

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eposin 20 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg etopozida (100 mg/5 ml, 500 mg/25 ml).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 243 mg brezvodnega etanola (1,2 g/5 ml oziroma 6,1 g/25 ml).

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg benzilalkohola (150 mg/5 ml oziroma 750 mg/25 ml).

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 80 mg polisorbata 80 (400 mg/5 ml oziroma 2 g/25 ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra rumena viskozna raztopina, brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak mod

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

Drobnocelični pljučni rak

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

Hodgkinov limfom

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

Ne-Hodgkinov limfom

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

Akutna mieloblastna levkemija

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

Gestacijska trofoblastna neoplazija

Zdravilo Eposin je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za prvo in drugo linijo zdravljenja visokotvegane gestacijske trofoblastne neoplazije.

Rak jajčnikov

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

Zdravilo Eposin je indicirano 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).

Odrasli

Priporočeni odmerek etopozida pri odraslih bolnikih je od 50 do 100 mg/m²/dan, 1. do 5. dan ali od 100 do 120 mg/m², 1., 3. in 5. dan na vsake 3 do 4 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, odobrenimi za uporabo pri zdravljeni bolezni. Odmerjanje zdravila je treba prilagoditi glede na možne mielosupresivne učinke drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombiniranem zdravljenju, ali glede na učinke predhodne radioterapije ali kemoterapije (glejte poglavje 4.4), ki so morda zmanjšali zalogo kostnega mozga. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod 500 celic/mm³ več kot 5 dni. Poleg tega je treba odmerek prilagoditi, če se pojavijo zvišana telesna temperatura, okužbe ali če je število trombocitov nižje od 25.000 celic/mm³, razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi same bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če se pojavijo neželeni učinki 3. ali 4. stopnje toksičnosti ali če je ledvični očistek kreatinina 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 etopozida je potrebna previdnost, tako kot velja za vse potencialno toksične spojine. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavljenostjo etopozidu. Priporočljiva je uporaba rokavic. Če pride raztopina etopozida v stik s kožo ali sluznico, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico pa izprati z vodo (glejte poglavje 6.6).

Starejši

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**

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

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

Varnost in učinkovitost etopozida 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.

To zdravilo vsebuje benzilalkohol. Za opozorila in previdnostne ukrepe pred začetkom zdravljenja glejte poglavje 4.4.

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Eposin ne smete uporabljati pri novorojenčkih in nedonošenčkih, ker kot pomožno snov vsebuje benzilalkohol (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z etopozidom lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Zdravnik mora pred uporabo etopozida 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 ustrezne korektivne ukrepe. Ponovno zdravljenje z etopozidom 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 etopozida. Po dajanju etopozida so poročali o smrti zaradi mielosupresije. Bolnike je treba skrbno in pogosto spremljati glede znakov mielosupresije med in po zdravljenju z etopozidom. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom etopozida je treba izmeriti naslednje hematološke parametre: število trombocitov, hemoglobin, število levkocitov in diferencialno krvno sliko. Če je bolnik pred pričetkom zdravljenja z etopozidom prejemal radioterapijo ali kemoterapijo, je potreben ustrezen časovni razmik terapije, ki omogoči okrevanje kostnega mozga. Etopozida se ne sme dajati bolnikom s številom nevtrofilcev pod 1.500 celic/mm³ ali s številom trombocitov pod 100.000 celic/mm³, razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi maligne bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod 500 celic/mm³ več kot 5 dni ali se pojavi tudi zvišana telesna temperatura ali okužba, če je število trombocitov pod 25.000 celic/mm³, 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 etopozidom.

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 lahko 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 etopozidom, ki se kaže kot mrzlica, zvišana telesna temperatura, tahikardija, bronhospazem, dispneja in hipotenzija, kar se lahko konča s smrtjo. Zdravljenje je simptomatsko. Zdravljenje z etopozidom je treba takoj ukiniti, po presoji zdravnika pa uporabiti zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroide, antihistaminike in plazemske ekspanderje. Pri uporabi linijskih filtrov med dajanjem etopozida so opazili zvečano tveganje za preobčutljivostne reakcije, povezane z infundiranjem. Linijskih filtrov se ne sme uporabljati.

