

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etoposid-Ebewe, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 20 mg etopozydu (*Etoposidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty, jasnożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Etoposid-Ebewe jest wskazany w skojarzeniu z innymi cytostatykami w leczeniu guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Etopozyd należy stosować wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem wykwalifikowanego lekarza, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.

Kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu z produktami cytotoksycznymi.

Produkt Etoposid-Ebewe może być podawany wyłącznie w długotrwałej infuzji dożylniej. Nie wolno go podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Etopozyd w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy przed użyciem rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu, do uzyskania stężenia od 0,2 do 0,4 mg/ml. Końcowe stężenie wynosi zazwyczaj nie więcej niż 0,25 mg/ml.

Przygotowany roztwór należy podawać w postaci infuzji dożylniej, trwającej co najmniej 30-60 minut. Istnieją zgłoszenia o wystąpieniu niedociśnienia tętniczego w przypadku szybkiego podawania dożylnego. U niektórych pacjentów, zależnie od tolerancji, konieczne może być wydłużenie czasu infuzji.

Zaczerwienienie twarzy pacjenta wskazuje na zbyt szybkie podawanie infuzji.

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia podania leku poza naczynie.

Po rozpoczęciu leczenia kolejne dawki produktu leczniczego należy dostosować, jeśli u pacjenta klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.

Dostosowanie dawki

Dawkowanie produktu Etoposid-Ebewe należy ustalać z uwzględnieniem działania mielosupresyjnego

innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych lub wpływu wcześniejszej radioterapii bądź chemioterapii, które mogły zaburzyć rezerwę szpikową.

Dorośli

Zalecana dobową dawkę produktu Etoposid-Ebewe wynosi od 60 do 120 mg/m² pc. podawanych dożylnie przez 5 kolejnych dni. Ze względu na hamujące działanie etopozydu na czynność szpiku, nie należy powtarzać cykli leczenia częściej niż co 21 dni.

Cykl leczenia można powtórzyć wyłącznie po uprzednim skontrolowaniu morfologii i uzyskaniu zadowalającego obrazu krwi (liczba neutrofilów >1500/mm³ lub liczba płytek >100 000/mm³), chyba że mniejsze wartości tych parametrów wywołane są samą chorobą nowotworową.

Najczęściej stosowane są następujące schematy dawkowania: 100 mg/m² pc. przez 5 dni lub 120 mg/m² pc. co drugi dzień w dniach 1., 3. i 5.

Stosowanie u dzieci

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Etoposid-Ebewe dzieciom, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i prawidłową czynnością wątroby należy zmniejszyć dawkę etopozydu oraz kontrolować parametry hematologiczne i czynność nerek.

Zalecany schemat dawkowania początkowego na podstawie klirensu kreatyniny:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka dobową (% dawki standardowej)
>50	100
15 - 50	75
<15	Stosowanie przeciwwskazane, patrz punkt 4.3

Kolejne dawki należy ustalać z uwzględnieniem tolerancji leku przez pacjenta i uzyskanego obrazu klinicznego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie etopozydu jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min), patrz punkt 4.2;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku;
- podczas karmienia piersią;
- otrzymujących jednocześnie szczepionkę przeciw żółtej febrze lub inne żywe szczepionki (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Etopozyd może być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Etopozydu nie należy podawać w postaci wstrzyknięć dotętniczych i do jam ciała (doopłucnowo, dootrzewnowo lub do innych jam ciała).

Podczas dożylnego podawania etopozydu należy zachować ostrożność w celu uniknięcia

wynacznienia. Nieznany jest jeszcze sposób szczególnego leczenia reakcji występujących po wynacznieniu.

Stosowanie etopozydu może spowodować ciężką mielosupresję z możliwością zakażenia lub krwawienia. Opisywano również przypadki zakończone zgonem. Podczas i po zakończeniu leczenia etopozydem należy uważnie kontrolować czynność szpiku kostnego. Zahamowanie czynności szpiku kostnego powodujące ograniczenie dawki jest najbardziej znaczącym działaniem toksycznym związanym z leczeniem etopozydem. Na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki należy skontrolować liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów, stężenie hemoglobiny oraz wzór odsetkowy krwi.

Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia etopozydem była stosowana radioterapia i (lub) chemioterapia, należy zachować odpowiedni odstęp czasu między kuracjami, aby umożliwić regenerację szpiku kostnego.

Jeśli liczba leukocytów zmniejszy się poniżej $2000/\text{mm}^3$ lub liczba płytek krwi jest poniżej $50\,000/\text{mm}^3$, należy wstrzymać dalsze podawanie produktu leczniczego, aż do uzyskania poprawy parametrów hematologicznych (liczba płytek krwi $>100\,000/\text{mm}^3$, liczba leukocytów $>4000/\text{mm}^3$). W zależności od tego, czy etopozyd jest stosowany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym, parametry hematologiczne krwi zazwyczaj osiągają poprawę w ciągu 21 dni.

W trakcie leczenia należy monitorować czynność wątroby, patrz punkt 4.8.

U pacjentów, u których schemat leczenia obejmował etopozyd, notowano rozwój ostrej białaczki, również niepoprzedzonej zespołem mielodysplastycznym. Nie jest znane ani ryzyko skumulowane, ani czynniki sprzyjające rozwojowi białaczki wtórnej. Sugeruje się udział schematu podawania i dawki skumulowanej etopozydu, ale nie zostało to jednoznacznie ustalone.

Całkowita skumulowana dawka etopozydu ($>2000\text{ mg}/\text{m}^2\text{ pc.}$) zwiększa ryzyko ostrej białaczki nielimfoblastycznej. Wtórna białaczka o względnie krótkim okresie utajenia (średnio 35 miesięcy) jest typu monocytowego lub mielomonocytowego, charakteryzuje się nieprawidłowościami chromosomu 11q23 i u około połowy pacjentów dobrze reaguje na chemioterapię.

Rozpoznanie wtórnej białaczki u pacjentów przyjmujących pochodne epipodofilotoksyny jest możliwe na podstawie krótkiego okresu utajenia.

Stosowanie etopozydu wiąże się również z rozwojem ostrej białaczki promielocytowej (APL). Wydaje się, że ryzyko jej rozwoju zwiększa podawanie dawek $>4000\text{ mg}/\text{m}^2\text{ pc.}$

Przed rozpoczęciem stosowania etopozydu należy wyleczyć zakażenia bakteryjne lub wirusowe. Należy także zapobiegać kontaktom pacjenta z osobami, które niedawno otrzymały szczepionkę przeciwko wirusowi *polio*.

Podczas stosowania etopozydu mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne z takimi objawami, jak dreszcze, gorączka, nagłe zaczerwienienie skóry, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszność czy niedociśnienie tętnicze (które mogą zakończyć się zgonem, patrz punkt 4.8).

Leczenie jest objawowe. W razie wystąpienia opisanych objawów podawanie infuzji należy natychmiast przerwać, a następnie podawać leki zwiększające ciśnienie tętnicze krwi, kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, środki zwiększające objętość krwi.

W celu uniknięcia niedociśnienia tętniczego lub skurczu oskrzeli, roztwór do infuzji należy podawać w powolnej infuzji dożylną trwającej 30 do 60 minut.

Nudności i wymioty występują u około 30-40% pacjentów. Stosowanie leków przeciwwymiotnych umożliwia skuteczne kontrolowanie tego działania niepożądanego.

Przed zastosowaniem etopozydu należy ocenić konieczność jego podawania i korzyści z leczenia wobec ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Większość z tych działań ustępuje, jeśli są wcześniej wykryte. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych wymaga zmniejszenia dawki

etopozytu lub przerwania jego stosowania oraz wdrożenia odpowiedniego leczenia, zgodnie z kliniczną oceną lekarza. Etopozyd można zastosować ponownie z zachowaniem ostrożności i po dokładnym rozważeniu konieczności dalszego leczenia oraz możliwości nawrotu objawów działania toksycznego.

