
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etoposide Kabi, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg etopozydu (*Etoposidum*).

Każda fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 100 mg etopozydu.

Każda fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 200 mg etopozydu.

Każda fiolka z 25 ml koncentratu zawiera 500 mg etopozydu.

Każda fiolka z 50 ml koncentratu zawiera 1000 mg etopozydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml koncentratu zawiera 30 mg alkoholu benzyłowego.

1 ml koncentratu zawiera 241,4 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Jasnożółty do bladożółtego, klarowny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jądra

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.

Drobnokomórkowy rak płuc

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.

Chłoniak Hodgkina

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Chłoniak nieziarniczny

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Ostra białaczka szpikowa

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Ciążowa choroba trofoblastyczna

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciąży choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.

Rak jajnika

Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

Etopozyd jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie etopozydu i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli

Zalecane u dorosłych pacjentów dawki etopozydu to 50 do 100 mg/m² pc. na dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc. na dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii (patrz punkt 4.4), które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens kreatyniny wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.

Środki ostrożności dotyczące podawania: tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność w obchodzeniu się z roztworem etopozydu i podczas jego przygotowania. Przypadkowa ekspozycja na etopozyd może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu etopozydu ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą (patrz punkt 6.6).

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Chłoniak Hodgkina; chłoniak nieziarniczy; ostra białaczka szpikowa

Etopozyd stosowany był u pacjentów pediatrycznych w dawkach od 75 do 150 mg/m² pc. na dobę, przez 2 do 5 dni, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. W celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia należy zapoznać się z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi.

Rak jajnika; drobnokomórkowy rak płuc; ciężowa choroba trofoblastyczna; rak jądra

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności etopozydu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane podano w punkcie 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, początkowa dawka powinna być dostosowana do wartości klirensu kreatyniny.

Wartości klirensu kreatyniny	Dawka etopozydu
>50 ml/min	100% dawki
15-50 ml/min	75% dawki

W przypadku pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min, oraz pacjentów poddawanych dializie, prawdopodobnie konieczne jest dalsze zmniejszenie wielkości dawki, ponieważ u tych pacjentów klirens etopozydu jest jeszcze bardziej zmniejszony (patrz punkt 4.4). Wielkość kolejnych dawek w przypadku umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek należy ustalać w zależności od stopnia tolerowania produktu leczniczego przez pacjenta i efektów klinicznych (patrz punkt 4.4). Ponieważ etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy, produkt leczniczy można podawać zarówno przed, jak i po hemodializie (patrz punkt 4.9).

Sposób podawania

Etopozyd należy podawać w powolnej infuzji dożylniej (zazwyczaj w ciągu 30 do 60 minut) (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podanie ze szczepionką przeciw żółtej febrze oraz innymi żywymi szczepionkami jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie etopozydu i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie etopozydu w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność produktu leczniczego w porównaniu z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Większość działań niepożądanych jest odwracalnych, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego lub przerwać jego stosowanie oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Należy zachować ostrożność podczas wznowienia leczenia za pomocą etopozydu i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania produktu leczniczego. Należy uważnie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Najważniejszą reakcją toksyczną związaną z leczeniem etopozydem i czynnikiem ograniczającym wielkość dawki jest mielosupresja. Po podaniu etopozydu zgłaszano przypadki zahamowania czynności szpiku prowadzące do zgonu. Należy uważnie i regularnie obserwować pacjentów leczonych etopozydem, zarówno w trakcie jak i po terapii, ze względu na możliwość wystąpienia mielosupresji. Poniższe parametry krwi

powinny zostać zbadane zarówno na początku leczenia, jak i przed podaniem każdej kolejnej dawki etopozydu: liczba płytek krwi, poziom hemoglobiny, liczba krwinek białych i diagnoza różnicowa. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia etopozydem stosowana jest radioterapia lub chemioterapia, należy zachować odpowiednią przerwę pomiędzy terapiami, aby umożliwić powrót prawidłowej czynności szpiku kostnego.