Hipotenzija

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

Reakcija na mestu injiciranja

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

Nizke vrednostni 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.

Akutna odpoved ledvic

O reverzibilni akutni odpovedi ledvic so poročali predvsem pri otrocih, kadar so za presaditev hematopoetskih matičnih celic uporabili visok odmerek (2220 mg/m² ali 60 mg/kg) tega zdravila in obsevanje celotnega telesa. Ledvično funkcijo je treba oceniti pred in po uporabi etopozida do popolnega izboljšanja ledvične funkcije (glejte poglavje 4.8).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z zmerno (CrCl = 15 do 50 ml/min) ali hudo (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 v nekaterih primerih smrten) so poročali po uporabi etopozida 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).

Pomožne snovi, o katerih mora biti zdravnik obveščen:

Polisorbat 80 (E433)

Zdravilo Eposin vsebuje polisorbat 80 (E433). Pri nedonošenčkih so bili z injiciranjem vitamina E, ki vsebuje polisorbat 80, povezani smrtno nevaren sindrom odpovedi jeter in ledvic, poslabšanje pljučne funkcije, trombocitopenija in ascites.

Etanol

To zdravilo vsebuje 30,8 vol % etanola oziroma 243 mg etanola v enem ml zdravila.

Pri odmerku 150 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 47 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 8 mg/100 ml. Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Količina alkohola v tem zdravilu verjetno ne bo vplivala na odrasle.

Pri odmerku 150 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme otrok v starosti 1 leto in s telesno maso 9,5 kg, bo izpostavljenost etanolu 86 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 14 mg/100 ml.

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih.

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.

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 30–60 minut, bodo učinki etanola verjetno manj izraziti.

Benzilalkohol

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano s hudimi neželenimi učinki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom lovljenja sape«) ter s težavami z dihanjem (»sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih. Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Zaradi možnega kopičenja pri majhnih otrocih (do 3. leta starosti) uporaba, daljša od enega tedna, ni priporočljiva. Večje količine benzilalkohola se lahko kopičijo v telesu in povzročijo metabolično acidozo. Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ter nosečnicah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko etopozida

Sočasno dajanje visokih odmerkov ciklosporina, ki povzroči plazemsko koncentracijo 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 z večjim očistkom etopozida in zmanjšano učinkovitostjo. Tudi druga protiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, so lahko povezana s povečanim očistkom etopozida in zmanjšano učinkovitostjo.

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

Učinek etopozida na farmakokinetiko drugih zdravil

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

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 ga ima etopozid, lahko pričakujemo aditiven ali sinergističen učinek (glejte poglavje 4.4).

V predkliničnih preskušanjih 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 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 etopozida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Etopozid lahko škoduje plodu, če ga dajemo nosečnici. Etopozida se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z etopozidom. Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo za preprečitev zanositve. 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 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).

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah z etopozidom in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (v skladu z izrazi MedDRA)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	Pogosti	okužba*
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	pogosti	akutna levkemija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	zelo pogosti	anemija, levkopenija, mielosupresija**, nevtropenija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Pogosti	anafilaktične reakcije***
	Neznana	angioedem, bronhospazem
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neznana	sindrom tumorske lize
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti	omotica
	občasni	periferna nevropatija
	redki	prehodna kortikalna slepota, nevrotoksičnost (npr. somnolenca in utrujenost), optični nevritis, konvulzije****
<i>Srčne bolezni</i>	pogosti	aritmija, miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti	hipertenzija, prehodna sistolična hipotenzija po hitri intravenski uporabi
	občasni	krvavitev
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	redki	intersticijski pnevmonitis, pljučna fibroza

	neznana	bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	zelo pogosti	abdominalna bolečina, anoreksija, zaprtje, navzea in bruhanje
	pogosti	diareja, mukozitis (vključno s stomatitisom in ezofagitisom)
	redki	disgevizija, disfagija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zelo pogosti	povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost alkalne fosfataze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze, povečana vrednost bilirubina, hepatotoksičnost
<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>Bolezni sečil</i>	neznana	akutna odpoved ledvic
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	neznana	neplodnost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti	astenija, splošno slabo počutje
	pogosti	ekstravazacija*****, flebitis
	redki	pireksija