Ryzyko toksycznego działania etopozytu jest zwiększone u pacjentów z małym stężeniem albumin w surowicy. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy systematycznie kontrolować czynność tych narządów ze względu na ryzyko kumulacji leku.

Etopozyd należy podawać ostrożnie pacjentom poddawanych radioterapii lub chemioterapii, pacjentom z zaburzeniami rytmu serca, z przebytym zawałem mięśnia sercowego, z zaburzeniami czynności wątroby, z zaburzeniami czynności nerek, neuropatią obwodową, z zaburzeniami oddawania moczu, padaczką, uszkodzeniem mózgu lub z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej.

Etoposid-Ebewe zawiera 260,6 mg/ml etanolu. Pacjent o powierzchni ciała 1,6 m² otrzymuje 2,5 g etanolu wraz z dawką etopozytu 120 mg/m² pc. Należy o tym pamiętać podczas stosowania etopozytu u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub którzy obecnie stosują disulfiram.

Produktu leczniczego Etoposid-Ebewe nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 miesięcy ze względu na zawartość alkoholu benzyłowego (20 mg/ml) i możliwość wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Etopozyd wykazuje działanie mutagenne i rakotwórcze (patrz punkt 5.3). Należy to wziąć pod uwagę podczas planowania długotrwałej terapii.

Mężczyźni leczeni etopozydem powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Etopozyd może spowodować nieodwracalną niepłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Etopozyd może nasilać cytotoksyczne i hamujące czynność szpiku działanie innych produktów leczniczych (np. cyklosporyny). Po zastosowaniu dużych dawek cyklosporyny (po podaniu których jej stężenie we krwi przekraczało 2000 ng/ml) w skojarzeniu z etopozydem ekspozycja na etopozyd (AUC) zwiększała się o 80%, a klirens ogólnoustrojowy zmniejszał się o 38% w porównaniu z etopozydem stosowanym w monoterapii.

Skojarzone stosowanie z fenytoiną wiąże się ze zwiększeniem klirensu etopozytu i zmniejszeniem jego skuteczności.

Radioterapia lub podawanie produktów hamujących czynność szpiku może nasilać mielosupresję wywołaną przez etopozyd.

Działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych może się nasilać. Jednoczesne stosowanie etopozytu i warfaryny może spowodować zwiększenie wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego). Podczas skojarzonego leczenia zaleca się ściśle monitorowanie wartości INR.

Fenyllobutazon, salicylan sodu oraz kwas acetylosalicylowy mogą wypierać etopozyd z połączenia z białkami osocza.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania etopozytu z lekami hamującymi aktywność fosfatazy (tj. chlorowodorek lewamizolu).

Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych (np. szczepionki przeciw żółtej febrze) u pacjentów ze

zmniejszoną odpornością w wyniku chemioterapii może prowadzić do ciężkich zakażeń, nawet prowadzących do zgonu (patrz punkt 4.3).

W badaniach nieklinicznych wykazano oporność krzyżową między antracyklinami a etopozydem.

Interakcje o potencjalnie korzystnych skutkach

Etopozyd jest zazwyczaj stosowany w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi, a ich synergistyczne działanie z etopozydem związane jest głównie z działaniem cytotoksycznym. Taki synergizm wykazano w badaniach *in vitro* dla niektórych leków, w tym dla metotreksatu i cisplatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży. Istnieją podejrzenia, że etopozyd stosowany w okresie ciąży wywołuje ciężkie uszkodzenie płodu. Dlatego etopozydu nie należy stosować w okresie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę.