Etopozydu nie należy stosować u pacjentów z liczbą granulocytów obojętnochłonnych mniejszą niż 1500 komórek/mm³ lub płytek krwi mniejszą niż 100000 komórek/mm³, jeżeli nie jest to spowodowane chorobą nowotworową.

Dawki późniejsze powinny zostać dostosowane do dawki początkowej, jeśli liczba neutrofilów wynosi mniej niż 500 komórek/mm³ i utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25000 komórek/mm³, jeśli rozwija się 3 lub 4 stopień toksyczności lub jeśli klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.

Może wystąpić silna mielosupresja, której następstwem będzie infekcja lub krwotok. Infekcje bakteryjne należy opanować, zanim rozpocznie się leczenie etopozydem.

Wtórna białaczka

Przypadki wystąpienia ostrej białaczki, mogącej wystąpić z lub bez zespołu mielodysplastycznego, były opisane u pacjentów leczonych etopozydem w schemacie chemioterapeutycznym. Ani skumulowane ryzyko, ani predysponujące czynniki związane z rozwojem wtórnym białaczki nie są znane. Zarówno rola schematu podawania, jak i dawki kumulacyjnej nie zostały jasno określone.

Aberracja chromosomu 11q23 była obserwowana w niektórych przypadkach wtórnej białaczki u pacjentów, którzy otrzymywali epipodofilotoksyny. Ta aberracja była również obserwowana u pacjentów, u których rozwinęła się wtórna białaczka po leczeniu schematami chemioterapii nie zawierającymi epipodofilotoksyn i u pacjentów, u których białaczka wystąpiła *de novo*. Inną cechą charakterystyczną, która jest związana z białaczką wtórną u pacjentów, którzy otrzymali epipodofilotoksyny jest występowanie krótkiego okresu latencji, przy średniej medianie czasu do rozwoju białaczki około 32 miesięcy.

Nadwrażliwość

Lekarze powinni uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej związanej ze stosowaniem etopozydu objawiającej się dreszczami, gorączką, tachykardią, skurczem oskrzeli, dusznością, niedociśnieniem, która może spowodować zgon. Leczenie jest objawowe. Należy natychmiast przerwać infuzję i podać produkty lecznicze presyjne, kortykosteroidy, produkty lecznicze przeciwhistaminowe lub zwiększające objętość, zgodnie z decyzją lekarza.

Niedociśnienie

Etopozyd należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji (zwykle przez okres 30 do 60 minut), ponieważ odnotowano przypadki niedociśnienia jako możliwego działania niepożądanego po szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Reakcje w miejscu wkłucia

Mogą występować reakcje w miejscu wkłucia podczas podawania etopozydu. Ponieważ istnieje możliwość wynaczynienia, zaleca się, aby podczas podawania produktu leczniczego uważnie monitorować miejsce wkłucia pod infuzję w celu wykrycia potencjalnych nacieków.

Niskie stężenie albumin

Niskie stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd. Dlatego też pacjenci z niskim stężeniem albumin w surowicy krwi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko związane z toksycznością etopozydu.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z umiarkowanym (klirens kreatyniny = 15 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny <15 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie, należy podawać etopozyd w zmniejszonych dawkach (patrz punkt 4.2). W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy mierzyć parametry hematologiczne i rozważyć możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy regularnie monitorować czynność wątroby, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, ze względu na ryzyko kumulowania się produktu leczniczego.

Zespół rozpadu guza

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi. W celu wczesnego wykrycia zespołu rozpadu guza należy bacznie monitorować pacjentów, a w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak występowanie dużych, wrażliwych na leczenie guzów oraz niewydolność nerek. Należy również zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia tego powikłania w wyniku leczenia.

