

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etoposid Actavis, 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*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
etanol, bezwodny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Bezbarwny do jasnożółtego, lekko lepki, klarowny roztwór bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Etoposid Actavis jest wskazany w leczeniu guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc, w skojarzeniu z innymi cytostatykami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Etopozyd może być stosowany wyłącznie przez lub pod bezpośrednim nadzorem wykwalifikowanego lekarza, posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z produktami cytotoksycznymi.

Pacjenci dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj stosowana dawka etopozydu to 60-100 mg/m² pc., podawane w powolnym wlewie dożylnym (przez 30 do 60 minut) przez kolejnych 5 dni. Całkowita dawka nie może przekroczyć 400 mg/m² pc. przez cały cykl leczenia.

Dawka powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej i hematologicznej oraz tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta.

Etopozyd hamuje czynność szpiku kostnego, z tego względu cykl leczenia nie powinien być powtarzany częściej niż w odstępach 21-dniowych. Nowy cykl leczenia nie powinien być rozpoczynany do czasu odzyskania prawidłowej czynności układu krwiotwórczego (patrz punkt 4.4). Aby uniknąć wytrącania się osadu, stężenie etopozydu w roztworze do infuzji nie powinno być większe niż 0,25 mg/ml.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Etopozyd jest wydalany głównie przez nerki, z tego względu pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać zmniejszenia dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, początkowa dawka powinna być dostosowana do wartości klirensu kreatyniny, w następujący sposób:

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

Szczegółowe dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min nie są dostępne. W takich przypadkach zaleca się dodatkowe zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego u dzieci nie została ustalona, z tego względu nie należy podawać etopozytu dzieciom poniżej 12. roku życia.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Ciężka mielosupresja szpiku kostnego (liczba leukocytów <2 000/mm³ lub liczba płytek krwi <75 000/mm³).

Ciąża i karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Etopozyd powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa, doświadczonego w stosowaniu cytostatyków.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej typu anafilaktycznego, wlew należy przerwać i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia wstrząsu, należy wdrożyć standardowe procedury lecznicze.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas leczenia etopozydem i po jego zakończeniu, konieczne jest częste monitorowanie czynności układu krwiotwórczego poprzez badanie krwi. Morfologię krwi należy wykonywać przed leczeniem, w odpowiednich odstępach czasu (np. dwa razy na tydzień) w trakcie leczenia oraz przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia.

Zmniejszona liczba białych krwinek poniżej wartości 3 000/mm³ lub zmniejszona liczba neutrofilów poniżej wartości 500/mm³ może zwiększyć ryzyko zakażeń. Zmniejszona liczba płytek krwi poniżej wartości 50 000/mm³ wskazuje na zwiększone ryzyko krwawienia.

Jeżeli liczba leukocytów spadnie poniżej wartości 3 000/mm³ i płytek krwi poniżej wartości 100 000/mm³ należy rozważyć ryzyko mielosupresji spowodowanej stosowaniem etopozytu. Nowy cykl leczenia nie może zostać rozpoczęty do czasu odzyskania prawidłowej czynności układu krwiotwórczego.

Jednoczesne stosowanie innych chemioterapeutyków może nasilić mielosupresję, dlatego należy zachować ostrożność w tej kwestii. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia etopozydem stosowana jest radioterapia lub chemioterapia, należy zachować odpowiednią przerwę pomiędzy terapiami, aby umożliwić powrót prawidłowej czynności układu krwiotwórczego.

Przed rozpoczęciem leczenia etopozydem należy wyleczyć wszystkie możliwe zakażenia.

Zahamowanie czynności szpiku związane jest ze zwiększonym ryzykiem posocznicy.

U pacjentów leczonych etopozydem bardzo rzadko donoszono o występowaniu ostrej białaczki.

Wynaczynienie

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego. Należy unikać możliwego wynaczynienia, ponieważ produkt ma silne działanie drażniące na tkanki. W przypadku wynaczynienia, należy niezwłocznie zaprzestać wlewu i pozostałą dawkę podać do innej żyły.

Jeżeli produkt pojawi się poza żyłą, należy zastosować okłady na powierzchnię, gdzie nastąpiło wynaczynienie, wstrzyknąć kortykosteroidy i nanieść na powierzchnię objętą rumieniem produkt leczniczy do stosowania miejscowego zawierający kortykosteroid.

Niewydolność wątroby

Stwierdzono, że niewydolność wątroby zwiększa ryzyko działania miętoksycznego etopozynu. Ciężka niewydolność wątroby jest przeciwwskazaniem do leczenia etopozynem (patrz punkt 4.3) podczas, gdy łagodny do umiarkowanego stopień niewydolności wątroby wymaga uważnej i dokładnej obserwacji oraz właściwego dostosowania dawki.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek wymaga zmniejszenia dawki podawanego etopozynu (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego u dzieci nie zostały ustalone. Dostępne są dane dotyczące zawartej w produkcie substancji pomocniczej, polisorbatu 80, która może powodować zagrażający życiu zespół z zaburzeniami czynności wątroby i nerek, niewydolnością oddechową, trombocytopenią i wodobrzuszem u wcześniaków. Produktu leczniczego nie wolno stosować u dzieci poniżej 12. roku życia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Wymagane są te same środki ostrożności jak w przypadku pacjentów dorosłych leczonych etopozynem lub innymi chemioterapeutykami. Zalecana jest ścisła obserwacja pacjentów, zwłaszcza tych z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, tak jak pacjenci z dużymi guzami.