Ze względu na możliwość mutagennego działania etopozydu, kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni powinni podczas leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu stosować skuteczne metody antykoncepcji. Pacjentom, którzy planują potomstwo po zakończeniu leczenia należy zalecić specjalistyczną konsultację genetyczną. Etopozyd może osłabiać płodność mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Nie wiadomo, czy etopozyd przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki, dlatego należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie etopozydu po uwzględnieniu znaczenia leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu etopozydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których występują takie działania niepożądane, jak uczucie zmęczenia i senność, nie powinni wykonywać tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja częstości działań niepożądanych:

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 $< 1/1\,000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Działania niepożądane wg MedDRA		
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, małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość
Zaburzenia serca	Często	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje typu anafilaktycznego**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy

	Niezbyt często	Neuropatia obwodowa
	Rzadko	Napady drgawek***, przemijająca ślepotą korowa, neurotoksyczność (np. senność, uczucie zmęczenia)
Zaburzenia oka	Rzadko	Przemijająca utrata wzroku
Zaburzenia układu naczyniowego	Często	Przemijające niedociśnienie skurczowe po szybkim podaniu dożylnym, nadciśnienie tętnicze, zapalenie żyły
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, zaparcie, nudności i wymioty
	Często	Zapalenie błon śluzowych (w tym jamy ustnej i przełyku), biegunka
	Rzadko	Dysfagia, zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Toksyczne działanie na wątrobę
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie, pigmentacja
	Często	Wysypka, pokrzywka, świąd
	Niezbyt często	Obrzęk twarzy i języka, pocenie się
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, nawrót objawów popromiennego zapalenia skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia, złe samopoczucie
	Często	Wynaczynienie****

* Opisywano mielosupresję zakończoną zgonem.

** Reakcje typu anafilaktycznego mogą zakończyć się zgonem.

*** Napady drgawek wiążą się sporadycznie z reakcjami alergicznymi.

**** Powikłaniami wynaczynienia opisywanymi po wprowadzeniu etopozydu do obrotu były miejscowe toksyczne działania na tkankę miękką, obrzęk, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica, w tym martwica skóry.

Niżej przedstawiono średnią procentową częstość działań niepożądanych, notowaną podczas badań z zastosowaniem etopozydu stosowanego w monoterapii.

Toksyczność hematologiczna

Po podaniu etopozydu opisywano przypadki mielosupresji zakończonej zgonem. Zahamowanie czynność szpiku kostnego jest najczęściej działaniem ograniczającym dawkę etopozydu. Czynność szpiku kostnego powraca zazwyczaj w pełni do normy przed upływem 20 dni. Normalizacja parametrów hematologicznych zazwyczaj następuje po 24 - 28 dniach od ostatniej dawki, a podczas stosowania etopozydu w monoterapii nie obserwowano kumulacji działania toksycznego.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (u około 40%).

Nadir liczby granulocytów i płytek krwi występuje na ogół po 10-14 dniach od podania etopozydu lub fosforanu etopozydu, zależnie od drogi podania i schematu leczenia. Nadir występuje wcześniej po podaniu dożylnym niż po podaniu doustnym.

Leukopenię i ciężką leukopenię (mniej niż 1000 komórek/mm³) obserwowano w 60-91% i 7-17% przypadków po podaniu, odpowiednio, etopozydu i fosforanu etopozydu. Małopłytkowość i ciężką małopłytkowość (mniej niż 50 000 komórek/mm³) obserwowano w 28-41% i 4-20% przypadków po podaniu, odpowiednio, etopozydu i fosforanu etopozydu. U pacjentów z neutropenią leczonych etopozydem i fosforanem etopozydu bardzo często występowała gorączka i zakażenie.

Toksyczny wpływ na przewód pokarmowy

Głównymi objawami toksycznego działania na przewód pokarmowy są nudności i wymioty, notowane u 31-43% pacjentów otrzymujących dożylnie etopozyd. Można je zwykle opanować stosując leki przeciwwymiotne. U 10-13% pacjentów występował jadłowstręt, u 1-6% pacjentów zapalenie błony

śluzowej jamy ustnej, a u 1-13% pacjentów biegunka.