Działanie mutagenne

Ze względu na możliwe mutagenne działanie etopozydu, zarówno kobiety, jak i mężczyźni podczas leczenia etopozydem i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Zaleca się konsultację z genetykiem, jeśli pacjent(ka) planuje mieć dzieci po zakończeniu terapii. Jako że etopozyd może zmniejszyć płodność u mężczyzn, zaleca się, by rozważyli możliwość przechowania nasienia w celu późniejszego ojcostwa (patrz punkt 4.6).

Składniki, które lekarz szczególnie powinien wziąć pod uwagę:

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 241,4 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml, co jest równoważne 24,14% w/v. Ilość alkoholu w dawce 10,38 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 62,64 ml piwa lub 25,06 ml wina.

Szkodliwy dla pacjentów z chorobą alkoholową.

Należy wziąć to pod uwagę u kobiet w okresie ciąży i podczas karmienia piersią, dzieci oraz pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub epilepsją.

Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 1 godzinę, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 30 mg alkoholu benzylowego w 1 ml. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Duże objętości należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Dożylnie podawanie alkoholu benzylowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci („zespołu niewydolności oddechowej”, tzw. „gasping syndrome”). Minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności jest nieznana.

Polisorbat 80

Etopozyd do infuzji zawiera polisorbata 80. U wcześniaków, którym podano witaminę E zawierającą polisorbata 80 wystąpił, zagrażający życiu, zespół z zaburzeniami czynności wątroby i nerek, niewydolnością oddechową, małopłytkowością i wodobrzuszem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę etopozylu

Duże dawki cyklosporyny, które skutkowały zwiększeniem jej stężenia w osoczu powyżej 2000 ng/ml, podawane z doustnymi postaciami etopozylu prowadziły do 80% wzrostu ekspozycji na etopozyl (AUC) z 38% zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozylu w porównaniu do etopozylu podawanego w monoterapii.

Skojarzone leczenie z cisplatiną wiąże się ze zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozylu.

Skojarzone leczenie z fenytoiną jest związane ze zwiększeniem klirensu etopozylu i zmniejszeniem skuteczności, a inne pobudzające enzymy leczenie przeciwpadaczkowe może wiązać się ze zwiększeniem klirensu etopozylu oraz zmniejszeniem skuteczności.

Należy zachować ostrożność podczas podawania etopozylu razem z produktami leczniczymi obniżającymi jego skuteczność.

W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami osocza wynosi 97%. Fenylobutazon, salicylan sodu i kwas acetylosalicylowy mogą wypierać etopozyl związany z białkami osocza.

Wpływ etopozylu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Równoczesne podawanie leków przeciwpadaczkowych oraz etopozylu może prowadzić do zmniejszonej kontroli napadów padaczkowych z powodu interakcji farmakokinetycznych między produktami leczniczymi.

Równoczesne podawanie warfaryny i etopozylu może powodować zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Zaleca się ścisłe monitorowanie INR.

Interakcje farmakodynamiczne

Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej na skutek podania szczepionki przeciw żółtej febrze. Żywe szczepionki są przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.3).

Stosowanie przed lub jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o podobnym działaniu mielosupresyjnym jak etopozyl może powodować efekt synergiczny lub skumulowany (patrz punkt 4.4).

W przedklinicznych badaniach odnotowano oporność krzyżową pomiędzy antracyklinami i etopozylem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia etopozydem. Etopozyd wykazuje teratogenne działanie u myszy i szczurów (patrz punkt 5.3).

Ze względu na mutagenne działanie etopozydu, pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna.

Ciąża

Brak danych lub istnieją bardzo skąpe dane na temat stosowania etopozydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Etopozyd może być szkodliwy dla płodu, jeżeli podany zostanie kobiecie w ciąży. Produktu leczniczego Etoposide Kabi nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia etopozydem. Kobietom zdolnym do posiadania potomstwa należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeśli produkt leczniczy jest stosowany w okresie ciąży, lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia etopozydem, powinna zostać poinformowana o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Etopozyd przenika do mleka ludzkiego. Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych etopozydu u niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki (patrz punkt 4.3).

