnostjo 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, pruritusom, hipertenzijo ali hipotenzijo, sinkopo, navzeo in bruhanjem. Pri 2 % bolnikov so poročali o zardevanju obraza, pri 3 % pa o kožnih izpuščajih. Te reakcije so se običajno takoj odzvale na prekinitev 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.

### ***Metabolični 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/m<sup>2</sup> do 3,5 g/m<sup>2</sup>, 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 (zaviralci mitoze); 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 velikih koncentracijah (10 mg/l ali več) pride do lize celic, ki vstopajo v mitozo. Pri majhnih koncentracijah (0,3 do 10 mg/l) 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<sub>max</sub> 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 kislinski 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/m<sup>2</sup> in je, podobno kot končni razpolovni čas izločanja, neodvisen od odmerka v razponu od 100 do 600 mg/m<sup>2</sup>. Po intravenski uporabi <sup>14</sup>C etopozida (100 do 124 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>. Pri enakem odmernem intervalu površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (AUC) in maksimalno plazemsko koncentracijo (C<sub>max</sub>) 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/m<sup>2</sup> ali približno 35 % skupnega telesnega očistka v razponu odmerkov od 80 do 600 mg/m<sup>2</sup>. 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 cisplatina 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 <sup>14</sup>C 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**

#### ***Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih***

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/m<sup>2</sup>) pri največjih 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.

### ***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**

benzilalkohol  
etanol  
citronska kislina  
makrogol 300  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila EBEPOSID ne smete redčiti z raztopinami s pH > 8 zaradi nevarnosti tvorjenja oborine.

Zdravilo EBEPOSID lahko razredčite samo z izotonično 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali izotonično 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze. Koncentracija etopozida v razredčeni raztopini ne sme biti večja od 0,4 mg/ml zaradi možnosti obarjanja.

Nerazredčena raztopina ne sme priti v stik s pripomočki (brizge, infuzijski seti) iz trde plastike, narejene iz akrila ali polimerov (akrilonitrila, butadiene in stirena), ker lahko ti počijo in puščajo. To se ne dogaja z razredčeno raztopino.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **Shranjujte nedosegljivo otrokom!**

Kemična in fizikalna stabilnost po odprtju vial je bila dokumentirana za 24 ur. Z mikrobiološkega stališča je najbolje proizvod uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj, je za izbiro razmer shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam. Shranjevati ga ni dovoljeno dlje od 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Rumenorjava viala iz stekla tipa I, ki ustreza Ph.Eur., z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko. Viala so pakirane z zaščitnim plastičnim ovojem (Onco-Safe ali krčljiv ovoj) ali so brez njega ter vložene v škatlo. Zaščitni ovoj nima stika z zdravilom in zagotavlja dodatno zaščito pri

transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Velikosti pakiranja:

- škatla z eno vialo po 100 mg/5 ml
- škatla z eno vialo po 200 mg/10 ml
- škatla z eno vialo po 400 mg/20 ml
- škatla z eno vialo po 1000 mg/50 ml

## 6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Z zdravilom ravnajte v skladu s smernicami za ravnanje s citostatiki.

Koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme uporabiti nerazredčen.

Etopozid se lahko razredči samo z izotonično raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali izotonično raztopino 50 mg/ml (5 %) glukoze. Koncentracija etopozida v razredčeni raztopini ne sme biti večja od 0,4 mg/ml zaradi možnosti obarjanja. Zdravilo se injicira strogo v žilo. Mesto aplikacije je treba skrbno nadzorovati. Ob sumu, da gre za ekstrapozacijo, je treba aplikacijo takoj prekiniti.

Tabela razredčitev:

Topilo	Koncentracija etopozida mg/ml	Stopnja razredčitve zdravilo Ebeposid/topilo	Uporaba v urah
9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida	0,4 mg/ml	1:50 (5 ml + 250 ml)	24 h
	0,2 mg/ml	1:100 (5 ml + 500 ml)	24 h
50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze	0,4 mg/ml	1:50 (5 ml + 250 ml)	24 h
	0,2 mg/ml	1:100 (5 ml + 500 ml)	24 h

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ebewe Pharma Ges m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
4866 Unterach, Avstrija

## 8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00521/001-008

## 9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 5. 2006  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. 4. 2013

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 8. 2022