* Vključno s priložnostnimi okužbami, kot je pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*

** Poročali so o mielosupresiji s smrtnim izidom.

*** Reakcije anafilaktičnega tipa so lahko smrtne.

**** Konvulzije so občasno povezane z alergijskimi reakcijami.

***** Med zapleti, opisanimi v zvezi z ekstravazacijo med obdobjem trženja zdravila, so lokalni toksični učinki na mehko tkivo, otekanje, bolečine, celulitis in nekroza, vključno z nekrozo kože.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Hematotoksičnost

Po uporabi etopozida so poročali o smrti zaradi mielosupresije (glejte poglavje 4.4). Mielosupresija 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 91 %, hudo levkopenijo (manj kot 1.000 celic/mm³) pa pri 17 % bolnikov, zdravljenih z etopozidom. Trombocitopenijo so opazili pri 23 %, hudo trombocitopenijo (manj kot 50.000 celic/mm³) pa pri 9 % bolnikov, zdravljenih z etopozidom. Pri bolnikih z nevtropenijo, ki so se zdravili z etopozidom, so zelo pogosto poročali o zvišani telesni temperaturi in okužbah. Poročali so o krvavitvah.

Gastrointestinalna toksičnost

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

Alopecija

O reverzibilni alopeciji, ki je včasih napredovala do popolne plešavosti, so poročali pri do 44 % bolnikov, ki so se zdravili z etopozidom.

Hipotenzija

Po hitrem intravenskem dajanju 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, ki so vključevale etopozid, so poročali o epizodah hipertenzije. Če se pri bolnikih, ki prejemajo etopozid pojavi klinično pomembno povišanje krvnega tlaka, je potrebno uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

Preobčutljivost

Med intravenskim dajanjem etopozida ali takoj po njem so bile opisane reakcije anafilaktičnega tipa. Vloga koncentracije ali hitrosti infundiranja pri nastanku reakcij anafilaktičnega tipa ni povsem jasna. Krvni tlak se po navadi normalizira v nekaj urah po prenehanju infuzije. Reakcije anafilaktičnega tipa se lahko pojavijo med začetnim odmerkom etopozida.

O anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.4), ki se kažejo z mrzlico, tahikardijo, bronhospazmom, dispnejo, diaforezo, pireksijo, pruritusom, hipertenzijo in hipotenzijo, sinkopo, navzeo in bruhanjem, so poročali pri 3 % (7 od 245 bolnikov, zdravljenih z etopozidom v 7 kliničnih študijah) bolnikov, zdravljenih z etopozidom. O vročinskih oblivih so poročali pri 2 % bolnikov, o kožnih izpuščajih pa pri 3 % bolnikov. Ti neželeni učinki so se običajno takoj odzvali na prekinitev infundiranja in na dajanje zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroidov, antihistaminikov ali plazemskih ekspanderjev.

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

Metabolični zapleti

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

Akutna odpoved ledvic

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

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je od 18 do 29 litrov. Etopozid slabo prehaja v cerebrospinalno tekočino. *In vitro* se etopozid močno (97 %) veže na humane plazemske beljakovine.

Obseg vezave etopozida je direktno povezan z nivojem serumskih albuminov pri rakavih bolnikih in zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4). Nevezan delež etopozida korelira pri rakavih bolnikih z bilirubinom.

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

Biotransformacija

V urinu odraslih in otrok najdemo hidroksikislinski presnovek [4'-dimetil-epipodofilna kislina-9-(4,6-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.