Alkohol benzylowy prawdopodobnie przenika do mleka ludzkiego i może być doustnie wchłaniany przez niemowlę.

Płodność

Ponieważ etopozyd może zmniejszyć płodność u mężczyzn, zaleca się rozważenie możliwości przechowania nasienia, w celu późniejszego ojcostwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Etopozyd może wywoływać reakcje niepożądane wpływające na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, takie jak zmęczenie, senność, nudności, wymioty, ślepotę korową, reakcje nadwrażliwości z niedociśnieniem. Pacjentom, u których wystąpiły tego typu reakcje niepożądane, należy doradzić, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszą reakcją toksyczną związaną z leczeniem etopozydem i czynnikiem ograniczającym wielkość dawki jest mielosupresja. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej ≥ 450 mg/m² pc., najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (91%), neutropenia (88%), anemia (72%),

trombocytopenia (23%), astenia (39%), nudności i (lub) wymioty (37%), wypadanie włosów (33%) oraz dreszcze i (lub) gorączka (24%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach dotyczących etopozydu oraz po wprowadzeniu go do obrotu odnotowano niżej wymienione działania niepożądane. Te reakcje niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją według układów i narządów oraz częstości występowania, która jest określona przez następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane (terminologia MedDRA)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenie
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	ostra białaczka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego*, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	reakcje anafilaktyczne**
	Częstość nieznana	obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	neuropatia obwodowa
	Rzadko	drgawki***, zapalenie nerwu wzrokowego, przemijająca ślepotą korowa, neurotoksyczność (np. senność, zmęczenie)
Zaburzenia serca	Często	zawał mięśnia sercowego, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Często	zbyt szybka infuzja może spowodować niedociśnienie, które ustępuje po zmniejszeniu szybkości infuzji, nadciśnienie
	Niezbyt często	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc
	Częstość nieznana	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból brzucha, zaparcie, nudności i wymioty, anoreksja
	Często	zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenia jamy ustnej i przełyku), biegunka
	Rzadko	zaburzenia połykania, zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	hepatotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność

		aminotransferazy asparaginowej, zwiększone stężenie bilirubiny
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Bardzo często	łysienie, przebarwienia
	Często	wysypka, pokrzywka, świąd
	Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, nawracające popromienne zapalenie skóry
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Częstość nieznana	bezpłodność
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często	osłabienie, złe samopoczucie
	Często	wynaczynienie *****, zapalenie żył
	Rzadko	gorączka
<p>*Zgłoszono przypadek mielosupresji zakończony zgonem. ** Reakcje anafilaktyczne mogą być śmiertelne. *** Drgawki są czasami związane z reakcjami alergicznymi. **** Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano powikłania związane z wynaczynieniem włączając miejscową toksyczność tkanek miękkich, obrzęk, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwicę, w tym martwicę skóry.</p>		

Opis wybranych działań niepożądanych

W poniższych akapitach częstości występowania zdarzeń niepożądanych podano jako średni procent pochodzący z badań, w których stosowano monoterapię etopozydem.

Toksyczność hematologiczna

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4) zakończone zgonem zostało zgłoszone po podaniu etopozydu. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest często czynnikiem ograniczającym wielkość dawki. Powracanie czynności szpiku kostnego jest zwykle zakończone po dniu 20, nie obserwowano kumulacji działania toksycznego.

Liczba granulocytów i płytek krwi zwykle osiąga nadir około 10 do 14 dni po podaniu etopozydu w zależności od drogi podania i schematu leczenia. Nadir z reguły pojawia się wcześniej po podaniu dożylnym, w porównaniu do podania doustnego.

Leukopenia i ciężka leukopenia (mniej niż 1000 komórek/mm³) były obserwowane w 91% i odpowiednio 17% dla etopozydu. Trombocytopenia i ciężka trombocytopenia (mniej niż 50000 płytek krwi/mm³) były obserwowane odpowiednio u 23% i 9% dla etopozydu. Bardzo często u pacjentów z neutropenią leczonych etopozydem występowała również gorączka i infekcje. Odnotowano przypadki krwawienia.