Zapobiegawcze środki lecznicze zalecane są u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, u których mogą rozwinąć się tego typu powikłania po zakończeniu leczenia.

Sposób podawania

Pierwsza infuzja dożylna może prowadzić do gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego krwi, z tego względu wlew powinien trwać 30 do 60 minut.

Każda dawka zawiera 790 mg bezwodnego etanolu. Taka ilość może być niebezpieczna dla pacjentów z chorobą alkoholową. Należy wziąć to pod uwagę również u pacjentów z chorobą wątroby lub padaczką.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia z produktami leczniczymi, które nie są zalecane

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego z lekami hamującymi OUN, takimi jak leki uspokajające i przeciwlękowe, barbiturany i inne leki nasenne lub z alkoholem etylowym albo z innymi napojami alkoholowymi, jak również z lekami przeciwhistaminowymi hamującymi receptor H_1 , lekami przeciwdepresyjnymi, neuroleptykami, opioidowymi lekami przeciwbólowymi i klonidyną z powodu ryzyka hamującego działania na OUN.

Skojarzenia z produktami leczniczymi, które należy stosować z ostrożnością

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększać ryzyko immunosupresji. W przypadku jednoczesnego stosowania obserwowano występowanie pseudochłoniaków.

Jednoczesne stosowanie z żywymi atenuowanymi szczepionkami może prowadzić do ciężkich zakażeń, czasami śmiertelnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Podobnie jak w przypadku innych cytostatyków, stosowanie etopozynu w leczeniu nowotworów jest przeciwwskazane podczas ciąży i karmienia piersią. W badaniach etopozynu na zwierzętach wykazano działanie embriotoksyczne i teratogenne. Nie ustalono wpływu na rozmnażanie u ludzi.

Podczas ciąży zazwyczaj nie stosuje się etopozynu. Produkt leczniczy jest wskazany dla pacjentek w wieku rozrodczym, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko a pacjentki stosują skuteczną antykoncepcję podczas leczenia tym produktem leczniczym.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, powinna zostać poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu (zaleca się kontrolę genetyczną).

Nie wiadomo, czy etopozyn przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią podczas leczenia etopozynem jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zazwyczaj etopozyn nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak należy rozważyć ryzyko związane ze stanem klinicznym pacjenta i możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Ten produkt leczniczy zawiera alkohol.

4.8 Działania niepożądane

Obserwowano następujące działania niepożądane:

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W leczeniu etopozynem zahamowanie czynności szpiku kostnego jest głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę i objawia się leukopenią, trombocytopenią i rzadziej niedokrwistością. Maksymalne zmniejszenie liczby białych krwinek obserwuje się pomiędzy 7 a 14 dniem od rozpoczęcia leczenia, a całkowita normalizacja czynności szpiku kostnego powraca około 20-22 dnia.

Leukopenia i ciężka leukopenia obserwowane są odpowiednio u 60% do 91% i 7% do 17% pacjentów leczonych tym produktem leczniczym w monoterapii. Trombocytopenia i ciężka trombocytopenia (poniżej $50\ 000/\text{mm}^3$) obserwowana jest odpowiednio u 28% do 41% i 4% do 20% pacjentów. Rzadziej obserwuje się niedokrwistość. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może być cięższe u pacjentów leczonych uprzednio innymi produktami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią. Istnieją doniesienia o przypadkach ostrej białaczki, która może występować z fazą przedbiałaczkową lub bez niej, u pacjentów jednocześnie leczonych produktami leczniczymi zawierającymi etopozyn i innymi produktami przeciwnowotworowymi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności i wymioty, które zwykle ustępują po lekach przeciwwymiotnych, były najczęściej obserwowanymi objawami u 32% do 43% pacjentów. Jadłowstręt obserwowano u 10% do 13% pacjentów, a zapalenie błony śluzowej jamy ustnej u 1% do 6% pacjentów. Biegunkę obserwowano u 1% do 3% pacjentów. Możliwe jest występowanie zapalenia przełyku.

Łysienie

Łysienie, zwykle odwracalne, obserwowano u 8%-66% pacjentów, a jego stopień i intensywność są zależne od dawki.

Niedociśnienie tętnicze krwi

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano u 1%-2% pacjentów, kiedy etopozyn był zbyt szybko podawany dożylnie (krócej niż 30 minut).

Inne rzadziej występujące działania niepożądane

Reakcje anafilaktyczne (ważne jest niezwłoczne podanie leków podnoszących ciśnienie krwi, glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych, koloidalnych roztworów zastępujących osocze), skurcz oskrzeli i bezdech (donoszono o przypadkach zgonów). Częstość występowania pomiędzy 0,7% a 2% pacjentów.

Zapalenie nerwu (0,7% pacjentów).

Bardzo rzadko: senność, zmęczenie, wysypka skórna, świąd, pigmentacja skóry, zaburzenia połykania, przemijająca ślepota korowa.

Etopozyd osiąga duże stężenia w wątrobie i nerkach, co może prowadzić do kumulacji leku w przypadku zaburzeń czynności wątroby i niewydolności nerek.

Jako miejscowe działanie niepożądane obserwowano występowanie zapalenia żył w żyłach, które były wykorzystywane do wlewu (szczególnie przy wyższych stężeniach podawanego roztworu), w wyniku podrażnienia związanego z wynaczynieniem.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania etopozyd. Przedawkowanie może powodować głównie toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i przewód pokarmowy. Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Nie ma skutecznego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny.

Kod ATC: L01CB01

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Etopozyd wykazuje działanie cytotoksyczne hamujące topoizomerazy II, enzymu rozszczepiającego dwa łańcuchy DNA podczas transkrypcji, replikacji i procesu odnowy. Etopozyd stabilizuje kompleks utworzony przez połączenie fragmentu białkowego enzymu z grupą 5-fosforanową rozciętego łańcucha DNA. W związku z powyższym zmniejsza możliwości naprawy podwójnego łańcucha cząstki DNA.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Etopozyd wiąże się z białkami w 99%. Objętość dystrybucji wynosi 0,36 l/kg. Etopozyd przenika głównie do wątroby, nerek, śledziony, mięśnia serca oraz jelit. Zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg jest mała i zmienna.

Okres półtrwania etopozyd w surowicy wynosi 8,1 godziny. 52% etopozyd wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. U pacjentów z niewydolnością nerek, klirens osoczowy etopozyd koreluje z klirens kreatyniny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niedostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80

Kwas cytrynowy bezwodny

Etanol bezwodny

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Etopozyd nie należy mieszać w tej samej strzykawce z jakimkolwiek innym produktem.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Wykazano, że rozcieńczony roztwór etopozyny o stężeniu do 0,2 mg/ml zachowuje stabilność przez 96 godzin w temperaturze poniżej 25°C, bez ochrony przed światłem.

Wykazano, że rozcieńczony roztwór etopozyny o stężeniu do 0,4 mg/ml zachowuje stabilność przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C, bez ochrony przed światłem.

Nie zaleca się stosowania roztworu etopozyny w stężeniach większych niż 0,4 mg/ml, ponieważ może to powodować strącanie się osadu. Roztwory wykazujące jakiegokolwiek oznaki strącania się osadu należy usunąć.

Tylko roztwory dożylnie przechowywane w szklanych fiolkach lub pojemnikach PVC mogą być używane do wlewów.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiole.

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z silikonowym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu flip-off oraz zabezpieczającą nakładką z PP, w tekturowym pudełku.

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

Pobrać z fiołki odpowiednią ilość koncentratu do sporządzania roztworu, odpowiadającą określonej dawce etopozyny.

Rozcieńczyć koncentrat w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy. Rozcieńczony roztwór należy podawać we wlewie dożylnym. Zaleca się niezwłoczne zużycie rozcieńczonego roztworu. Stężenie roztworu etopozyny nie powinno przekraczać 0,25 mg/ml, ponieważ może nastąpić wytrącanie osadu. Etoposid Actavis należy podawać w wolnym wlewie dożylnym trwającym 30 do 60 minut.

Etopozyny nie należy podawać dopłucnie ani dootrzewnowo.

Pozostały w fiole koncentrat należy zniszczyć.

Przygotowanie roztworu do infuzji Etoposid Actavis powinno być prowadzone osobno dla każdego pacjenta i w specjalnie do tego przeznaczonych pomieszczeniach.

Środki ostrożności dla personelu powinny obejmować stosowanie rękawic ochronnych, masek, odzieży ochronnej i okularów. Nie jest zalecane przygotowywanie roztworu przez kobiety w ciąży.

Pozostała nieużyta część roztworu, a także wszystkie przedmioty użyte do przygotowywania i podania roztworu powinny zostać zapakowane w worki polietylenowe i spalone w temperaturze 1 100°C.

Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu etopozyny ze skórą lub tkankami miękkimi, należy natychmiast dokładnie umyć skażone miejsce wodą z mydłem.

W wypadku jakiegokolwiek rozlania roztworu należy podjąć natychmiast odpowiednie działania, aby zabezpieczyć zalaną powierzchnię i ograniczyć ją poprzez przykrycie materiałami absorbującymi. Jeśli właściwe, zalaną powierzchnię można również zneutralizować 5 % roztworem wodorotlenku sodu. Zebrać

wszystkie użyte materiały absorbujące do worków polietylenowych i spalać w temperaturze 1 100°C, przez co najmniej 1 sekundę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**