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 očistek 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 (od 100 do 124 mg/m²) je bila srednja vrednost radioaktivnosti 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 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 očistek etopozida, poveča se AUC in poveča 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 od 7 do 10 ml/min/m² ali približno 35 % skupnega telesnega očistka v razponu odmerkov od 80 do 600 mg/m². Etopozid se poleg ledvičnih poti izloča tudi preko neledvičnih poti, to je s presnovo in preko žolča. Učinek ledvičnih obolenj na očistek etopozida pri otrocih ni znan. Pri otrocih se celotni telesni očistek etopozida zmanjša pri zvišanih vrednostih SGPT. Pri predhodni uporabi cisplatina 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 ≥ 0,05-kratnik najvišjega kliničnega odmerka. Vrste iz predkliničnih raziskav so bile v preteklosti bolj občutljive na citotoksične učinkovine kot ljudje. Pri podganah in miših so poročali o atrofiji testisov, zavrti spermatogenezi in upočasneni rasti.

Mutagenost

Etopozid ima mutagen učinek na sesalske celice.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

Kancerogeni potencial

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Pomožne snovi so:

makrogol 300

polisorbat 80 (E433)

benzilalkohol

brezvodni etanol

brezvodna citronska kislina (E330)

6.2 Inkompatibilnosti

Poročali so o nastanku razpok v plastičnih pripomočkih iz akrilnih ali ABS polimerov ob njihovi uporabi z nerazredčenim zdravilom Eposin. Tega pojava pa niso opažali pri uporabi etopozida po razredčenju koncentrata za raztopino za infundiranje v skladu z navodili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po redčenju:

Po razredčenju do koncentracije 0,2 mg/ml ali 0,4 mg/ml etopozida so raziskave pokazale, da je raztopina kemično in fizikalno stabilna za uporabo 24 ur pri temperaturi 15 do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča morate razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam.

Običajno ta ne sme preseči 12 ur pri temperaturi 15 do 25 °C, razen če je bilo zdravilo razredčeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

Razredčenega zdravila ne smete shranjevati v hladilniku (2 do 8 °C), saj lahko to povzroči obarjanje.

Raztopin, ki kažejo kakršne koli znake obarjanja, ne smete uporabiti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- škatla z 1 vialo s 5 ml koncentrata

- škatla z 1 vialo s 25 ml koncentrata.

Vsaka škatla vsebuje eno brezbarvno vialo (steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume, aluminijasto

zaporko in natičnim pokrovčkom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je citostatik. Pri rokovanju z zdravilom in njegovem odstranjevanju upoštevajte lokalne smernice za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

Pri rokovanju s citotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost. Potrebno je izvesti korake za zmanjšanje tveganja za izpostavljenost. Pri ravnanju in pripravi raztopine zdravila Eposin je potrebna previdnost, tako kot velja za vse potencialno toksične spojine. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavljenostjo zdravilu Eposin. Izogibajte se vsakršnemu stiku z raztopino. 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.

Raztopine zdravila Eposin je treba pripraviti v aseptičnih pogojih. Zaščitni ukrepi naj vključujejo uporabo zaščitnih rokavic, obrazne maske, očal in obleke. Vse korake priprave je treba opraviti v sistemu z laminarnim pretokom zraka.

Priprava raztopine za infundiranje

Pred uporabo je treba zdravilo Eposin razredčiti!

Zdravilo Eposin je v obliki 20 mg/ml koncentrata za raztopino za infundiranje in ga morate tik pred uporabo razredčiti, bodisi :

- z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali
 - z raztopino dekstroze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje,
- do končne koncentracije 0,2 do 0,4 mg/ml.

Pri večjih koncentracijah lahko pride do obarjanja etopozida.

Zdravila za parenteralno dajanje je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev ali obarvanosti. Če opazite kakršno koli obarvanost ali delce, je treba rekonstituirano raztopino zavreči.

Zdravilo Eposin je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri dajanju zdravila nosite rokavice.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00560/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.05.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 09.05.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 3. 2024