Toksyczność przewodu pokarmowego

Nudności i wymioty są głównymi objawami toksyczności ze strony przewodu pokarmowego związanej ze stosowaniem etopozydu. Nudności i wymioty mogą być kontrolowane zazwyczaj za pomocą terapii przeciwwymiotnej.

Łysienie

Przemijające łysienie, czasami prowadzące do całkowitego wyłysienia, było obserwowane do 44% pacjentów leczonych etopozydem.

Niedociśnienie

Przemijające niedociśnienie powodowane zbyt szybkim podaniem było zgłaszane u pacjentów leczonych etopozydem i nie było związane z toksycznością serca lub zmianami w EKG. Niedociśnienie z reguły ustępowało po zaprzestaniu infuzji etopozydu i (lub) innej terapii wspomagającej, jeśli była konieczna. W przypadku wznowienia infuzji, jej szybkość powinna zostać zmniejszona.

Nie odnotowano późniejszego niedociśnienia.

Nadciśnienie

W badaniach klinicznych z etopozydem, były zgłaszane przypadki nadciśnienia. Jeśli klinicznie istotne nadciśnienie pojawia się u pacjentów otrzymujących etopozyd, należy wdrożyć odpowiednie wspomagające leczenie.

Reakcje alergiczne

Reakcje anafilaktyczne były zgłaszane w trakcie lub natychmiast po zakończeniu podawania etopozydu. Znaczenie stężenia i szybkości infuzji w rozwoju reakcji anafilaktycznej nie jest pewne. Ciśnienie krwi zwykle wraca do normy kilka godzin po zakończeniu infuzji. Reakcje typu anafilaktycznego mogą się pojawić podczas stosowania początkowej dawki etopozydu.

Występowanie reakcji anafilaktycznych przejawiających się dreszczami, tachykardią, skurczem oskrzeli, dusznością, obfitym poceniem się, gorączką, świądem, nadciśnieniem lub niedociśnieniem, omdleniami, nudnościami i wymiotami odnotowano u 3% pacjentów leczonych etopozydem. U 2% pacjentów odnotowano nagle zaczerwienienie na twarzy, a u 3% wysypkę na skórze. Reakcje te zwykle szybko ustępowały po wstrzymaniu infuzji i podaniu środków podwyższających ciśnienie tętnicze, kortykosteroidów, leków antyhistaminowych lub płynów zwiększających objętość krwi.

Po zastosowaniu etopozydu zgłaszano ciężkie reakcje zakończone zgonem, związane ze skurczem oskrzeli. Odnotowano również przypadki wystąpienia bezdechu ze spontanicznym wznowieniem oddychania w następstwie wstrzymania infuzji.

Powikłania metaboliczne

Po zastosowaniu etopozydu z innymi lekami cytostatycznymi zgłaszano zespół rozpadu guza (czasami prowadzący do zgonu) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że profil bezpieczeństwa produktu leczniczego w przypadku dzieci i młodzieży oraz dorosłych będzie taki sam.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Całkowite dawki od 2,4 g/m² pc. do 3,5 g/m² pc. podawane dożylnie przez trzy dni powodowały zapalenia błony śluzowej i miotoksyczność. Kwasica metaboliczna i przypadki ciężkiej toksyczności wątroby zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymywali większe niż zalecane dawki dożylnie etopozydu. Podobnej toksyczności można się spodziewać w przypadku przyjmowania produktu doustnie.

Nie ma skutecznego antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające, a pacjent powinien być ściśle kontrolowany. Etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne naturalne produkty, pochodne podofilotoksyny, kod ATC: L01CB01.

Mechanizm działania

Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Łączenie się mikrotubul nie jest zakłócone. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Po dożylniej infuzji lub doustnym podaniu kapsułek, wartości C_{max} i AUC wykazują wyraźną zmienność zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i między pacjentami.