Lysienie

Do 66% pacjentów doświadczyło przemijającego łysienia, niekiedy postępującego do całkowitego wyłysienia.

Zmiany ciśnienia tętniczego

Niedociśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych etopozydem opisywano przemijające niedociśnienie tętnicze, które nie miało związku z toksycznym działaniem na serce lub zmiany w elektrokardiogramie. Niedociśnienie ustępuje zazwyczaj po przerwaniu infuzji i (lub) zastosowaniu leczenia podtrzymującego, jeśli uznane było za właściwe. Po wznowieniu leczenia infuzję należy podawać wolniej. Nie notowano opóźnionego niedociśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych opisywano epizody nadciśnienia tętniczego. Jeśli podczas podawania etopozydu wystąpi znaczące nadciśnienie, należy rozpocząć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Reakcje alergiczne

W trakcie lub bezpośrednio po dożylnym podaniu opisywano reakcje typu anafilaktycznego. Nie wyjaśniono, czy w ich rozwoju odgrywa rolę stężenie etopozydu lub szybkość infuzji. Ciśnienie tętnicze powraca zazwyczaj do normy w ciągu kilku godzin po przerwaniu infuzji. Reakcje typu anafilaktycznego mogą wystąpić po podaniu dawki początkowej etopozydu. Częstość reakcji anafilaktycznych była większa u dzieci otrzymujących roztwór do infuzji w stężeniu większym niż zalecane.

Po podaniu etopozydu występowały ostre, zakończone zgonem reakcje związane ze skurczem oskrzeli. U 2% pacjentów notowano nagle zaczerwienienie twarzy, a u 3% wysypki skórne.

Powikłania metaboliczne

Po podaniu etopozydu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami występował zespół rozpadu guza, niekiedy zakończony zgonem.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Udowodniono, że etopozyd osiąga duże stężenia w nerkach, co stwarza ryzyko kumulacji leku w przypadku zaburzenia czynności tego narządu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Brak miesiączki, cykle bezowulacyjne, zmniejszenie płodności, skąpe i krótkotrwałe miesiączki.

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/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po dożylnym podawaniu etopozydu przez 3 dni w całkowitych dawkach od 2,4 do 3,5 g/m² pc. występowało ciężkie zapalenie błon śluzowych i zahamowanie czynności szpiku kostnego.

U pacjentów otrzymujących dawki etopozydu większe niż zalecane występowała kwasica metaboliczna i przypadki ciężkiego działania toksycznego na wątrobę.

Nie jest dostępna szczególna odtrutka w przypadku przedawkowania.

Należy uważnie monitorować stan pacjenta i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny.

Kod ATC: L01CB01

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny o znaczącym działaniu cytotoksycznym i właściwościach zależnych od schematu dawkowania.

Mechanizm działania etopozydu polega na rozszczepieniu jednego lub obu łańcuchów DNA przez zaburzenie czynności topoizomerazy II (enzym otwierający łańcuch DNA) i tym samym hamowanie syntezy DNA w początkowej fazie działania topoizomerazy.

Śmierć komórki zależy od stężenia etopozydu i czasu trwania narażenia komórki na jego działanie.

