

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*).
1 fiolka 2,5 ml zawiera 50 mg etopozydu.
1 fiolka 5 ml zawiera 100 mg etopozydu.
1 fiolka 10 ml zawiera 200 mg etopozydu.
1 fiolka 20 ml zawiera 400 mg etopozydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml koncentratu zawiera 20 mg alkoholu benzyłowego
1 ml koncentratu zawiera 260,60 mg etanolu (96,7%)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jądra

Etoposid-Ebewe 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

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

Chłoniak Hodgkina

Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Chłoniak nieziarniczy

Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ostra białaczka szpikowa

Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ciążowa choroba trofoblastyczna

Etoposid-Ebewe 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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki produktu leczniczego Etoposid-Ebewe 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 lekami 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 nerkowy 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, w obchodzeniu się z i podczas przygotowania roztworu produktu leczniczego Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na produkt leczniczy Etoposid-Ebewe może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu produktu leczniczego Etoposid-Ebewe 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

Etoposid-Ebewe 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 się zapoznać z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi.

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

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Etoposid-Ebewe u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane podano w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy rozważyć wprowadzenie następujących zmian do dawki początkowej w zależności od wyniku pomiaru klirensu kreatyniny.

Wynik pomiaru 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 leku przez pacjenta i efektów klinicznych (patrz punkt 4.4). Ponieważ etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy, lek można podawać zarówno przed jak i po hemodializie (patrz punkt 4.9).

Sposób podawania

Produkt leczniczy podawany jest drogą powolnej infuzji dożylniej (zwykle przez 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.

U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne przeciwwskazane jest szczepienie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczepienie innymi żywymi szczepionkami (patrz punkt 4.5).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe 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 produktu leczniczego Etoposid-Ebewe w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie leku oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą produktu leczniczego Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania produktu leczniczego oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Mielosupresja

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią produktem leczniczym Etoposid-Ebewe. Odnotowano śmiertelny przypadek mielosupresji w wyniku podawania etopozydu. Pacjenci leczeni za pomocą produktu leczniczego Etoposid-Ebewe muszą być bacznie i często monitorowani w celu wykrycia mielosupresji zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Należy dokonywać pomiarów następujących parametrów hematologicznych na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego Etoposid-Ebewe: liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych

z rozmazem. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia za pomocą etopozydu stosowano radioterapię lub chemioterapię, należy odczekać odpowiednią ilość czasu, aby szpik kostny mógł wrócić do normy. Produktu leczniczego Etoposid-Ebewe nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek podawanych po dawce początkowej należy odpowiednio dostosować w przypadku gdy liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez ponad 5 dni lub równocześnie występuje gorączka lub infekcja, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 komórek/mm³, gdy występuje jakakolwiek toksyczność stopnia 3. lub 4. lub gdy 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 produktem leczniczym Etoposid-Ebewe.

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych za pomocą etopozydu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano przypadki wystąpienia ostrej białaczki z zespołem mielodysplastycznym lub bez. Nie jest znane ani skumulowane ryzyko, ani predysponujące czynniki rozwoju wtórnej białaczki. Zasugerowano, że jakąś rolę odgrywają tu oba schematy leczenia oraz skumulowane dawki etopozydu, ale nie zostało to jasno określone.

W niektórych przypadkach wtórnej białaczki zaobserwowano anomalie chromosomu 11q23 u pacjentów, którzy przyjmowali epipodofilotoksyny. Tego typu anomalie zaobserwowano u pacjentów, u których rozwijała się wtórna białaczka po leczeniu chemioterapią niezawierającą epipodofilotoksyn, oraz w przypadkach białaczki *de novo*. Inną cechą wtórnej białaczki u pacjentów przyjmujących epipodofilotoksyny wydaje się być krótki okres utajenia, z przeciętną medianą czasu do rozwoju białaczki wynoszącą około 32 miesięcy.

Nadwrażliwość

Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznych w okresie przyjmowania produktu leczniczego Etoposid-Ebewe, których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Stosuje się leczenie objawowe. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe, podając następnie środki podwyższające ciśnienie tętnicze, kortykosteroidy, produkty antyhistaminowe lub płyny zwiększające objętość krwi, w zależności od decyzji lekarza. Obserwowano zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości związanych z infuzją, gdy podczas podawania etopozydu stosowano zestaw z wbudowanym filtrem. Nie należy używać wbudowanych filtrów.

Niedociśnienie

Etoposid-Ebewe należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji (zwykle przez 30 do 60 minut), ponieważ odnotowano przypadki niedociśnienia jako możliwego działania niepożądanego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Reakcja w miejscu wkłucia

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

Małe stężenie albumin w surowicy krwi

Małe stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd. Pacjenci z małym 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 rozważać możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy regularnie monitorować czynność 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 mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna. Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie (patrz punkt 4.6).

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

- Alkohol benzyłowy
Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzyłowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych w tym zaburzeń oddychania (tzw. "gasping syndrome"). Minimalna ilość alkoholu benzyłowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności, jest nieznana. Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji.

Należy wziąć po uwagę u kobiet w ciąży, że duża ilość alkoholu benzyłowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Duże objętości alkoholu benzyłowego 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).

- Etanol
Produkt leczniczy Etoposid-Ebewe zawiera 252 mg etanolu w 1 ml. Ilość w 1 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 7 ml piwa lub 3 ml wina.

Dawka tego produktu leczniczego, podana dziecku w wieku 10 lat i o masie ciała 30 kg, spowoduje narażenie na etanol wynoszące 69,3 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (BAC) o około 11,6 mg/ 100 ml.

Dawka tego produktu leczniczego, podana dorosłemu o masie ciała 70 kg, spowoduje narażenie na etanol wynoszące 38,9 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (BAC) o około 6,5 mg/dl.

Dla porównania u osoby dorosłej pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/ 100 ml.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na farmakokinetykę etopozydu

Duże dawki cyklosporyny, powodujące zwiększenie jej stężenia w osoczu krwi do powyżej 2000 ng/ml, podawane z doustnie przyjmowanym etopozydem prowadziły do 80% zwiększenia ekspozycji na etopozyd (AUC) z 38% zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu w porównaniu z przyjmowaniem samego etopozydu.

Skojarzone leczenie z cispłatyną wiąże się ze zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu.

Równoczesne leczenie fenytoiną wiąże się ze zwiększeniem klirensu etopozydu i zmniejszeniem skuteczności, a inne pobudzające enzymy leczenia przeciwpadaczkowe może wiązać się ze zwiększeniem klirensu produktu leczniczego Etoposid-Ebewe oraz zmniejszeniem skuteczności.

Wiązanie się z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi 97%. Fenylobutazon, salicylan sodu i kwas acetylosalicylowy mogą wypierać etopozyd z wiązań z białkami osocza.

Wpływ etopozydu na farmakokinetykę innych leków

Równoczesne podawanie leków przeciwpadaczkowych oraz produktu leczniczego Etoposid-Ebewe może prowadzić do zmniejszonej kontroli napadów padaczkowych z powodu interakcji farmakokinetycznych między lekami.

Równoczesne podawanie warfaryny i etopozydu może powodować podwyższenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Zaleca się ściśle monitorowanie INR.

Interakcje farmakodynamiczne

W przypadku wykonania szczepienia przeciwko żółtej febrze istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej. Stosowanie żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.3).

Wcześniejsze lub równoczesne stosowanie innych leków o podobnym działaniu mielosupresyjnym, jak etopozyd, może mieć skumulowany lub synergiczny efekt (patrz punkt 4.4).

W badaniach nieklinicznych odnotowano oporność krzyżową między antracyklinami i etopozydem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym 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

Zupełnie nie ma lub istnieją bardzo skąpe dane na temat stosowania etopozydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ogólnie rzecz biorąc, etopozyd może być szkodliwy dla płodu, jeżeli podany zostanie kobiecie w ciąży. Produktu leczniczego Etoposid-Ebewe 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. Jeżeli lek ten stosowany będzie w czasie ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Etopozyd przenika do mleka ludzkiego. W przypadku karmienia piersią niemowląt istnieje możliwość wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych spowodowanych produktem leczniczym Etoposid-Ebewe. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia (patrz punkt 4.3).

Płodność

Etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, dlatego należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu etopozydu na zdolność 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

Zarys profilu bezpieczeństwa

Ograniczając wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią produktem leczniczym Etoposid-Ebewe. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej ≥ 450 mg/m² pc., najczęściej występującymi reakcjami 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 nad etopozydem oraz po wprowadzeniu go do obrotu odnotowano niżej wymienione reakcje niepożądane. Te reakcje niepożądane zestawiono według klasy organów ustrojowych oraz częstości, którą pogrupowano w następujące kategorie: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), *częstość nieznaną* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane (terminologia MedDRA)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zakażenia*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	często	ostra białaczka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	anemia, leukopenia, mielosupresja**, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	często	reakcje anafilaktyczne***
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznana	zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy
	niezbyt często	neuropatia obwodowa
	rzadko	przemijająca ślepota korowa, neurotoksyczność (np. senność i zmęczenie), zapalenia nerwu wzrokowego, napady padaczkowe****
Zaburzenia serca	często	arytmia, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania produktu leczniczego
	niezbyt często	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
	nieznana	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha, anoreksja, zaparcia, nudności i wymioty
	często	biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przełyku)
	rzadko	zaburzenia odczuwania smaku, trudności z przełykaniem
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	bardzo często	wypadanie włosów, przebarwienia skóry
	często	świąd, wysypka, pokrzywka
	rzadko	nawracające popromienne zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieznana	niepłodność
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	astenia, złe samopoczucie
	często	wynaczynienie*****, zapalenie żyły
	rzadko	gorączka
<p>* W tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i></p> <p>** Odnotowano przypadek mielosupresji zakończony zgonem.</p> <p>*** Reakcje anafilaktyczne mogą być przyczyną zgonu.</p> <p>**** Napady padaczkowe są niekiedy powiązane z reakcjami alergicznymi.</p> <p>***** W okresie po wprowadzeniu etopozydu do obrotu odnotowano przypadek wynaczynienia, w tym miejscowa toksyczność w tkance miękkiej, obrzęk, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica, w tym martwica skóry.</p>		

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej wymienione częstości zdarzeń niepożądanych, podane jako średnie wartości procentowe, pochodzą z badań, w których stosowano wyłącznie etopozyd.

Toksyczność hematologiczna

Odnotowano przypadek mielosupresji (patrz punkt 4.4) zakończony zgonem po podaniu etopozydu. Mielosupresja jest często czynnikiem ograniczającym wielkość dawki. Szpik kostny zwykle całkowicie powraca do normy do dnia 20. i nie odnotowano skumulowanej toksyczności. Liczba granulocytów i płytek krwi osiąga minimum około 10 do 14 dni po podaniu etopozydu, w zależności od drogi podania i schematu leczenia. Minimum osiągane jest zwykle wcześniej po podawaniu dożylnym w porównaniu z podawaniem doustnym leku. Leukopenię i ciężką leukopenię (mniej niż 1000 komórek/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 91% i 17% pacjentów leczonych etopozydem. Trombocytopenię i ciężką trombocytopenię (mniej niż 50 000 płytek krwi/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 23% i 9% pacjentów leczonych etopozydem. Bardzo często u pacjentów z neutropenią leczonych etopozydem występowała również gorączka i infekcje. Odnotowano przypadki krwawienia.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Nudności i wymioty są głównymi objawami toksyczności ze strony układu żołądkowo-jelitowego wynikającej ze stosowania etopozydu. Nudności i wymioty zwykle można kontrolować za pomocą terapii przeciwwymiotnej.

Wypadanie włosów

Odwracalne wypadanie włosów, niekiedy prowadzące do całkowitej utraty włosów, zaobserwowano u maksymalnie 44% pacjentów leczonych etopozydem.

Niedociśnienie

U pacjentów leczonych etopozydem odnotowano przemijające niedociśnienie w następstwie szybkiego dożylnego podania leku, które nie było związane z toksycznością kardiologiczną ani zmianami widocznymi w wynikach badania elektrokardiograficznego. Niedociśnienie zwykle ustępuje po wstrzymaniu infuzji etopozydu i (lub) zastosowaniu innego leczenia wspomagającego, stosownie do sytuacji. Po ponownym rozpoczęciu infuzji lek należy podawać w wolniejszym tempie. Nie odnotowano przypadków występowania opóźnionego niedociśnienia.

Nadciśnienie

W badaniach klinicznych, w których podawano etopozyd, odnotowano epizody nadciśnienia. Jeżeli u pacjentów otrzymujących etopozyd wystąpi klinicznie istotne nadciśnienie, należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające.

Nadwrażliwość

Odnotowano reakcje anafilaktyczne występujące w trakcie lub zaraz po podaniu dożylnym etopozydu. Nie wiadomo na pewno, jaką rolę w występowaniu reakcji anafilaktycznych odgrywa stężenie leku lub tempo infuzji. Ciśnienie krwi normalizuje się zwykle w ciągu kilku godzin po wstrzymaniu infuzji. Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić w trakcie podawania początkowej dawki etopozydu.

Występowanie reakcji anafilaktycznych (patrz 4.4) przejawiających się dreszczami, tachykardią, skurczem oskrzeli, dusznością, obfitym poceniem się, gorączką, świądem, nadciśnieniem lub niedociśnieniem, omdleniami, nudnościami i wymiotami odnotowano u 3% [7 z 245 pacjentów leczonych etopozydem w 7 badaniach klinicznych] pacjentów leczonych etopozydem. U 2% pacjentów odnotowano wypieki 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.

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

Powikłania metaboliczne

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że profil bezpieczeństwa leku w przypadku pacjentów pediatrycznych i 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

Łączne dawki w wysokości od 2,4 g/m² pc. do 3,5 g/m² pc. podawane dożylnie przez trzy dni powodowały ostre zapalenie błon śluzowych i mielotoksyczność. Odnotowano przypadki kwasicy metabolicznej i silnej hepatotoksyczności u pacjentów otrzymujących drogą dożylną większe od zalecanych dawki etopozydu. Podobnej toksyczności można się spodziewać w przypadku przyjmowania leku doustnie. Nie ma specyficznego antidotum. Dlatego należy stosować leczenie objawowe i wspomagające, a pacjenci powinni być bacznie monitorowani. Etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, 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. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. 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

Wchłanianie

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.

Metabolizm

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 przzerwania pierścienia laktonowego. Jest on również obecny w osoczu krwi ludzkiej, prawdopodobnie jako izomer trans. Z moczem ludzkim wydalane są również glukoronid 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 biologiczny okres półtrwania 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 biologicznego okresu półtrwania, 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 wydalanych było jako etopozyd) i z kałem w 44% podanej dawki po upływie 120 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Całkowity klirens i biologiczny okres półtrwania 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 leku w osoczu krwi w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) rosną liniowo wraz ze zwiększeniem wielkości dawki.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów chorych na raka z zaburzeniami czynności wątroby całkowity klirens etopozydu nie zmniejsza się.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami

w wieku ≤ 65 lat a pacjentami w wieku >65 lat, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci mniej więcej 55% dawki wydalane 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. Podwyższona aktywność SGPT u dzieci związana jest ze zmniejszonym całkowitym klirensiem leku. Zmniejszenie całkowitego klirensu etopozydu u dzieci może również być wynikiem wcześniejszego stosowania cisplatyny.

W przypadku dzieci stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem albumin w osoczu 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 lekami

W pewnym 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

Toksyczność przewlekła

U szczurów i myszy obserwowano występowanie anemii, leukopenii i trombocytopenii, 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 powoduje mutacje w komórkach ssaków.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach nad zwierzętami etopozyd wiązano z zależną od wielkości dawki embriotoksycznością i teratogennością.

Rakotwórczość

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczego, 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 leczniczy należy natychmiast zużyć. Jeżeli nie zostanie on natychmiast wykorzystany, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu leczniczego. Produktu leczniczego 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 fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy 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 powlekanym fluoropolimerem, w tekturowym pudełku. Fiolki mogą być umieszczone w opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleeving).

Jedna fiolka po 2,5 ml zawierająca 50 mg etopozydu.

Jedna fiolka po 5 ml zawierająca 100 mg etopozydu.

Jedna fiołka po 10 ml zawierająca 200 mg etopozydu.

Jedna fiołka po 20 ml zawierająca 400 mg etopozydu.

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

Postępować zgodnie z wytycznymi dla produktów cytotoksycznych.

Nie należy stosować nierozcieńzonego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodu lub izotonicznym roztworem glukozy do infuzji. Stężenie etopozydu 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 etopozydu 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 etopozydu 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 produktem leczniczym 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