Dystrybucja

Średnie objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wahają się w granicach od 18 do 29 litrów. Etopozyd wykazuje niski stopień wnikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. *In vitro* etopozyd wiąże się bardzo łatwo (97%) z białkami osocza ludzkiego.

Stopień wiązania etopozydu jest bezpośrednio zależny od stężenia albumin w surowicy krwi u pacjentów chorych na raka i u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4). Niezwiązana część etopozydu jest zależna w dużym stopniu od stężenia bilirubiny u pacjentów chorych na raka.

Biotransformacja

W moczu dorosłych i dzieci stwierdza się obecność metabolitu hydroksykwasu [9-(4,6-0-etylideno-β-D-glukopiranozyd) kwasu 4'-dimetylo-epipodofilowego], tworzonego w wyniku przerwania pierścienia laktonowego. Jest on również obecny w osoczu krwi ludzkiej, prawdopodobnie jako izomer trans. Z moczem ludzkim wydalone są również glukuronid i (lub) koniugaty siarkowe etopozydu. Ponadto, ma miejsce O-demetylacja pierścienia dimetoksyfenolowego na szlaku izoenzymu CYP450 3A4, w wyniku której wytwarzany jest odpowiedni katechol.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym losy etopozydu w organizmie można najlepiej opisać jako dwufazowy proces, w którym okres półtrwania dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a końcowy okres półtrwania fazy eliminacji od 4 do 11 godzin. Wartości całkowitego klirensu wahają się w granicach od 33 do 48 ml/min lub 16 do 36 ml/min/m² pc. i, jak w przypadku końcowego okresu półtrwania fazy eliminacji, są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. Po podaniu dożylnym etopozydu znakowanego ¹⁴C (w dawce od 100 do 124 mg/m² pc.) materiał radioaktywny wydalany był z moczem średnio w 56% (45% dawki wydalonej było jako etopozyd) i z kałem w 44% podanej dawki po upływie 120 godzin.

Liniowość/nieliniowość

Całkowity klirens i końcowy okres półtrwania fazy eliminacji są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym zakresie wielkości dawek wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia produktu w osoczu krwi w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia produktu w osoczu (C_{max}) rosły liniowo wraz ze zwiększeniem wielkości dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Obserwowano zmniejszenie całkowitego klirensu, zwiększenie wartości AUC oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek otrzymujących etopozyd (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowity klirens etopozydu nie ulega zmniejszeniu u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby chorymi na raka.

Pacjenci w podeszłym wieku

Obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami w wieku ≤ 65 lat a pacjentami w wieku ≥ 65 lat, lecz nie są one uważane za istotne klinicznie.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci około 55% dawki wydalana jest z moczem jako etopozyd w ciągu 24 godzin. Średni klirens nerkowy etopozydu wynosi od 7 do 10 ml/min/m² pc., czyli mniej więcej 35% całkowitego klirensu w zakresie wielkości dawek od 80 do 600 mg/m² pc. Etopozyd jest w związku z tym wydalany zarówno w procesach zachodzących w nerkach, jak i poza nimi, tj. w procesach przemiany materii i z żółcią. Wpływ choroby nerek na klirens etopozydu z osocza u dzieci nie jest znany. Zwiększona aktywność SGPT u dzieci związana jest ze zmniejszonym całkowitym klirensiem produktu leczniczego. Zmniejszenie całkowitego klirensu etopozydu u dzieci może również być wynikiem wcześniejszego stosowania cisplatyny.

W przypadku dzieci stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem albumin w osoczu krwi a klirensiem nerkowym etopozydu.

Płeć

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między osobnikami różnej płci, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Interakcje z produktami leczniczymi

W badaniu nad wpływem innych środków terapeutycznych na wiązanie się w warunkach *in vitro* etopozydu znakowanego ¹⁴C z białkami surowicy krwi ludzkiej jedynie fenylobutazon, salicylan sodu i kwas acetylosalicylowy wypierały etopozyd z wiązań z białkami w stężeniach zwykle osiągniętych w warunkach *in vivo* (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przewlekła toksyczność

Obserwowano występowanie anemii, leukopenii i trombocytopenii u szczurów i myszy, podczas gdy u psów łagodne, odwracalne pogorszenie się czynności wątroby i nerek. Dawka (wyrażona w mg/m² pc.), po której w tych ustaleniach nie były obserwowane działania niepożądane w badaniach nieklinicznych, była większa lub równa około 0,05 największej dawki stosowanej w warunkach klinicznych. Historycznie, zwierzęta wykorzystywane w badaniach nieklinicznych były bardziej wrażliwe niż ludzie na środki cytotoksyczne. U szczurów i myszy odnotowano występowanie atrofii jąder, zatrzymanie spermatogenezy oraz zahamowanie wzrostu.

Mutagenność

Etopozyd wykazuje mutagenność w komórkach ssaków.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach na zwierzętach wykazano zależne od dawki działanie embriotoksyczne i teratogenne etopozydu.

Rakotwórczość

Biorąc pod uwagę mechanizm działania etopozydu, należy go uznać za potencjalny czynnik rakotwórczy u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 300
Polisorbat 80
Alkohol benzylowy (E 1519)
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Opisywano pękanie plastikowych urządzeń wykonanych z akrylu lub polimerów ABS w przypadku zastosowania etopozydu w postaci nierozcieńzonego koncentratu. Nie zaobserwowano tego po rozcieńczeniu koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zgodnie z instrukcją.

Nie należy mieszać etopozydu z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że rozcieńczony produkt leczniczy o stężeniu 0,2 mg/ml oraz 0,4 mg/ml zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 24 godziny w temperaturze od 15°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania ponosi użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 12 godzin w temperaturze od 15°C do 25°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać rozcieńzonego produktu leczniczego w lodówce (2°C do 8°C), ponieważ może to powodować wytrącenie osadu. Roztwory wykazujące jakiegokolwiek oznaki wytrącenia osadu nie powinny być używane.

Warunki przechowywania rozcieńzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 5 ml, 10 ml, 30 ml, 50 ml zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP typu „flip-off” (odpowiednio: zieloną, niebieską, czerwoną i żółtą).

Wielkości opakowań: Etopozyd jest dostępny w opakowaniach 1 fiolka po 5 ml, 10 ml, 25 ml lub 50 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Etoposide Kabi należy rozcieńczyć bezpośrednio przed użyciem w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) w celu otrzymania końcowego stężenia w zakresie od 0,2 mg/ml do 0,4 mg/ml. W przypadku wyższych stężeń może nastąpić wytrącenie etopozydu. Roztwory wykazujące jakiegokolwiek oznaki wytrącania osadu nie powinny być używane. Produktu leczniczego Etoposide Kabi NIE NALEŻY PODAWAĆ W SZYBKIM WSTRZYKNIĘCIU DOŻYLNYM.

W celu zachowania bezpieczeństwa podczas przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego odpadów należy przestrzegać instrukcji bezpiecznego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi. Należy unikać kontaktu z płynem. Podczas przygotowania i rozcieńczania produktu leczniczego należy przestrzegać aseptycznych warunków pracy, środki ochronne powinny obejmować stosowanie rękawiczek, masek, okularów ochronnych i odzieży ochronnej. Zaleca się korzystanie z komory laminarnej z pionowym przepływem powietrza (LAF).

Należy używać rękawiczek podczas podawania. Kobiety w okresie ciąży nie powinny mieć kontaktu z substancjami cytotoksycznymi. Procedury dotyczące usuwania odpadów powinny być dostosowane do cytotoksycznego działania tego produktu leczniczego.

W przypadku kontaktu etopozydu ze skórą, błonami śluzowymi lub oczami, należy natychmiast przemyć wodą. Mydło może zostać użyte do przemycia skóry.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22151

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.09.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.03.2021 r.