Etopozyd działa zależnie od fazy cyklu komórkowego; zatrzymując komórki w fazie S i wczesnej fazie G₂. Etopozyd różni się od innych znanych pochodnych podofilotoksyny tym, że nie powoduje kumulacji w metafazie, lecz zapobiega mitozie komórek oraz niszczy komórki przygotowujące się do mitozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Obserwuje się znaczną zmienność międzyosobniczą właściwości farmakokinetycznych etopozydu. Etopozyd jest szybko dystrybuowany i w około 94% wiązany z białkami osocza. Właściwości farmakokinetyczne w zakresie zmniejszania się stężenia leku w osoczu krwi odpowiadają krzywej podwójnie wykładniczej zależności stężenia od czasu i modelowi dwukompartментowemu. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji waha się od 4 do 11 godzin. Wartości klirensu całkowitego wahają się od 33 do 38 ml/min i podobnie jak okres półtrwania w fazie końcowej, są niezależne od dawki w przedziale od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym przedziale dawek wartości AUC i C_{max} zwiększają się liniowo wraz z wartością dawki. Średnia objętość dystrybucji wynosi ok. 32% mc. Etopozyd ma stosunkowo słabe właściwości przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. Około 45% podanej dawki jest wydalone w moczu, 1/3 dawki jest wydalone w formie niezmienionej w ciągu 72 godzin. Tylko 6% lub mniej dożylnie podanej dawki jest wydalone z żółcią w postaci niezmienionej. Fenylobutazon, salicylan sodu i kwas salicylowy mogą mieć wpływ na wiązanie etopozydu z białkami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Etopozyd podany w zalecanych dawkach działa teratogenicznie u szczurów w mniejszym stężeniu niż stężenie występujące w praktyce klinicznej.

Genotoksyczność

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dotyczące mutacji genetycznych i chromosomalnych wskazują na mutagenne działanie etopozydu.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach potwierdzających rakotwórcze właściwości etopozydu. W związku z tym, że etopozyd ma właściwości uszkadzające DNA i może działać genotoksycznie, powinien być traktowany jako lek potencjalnie rakotwórczy dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy
Etanol (96%)
Kwas cytrynowy bezwodny
Makrogol 300
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Etopozydu nie należy mieszać z innymi lekami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Opisywano przypadki pęknięcia urządzeń plastikowych wykonanych z polimerów akrylowych lub polimerów ABS stosowanych z nierozcieńczonym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji Etoposid-Ebewe. Skutków takich nie zgłaszano po zastosowaniu etopozydu zgodnie z instrukcją, po rozcieńczeniu koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

3 lata

Po otwarciu

Koncentrat pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli nie zostanie on natychmiast wykorzystany, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu. Produktu pozostałego w fiolce po pierwszym pobraniu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wówczas koncentrat przechowywany w lodówce lub w temperaturze pokojowej z dostępem światła zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli nie zostanie on natychmiast wykorzystany, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu w stężeniu 0,2 mg/ml rozcieńczonego 0,9% NaCl lub 5% roztworem glukozy, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej, z dostępem światła oraz do 24 godzin roztworu w stężeniu 0,4 mg/ml rozcieńczonego 0,9% NaCl lub 5% roztworem glukozy, przechowywanego w temperaturze pokojowej z dostępem światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z oranżowego szkła zamknięta gumowym korkiem powlekany fluoropolimerem, w tekturowym pudełku.

1 fiolka po 2,5 ml zawierająca 50 mg etopozydu

1 fiolka po 5 ml zawierająca 100 mg etopozyny
1 fiolka po 10 ml zawierająca 200 mg etopozyny
1 fiolka po 20 ml zawierająca 400 mg etopozyny

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

Postępować zgodnie z wytycznymi dla produktów cytotoksycznych.

Nie należy stosować nierozcieńczonego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodu lub izotonicznym roztworem glukozy do infuzji. Stężenie etopozyny w rozcieńczonym roztworze do infuzji nie powinno przekraczać 0,4 mg/ml ze względu na ryzyko wytrącania się osadu.

Podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, podczas przygotowywania etopozyny do użycia konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności (rękawiczki, maska, odzież ochronna). Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji skórnych należy unikać kontaktu produktu leczniczego ze skórą i błonami śluzowymi.

W razie przypadkowego kontaktu etopozyny ze skórą lub błonami śluzowymi należy przemyć je dużą ilością wody z mydłem.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu oraz sprzęty i materiały użyte do przygotowania leku lub czyszczenia miejsca jego sporządzania, w tym rękawiczki, należy umieścić w wyznaczonym szczelnym pojemniku i usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Należy zachować ostrożność, by na kontakt z lekiem nie narażać kobiet w ciąży.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7760

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO