

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Etoposide Kabi 20 mg/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 20 mg etopozidu.

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg etopozidu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg etopozidu.

Každá 25 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg etopozidu.

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg etopozidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý 1 ml obsahuje 30 mg benzylalkoholu.

Každý 1 ml obsahuje 241,4 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry, svetložltý až slabo žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm semenníkov

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na prvú líniu liečby rekurentného alebo refraktérneho karcinómu semenníkov u dospelých.

Malobunkový karcinóm pľúc

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu malobunkového karcinómu pľúc u dospelých.

Hodgkinov lymfóm

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu Hodgkinovho lymfómu u dospelých a pediatrických pacientov.

Non-Hodgkinov lymfóm

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu u dospelých a pediatrických pacientov.

Akútna myeloidná leukémia

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu akútnej myeloidnej leukémie u dospelých a pediatrických pacientov.

Gestačná trofoblastová neoplázia

Etopozid je indikovaný na prvú a druhú líniu liečby v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu vysoko rizikovej gestačnej trofoblastovej neoplázie u dospelých.

Karcinóm ovária

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu neepiteliálneho karcinómu ovária u dospelých.

Etopozid je indikovaný na liečbu platina-rezistentného/refraktérneho epiteliálneho karcinómu ovária u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Etopozid sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelá populácia

Odporúčaná dávka etopozidu u dospelých pacientov je 50 až 100 mg/m²/deň na 1. až 5. deň alebo 100 až 120 mg/m² na 1., 3. a 5. deň každý 3. až 4. týždeň v kombinácii s ďalšími liekmi indikovanými na liečbu ochorenia. Dávkovanie sa má upraviť vzhľadom na myelosupresívne účinky iných liekov v danej kombinácii alebo účinky predchádzajúcej rádioterapie alebo chemoterapie (pozri časť 4.4), ktoré mohli spôsobiť úbytok rezervy kostnej drene. Dávky nasledujúce po začiatkovej dávke sa majú upraviť, ak je počet neutrofilov menší ako 500 buniek/mm³ počas viac ako 5 dní. Okrem toho sa má dávka upraviť v prípade výskytu horúčky, infekcií, alebo ak je počet trombocytov menší ako 25 000 buniek/mm³, pokiaľ tento pokles nespôsobilo ochorenie. Následné dávky sa majú upraviť v prípade toxicity 3. alebo 4. stupňa, alebo ak je renálny klírens kreatinínu nižší ako 50 ml/min. Pri zníženom klírense kreatinínu 15 až 50 ml/min sa odporúča zníženie dávky o 25 %.

Opatrenia pri podávaní lieku: Tak ako pri iných potenciálne toxických zložkách aj pri zaobchádzaní a príprave roztoku etopozidu sa vyžaduje opatrnosť. Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie spojené s náhodnou expozíciou etopozidu. Odporúča sa používať rukavice. Ak sa roztok etopozidu dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite umyte pokožku mydlom a vodou a sliznice opláchnite vodou (pozri časť 6.6).

Staršia populácia

U starších pacientov (vek > 65 rokov) je potrebná úprava dávkovania iba na základe renálnej funkcie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Hodgkinov lymfóm; non-Hodgkinov lymfóm; akútna myeloidná leukémia

Etopozid bol použitý u pediatrických pacientov v rozsahu od 75 do 150 mg/m²/deň počas 2 až 5 dní v kombinácii s ďalšími protinádorovými liekmi. Liečebný režim sa má zvoliť podľa lokálnych štandardov starostlivosti.

Karcinóm ovária; malobunkový karcinóm pľúc; gestačná trofoblastová neoplázia; karcinóm semenníkov

Účinnosť a bezpečnosť etopozidu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa majú zväziť nasledujúce úpravy dávky, v závislosti od nameraného klírensu kreatinínu.

Nameraný klírens kreatinínu	Dávka etopozidu
> 50 ml/min	100 % dávky
15-50 ml/min	75 % dávky

U pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 15 ml/min a podstupujúcich dialýzu sa bude pravdepodobne potrebné ďalšie zníženie dávky, nakoľko klírens etopozidu sa u týchto pacientov bude naďalej znižovať (pozri časť 4.4). Následné dávkovanie pri stredne závažnej a závažnej poruche funkcie obličiek musí byť založené na znášanlivosti a klinickom účinku (pozri časť 4.4). Keďže etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné, môže sa podávať pred hemodialýzou a po nej (pozri časť 4.9).

Spôsob podávania

Etopozid sa podáva formou pomalej intravenózneho infúzie (zvyčajne počas 30 až 60 minútového intervalu) (pozri časť 4.4).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Laktácia (pozri časť 4.6).

Súbežné použitie vakcíny proti žltej zimnici alebo iných živých vakcín je kontraindikované u pacientov s imunosupresiou (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Etopozid sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov. Lekár musí vyhodnotiť potrebu a užitočnosť lieku voči riziku nežiaducich reakcií vo všetkých prípadoch, kedy sa zvažuje použitie etopozidu na chemoterapiu. Väčšina týchto nežiaducich reakcií je reverzibilných, ak sa odhalia včas. Ak sa vyskytnú závažné reakcie, je potrebné znížiť dávkovanie alebo prerušiť liečbu a urobiť primerané nápravné opatrenia podľa zhodnotenia klinického stavu lekárom. Pri opätovnom zahájení liečby etopozidom sa vyžaduje opatrnosť a primerané zváženie ďalšej potreby lieku, ako aj osobitná pozornosť týkajúca sa možného opakovaného výskytu toxicity.

Myelosupresia

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spájanou s liečbou etopozidom. Po podaní etopozidu bola hlásená fatálna myelosupresia. U pacientov liečených etopozidom sa musí počas liečby a po jej skončení starostlivo a často sledovať možný výskyt myelosupresie. Na začiatku liečby a pred každou nasledujúcou dávkou etopozidu sa musia merať nasledujúce hematologické parametre: počet krvných doštičiek, hemoglobín, počet bielych krviniek a diferenciál. Ak bol pacient pred začatím liečby etopozidom liečený rádioterapiou alebo chemoterapiou, je potrebné dodržať primeraný interval, aby sa obnovila činnosť kostnej drene.

Etopozid sa nemá podávať pacientom s počtom neutrofilov menším ako 1 500 buniek/mm³ alebo s počtom krvných doštičiek menším ako 100 000 buniek/mm³, pokiaľ toto nie je zapríčinené zhubným ochorením.

Dávky nasledujúce po začiatkovej dávke sa majú upraviť, ak je počet neutrofilov menší ako 500 buniek/mm³ počas viac ako 5 dní alebo pri výskyte horúčky alebo infekcie, ak je počet krvných

doštičiek menší ako 25 000 buniek/ mm³, ak sa vyvinie toxicita 3. alebo 4. stupňa alebo ak je renálny klírens nižší ako 50 ml/min.

Môže sa vyskytnúť závažná myelosupresia, ktorá môže spôsobiť infekciu alebo krvácanie. Pred začatím liečby etopozidom sa musia u pacienta dostať pod kontrolu bakteriálne infekcie.

Sekundárna leukémia

U pacientov liečených chemoterapeutickými režimami zahŕňajúcimi etopozid bol opísaný výskyt akútnej leukémie, ktorá sa môže vyskytnúť s myelodysplastickým syndrómom alebo bez neho. Nie je známe ani riziko kumulácie alebo predispozičné faktory súvisiace s rozvojom sekundárnej leukémie. Predpokladajú sa vplyvy dávkovacích režimov a kumulatívnych dávok etopozidu, neboli však ešte jednoznačne zafinované.

V niektorých prípadoch sekundárnej leukémie u pacientov dostávajúcich epipodofylotoxíny boli pozorované abnormality na chromozóme 11q23. Táto abnormalita sa tiež pozorovala u pacientov s rozvojom sekundárnej leukémie po liečbe chemoterapeutickými režimami nezahŕňajúcimi epipodofylotoxíny a pri leukémii, ktorá sa vyskytla *de novo*. Ďalším znakom, ktorý bol spájaný so sekundárnou leukémiou u pacientov, ktorí dostávali epipodofylotoxíny sa zdá byť krátka doba latencie, s priemerným stredným časom do rozvoja leukémie približne 32 mesiacov.

Hypersenzitivita

Pri etopozide si lekári musia byť vedomí možného výskytu anafylaktickej reakcie, ktorá sa prejavuje zimnicou, pyrexiou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe a hypotenziou, ktorá môže byť smrteľná. Liečba je symptomatická. Liečba etopozidom sa musí okamžite ukončiť a podľa zväženia lekára sa majú následne podať presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminiká alebo objemové expandéry.

Hypotenzia

Etopozid sa má podávať len pomalou intravenóznou infúziou (zvyčajne počas 30 až 60 minútového intervalu), nakoľko sa ako možný vedľajší účinok rýchlej intravenózne iniekcie zaznamenala hypotenzia.

Reakcie v mieste podania iniekcie

Počas podávania etopozidu sa môžu vyskytnúť reakcie v mieste podania iniekcie. Z dôvodu možnej extravazácie sa odporúča dôsledne sledovať miesto vpichu infúzie pre možnú infiltráciu počas podávania lieku.

Nízka hladina sérového albumínu

Nízka hladina sérového albumínu je spájaná so zvýšenou expozíciou etopozidu. Z tohto dôvodu u pacientov s nízkou hladinou sérového albumínu môže byť zvýšené riziko výskytu toxicít spojených s etopozidom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu so stredne závažnou (CrCl = 15 až 50 ml/min) alebo závažnou (CrCl < 15 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa musí etopozid podávať v zníženej dávke (pozri časť 4.2). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa musia merať hematologické parametre a v ďalších cykloch sa musí zväžiť úprava dávkovania na základe hematologickej toxicity a klinického účinku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa musí pravidelne sledovať funkcia pečene kvôli riziku akumulácie.

Syndróm z rozpadu nádoru

Po použití etopozidu v spojitosti s ďalšími chemoterapeutickými liekmi bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (niekedy smrteľný). Na odhalenie včasných prejavov syndrómu z rozpadu nádoru, a to hlavne u pacientov s rizikovými faktormi ako sú masívne nádory citlivé na liečbu a renálna insuficiencia, je potrebné dôsledné sledovanie pacientov. U pacientov s rizikom tejto komplikácie liečby sa musia zväžiť aj príslušné preventívne opatrenia.

Mutagénny potenciál

Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu. Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo. Etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, preto je potrebné zväžiť konzerváciu spermií za účelom budúceho otcovstva (pozri časť 4.6).

Pomocné látky, o ktorých má lekár vedieť:

Etanol

Tento liek obsahuje 241,4 mg alkoholu (etanol) v 1 ml, čo zodpovedá 24,14 % w/v. Množstvo 10,38 ml zodpovedá 62,64 ml piva alebo 25,06 ml vína na dávku.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u gravidných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Pretože sa tento liek zvyčajne podáva pomaly počas viac ako 1 hodiny, účinky alkoholu sa môžu znížiť.

Benzylalkohol

Tento liek obsahuje 30 mg benzylalkoholu v 1 ml. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Vysoké množstvá sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Intravenózne podanie benzylalkoholu bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u novorodencov (“syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)”). Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe.

Polysorbát 80

Etoposide Kabi obsahuje polysorbát 80. U predčasne narodených novorodencov bol s použitím injekčného vitamínu E obsahujúceho polysorbát 80, spájaný život ohrozujúci syndróm zlyhania pečene a obličiek, poškodenie pľúc, trombocytopenia a ascites.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napr. propylénglykol alebo etanol môžu viesť k hromadeniu etanolu a vyvolávať nežiaduce účinky, najmä u malých detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou schopnosťou.

Účinky ďalších liekov na farmakokinetiku etopozidu

Vysoké dávky cyklosporínu vedúce ku plazmatickým koncentráciám nad 2 000 ng/ml, podávané súbežne s perorálnym etopozidom viedli k 80% zvýšeniu expozície etopozidu (AUC) s 38% poklesom celkového klírensu etopozidu v tele v porovnaní so samotným etopozidom.

Súbežná liečba cisplatinou je spájaná so zníženým celkovým klírensom etopozidu.

Súbežná liečba fenytoínom je spájaná so zvýšeným klírensom etopozidu a zníženou účinnosťou a ďalšia antiepileptická liečba indukujúca enzýmy môže byť spájaná so zvýšeným klírensom etopozidu a zníženou účinnosťou.

Pri podávaní etopozidu s liekmi znižujúcimi účinnosť etopozidu je potrebná opatrnosť.

Väzba na plazmatické bielkoviny *in vitro* je 97 %. Fenylbutazón, nátriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová môžu vytiesniť etopozid z väzby na plazmatické bielkoviny.

Účinok etopozidu na farmakokinetiku iných liekov

Súbežné podávanie antiepileptík a etopozidu môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov v dôsledku farmakokinetických interakcií medzi liekmi.

Súbežné podávanie warfarínu a etopozidu môže spôsobiť zvýšenie INR (medzinárodný normalizovaný pomer - international normalized ratio). Odporúča sa starostlivé sledovanie INR.

Farmakodynamické interakcie

Pri použití vakcíny proti žltej zimnici existuje zvýšené riziko fatálneho systémového ochorenia spôsobeného vakcináciou. U pacientov s imunosupresiou je použitie živých vakcín kontraindikované. (pozri časť 4.3).

Dá sa očakávať, že predošlé alebo súbežné použitie iných liekov s podobným myelosupresívnym účinkom ako má etopozid bude mať aditívne alebo synergické účinky (pozri časť 4.4).

V predklinických štúdiách bola hlásená skrížená rezistencia medzi antracyklínmi a etopozidom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku majú počas liečby etopozidom používať primeranú antikoncepciu na zabránenie gravidity. Etopozid sa preukázal ako teratogénny u myší a potkanov (pozri časť 5.3). Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití etopozidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vo všeobecnosti etopozid môže spôsobiť poškodenie plodu, ak je podávaný gravidným ženám. Etopozid sa nemá používať počas gravidity, ak klinický stav ženy nevyžaduje liečbu etopozidom. Ženy v plodnom veku je potrebné poučiť, aby neotehotneli. Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po nej. Ak sa tento liek použije počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, má byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Etopozid sa vylučuje do ľudského mlieka. Existuje možnosť závažných nežiaducich reakcií z etopozidu u dojčených detí. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu etopozidom sa má spraviť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu (pozri časť 4.3).

Benzylalkohol sa pravdepodobne vylučuje do materského mlieka a perorálnou cestou sa môže dostať do tela dojčaťa.

Fertilita

Keďže etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, je potrebné zvážiť konzerváciu spermií za účelom budúceho otcovstva.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Etopozid môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ktoré ovplyvňujú schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ako sú únava, somnolencia, nauzea, vracanie, kortikálna slepota, hypersenzitívne reakcie s hypotenziou. Ak sa u pacientov vyskytnú takéto nežiaduce reakcie, nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spájanou s liečbou etopozidom. V klinických štúdiách, v ktorých sa etopozid podával ako jediná látka pri celkovej dávke $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkoľvek závažnosti leukopénia (91 %), neutropénia (88 %), anémia (72 %), trombocytopenia (23 %), asténia (39 %), nauzea a/alebo vracanie (37 %), alopecia (33 %) a zimnica a/alebo horúčka (24 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie etopozidu boli hlásené z klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencií výskytu definovaných nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), *neznáme* (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (MedDRA terminológia)
<i>Infekcie a nákazy</i>	časté	infekcia
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	časté	akútna leukémia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	veľmi časté	myelosupresia*, leukopénia, trombocytopenia, neutropénia, anémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	časté	anafylaktické reakcie**
	neznáme	angioedém, bronchospazmus
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	neznáme	syndróm z rozpadu nádoru
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrat
	menej časté	periférna neuropatia
	zriedkavé	záchvat***, optická neuritída, prechodná kortikálna slepota, neurotoxicity (napr. somnolencia, únava)
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	časté	infarkt myokardu, arytmia
<i>Poruchy ciev</i>	časté	prechodná systolická hypotenzia sprevádzajúca rýchle intravenózne podanie, hypertenzia
	menej časté	krvácenie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	zriedkavé	pľúcna fibróza, intersticiálna pneumonitída

	neznáme	bronchospazmus
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	veľmi časté	abdominálna bolesť, zápcha, nauzea a vracanie, anorexia
	časté	mukozitída (vrátane stomatitídy a ezofagitídy), hnačka
	zriedkavé	dysfágia, porucha chuti
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	veľmi časté	hepatotoxicita, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	veľmi časté	alopécia, pigmentácia
	časté	vyrážka, žihľavka, pruritus
	zriedkavé	Stevensov –Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, dermatitída spôsobená predchádzajúcim ožarovaním
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	neznáme	neplodnosť
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	veľmi časté	asténia, malátnosť
	časté	extravazácia****, flebitída
	zriedkavé	pyrexia
<p>* Bola hlásená myelosupresia so smrteľným koncom. ** Anafylaktické reakcie môžu byť fatálne. *** Záchvat je príležitostne spájaný s alergickými reakciami. **** Komplikácie po uvedení lieku na trh hlásené pre extravazáciu zahŕňali lokálnu toxicitu mäkkého tkaniva, opuch, bolesť, celulitídu a nekrózu vrátane nekrózy kože.</p>		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V častiach uvedených nižšie je výskyt nežiaducich udalostí vyjadrený percentuálnym podielom, ktorý je získaný zo štúdií, v ktorých sa na liečbu použil samotný etopozid.

Hematologická toxicita

Po podaní etopozidu bola hlásená myelosupresia (pozri časť 4.4) so smrteľným koncom. Myelosupresia je najčastejšie dávkou limitujúcim nežiaducim účinkom. Obnovenie kostnej drene väčšinou prebehne do 20. dňa a nebola hlásená žiadna kumulatívna toxicita.

Najnižšie hodnoty granulocytov a krvných doštičiek sa zvyknú vyskytovať približne 10 až 14 dní po podaní etopozidu, v závislosti od spôsobu podania a liečebnej schémy. Pri intravenóznom podaní sa najnižšie hodnoty zvyknú vyskytnúť skôr ako pri perorálnom podaní.

Pri použití etopozidu sa leukopénia pozorovala u 91 % pacientov a závažná leukopénia (menej ako 1 000 buniek/mm³) u 17 % pacientov. Pri použití etopozidu sa trombocytopénia pozorovala u 23 % pacientov a závažná trombocytopénia (menej ako 50 000 krvných doštičiek/mm³) u 9 % pacientov. Veľmi časté boli aj hlásenia horúčky a infekcie u pacientov s neutropéniou liečených etopozidom. Hlásilo sa krvácanie.

Gastrointestinálna toxicita

Nauzea a vracanie sú hlavnými gastrointestinálnymi toxicitami etopozidu. Nauzea a vracanie je možné zvyčajne kontrolovať antiemetickou liečbou.

Alopécia

Reverzibilná alopecia, niekedy vyúsťujúca do úplného vypadania vlasov, bola pozorovaná u 44 % pacientov liečených etopozidom.

Hypotenzia

U pacientov liečených etopozidom bola po rýchlom intravenóznom podaní hlásená prechodná hypotenzia, ktorá nebola spájaná s toxickými účinkami na srdce alebo zmenami na elektrokardiograme. Hypotenzia zvyčajne ustúpi po prerušení infúzie etopozidu a/alebo po podaní inej primeranej podpornej liečby. Nasledujúcu infúziu je potrebné podať pomalšie. Nebola zaznamenaná žiadna oneskorená hypotenzia.

Hypertenzia

V klinických štúdiách s etopozidom boli hlásené prípady hypertenzie. Ak sa u pacientov dostávajúcich etopozid vyskytne klinicky významná hypertenzia, má sa začať primeraná podporná liečba.

Hypersenzitivita

Počas alebo hneď po intravenóznom podaní etopozidu boli hlásené anafylaktické reakcie. Nie je známe, aký význam pre rozvoj anafylaktických reakcií má koncentrácia alebo rýchlosť podávania infúzie. Krvný tlak sa zvyčajne ustáli v priebehu niekoľkých hodín po prerušení infúzie. Anafylaktické reakcie sa môžu vyskytnúť pri začiatkovej dávke etopozidu.

Anafylaktické reakcie, ktoré sa prejavujú zimnicou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe, diaforézou, pyrexiou, pruritom, hypertenziou alebo hypotenziou, synkopou, nauzeou a vracaním boli hlásené u 3 % pacientov liečených etopozidom. Sčervenanie tváre bolo hlásené u 2 % pacientov a kožné vyrážky u 3 % pacientov. Tieto reakcie zvyčajne zareagovali ihneď na prerušenie infúzie a na podanie presorických látok, kortikosteroidov, antihistaminík alebo objemových expandérov podľa potreby.

Pri etopozide boli hlásené akútne fatálne reakcie spájané s bronchospazmom. Taktiež bolo hlásené apnoe so spontánnym obnovením dýchania po prerušení infúzie.

Metabolické komplikácie

Po použití etopozidu v kombinácii s inými chemoterapeutikami bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (niekedy smrteľný) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že bezpečnostný profil u pediatrických pacientov a dospelých bude rovnaký.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Celkové dávky 2,4 g/m² až 3,5 g/m² podávané intravenózne počas troch dní viedli k závažnej mukozitíde a myelotoxicite. Metabolická acidóza a prípady závažnej hepatálnej toxicity boli hlásené u pacientov dostávajúcich intravenózne vyššie ako odporúčané dávky etopozidu. Podobné toxicity je možné očakávať aj pri perorálnych formách. Nie je dostupné špecifické antidotum. Liečba má byť preto symptomatická a podporná a pacienti musia byť starostlivo sledovaní. Etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá; deriváty podofylotoxínu, ATC kód: L01CB01.

Mechanizmus účinku

Hlavný účinok etopozidu sa zdá byť v neskorej S-fáze a skorej G₂-fáze časti cyklu buniek cicavcov. Môžu sa vyskytovať dve odpovede závislé od dávky: pri vysokých koncentráciách (10 µg/ml alebo viac) sa pozoruje lýza buniek vstupujúcich do mitózy, pri nízkych koncentráciách (0,3 až 10 µg/ml) sú bunky blokované, aby vstúpili do profázy. Mikrotubulárne zoskupenie nie je ovplyvnené. Prevažujúci makromolekulárny účinok etopozidu sa javí v ruptúre dvojitého vlákna interakciou s DNA topoizomerázou II alebo tvorbou voľných radikálov. Preukázalo sa, že etopozid spôsobuje zastavenie metafázy v kuracích fibroblastoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznei infúzii alebo perorálnom podaní kapsuly, hodnoty C_{max} a AUC vykazujú zreteľnú intra- a interindividuálnu variabilitu.

Distribúcia

Priemerné hodnoty distribučných objemov v rovnovážnom stave sú v rozsahu od 18 do 29 litrov. Etopozid preukazuje slabú penetráciu do CSF (cerebrospinálna tekutina). *In vitro* sa etopozid vysoko viaže na bielkoviny (97 %) v ľudskej plazme.

Pomer väzby etopozidu koreluje priamo so sérovým albumínom u pacientov s rakovinou a u obyčajných dobrovoľníkov (pozri časť 4.4). U pacientov s rakovinou nenaviazaná frakcia etopozidu významne koreluje s bilirubínom.

Biotransformácia

Metabolit hydroxykyseliny [kyselina 4'-dimetylepipodofyl-9-(4,6 O-etylidén-β-D-glukopyranozid)], vytvorený otvorením laktonového kruhu, sa zistil v moči dospelých a detí. Taktiež je prítomný v ľudskej plazme pravdepodobne ako trans-izomér. Glukuronidové a/alebo sulfátové konjugáty etopozidu sa taktiež vylučujú do ľudskeho moču. Okrem toho, k O-demetylácií dimetoxifenolového kruhu dochádza prostredníctvom izoenzymovej cesty CYP450 3A4 za vzniku zodpovedajúceho katecholu.

Eliminácia

Dispozíciu etopozidu pri intravenóznom podaní najlepšie opisuje bifazický proces s distribučným polčasom približne 1,5 hodiny a terminálnym eliminačným polčasom v rozsahu 4 až 11 hodín. Celkový telesný klírens sa pohybuje od 33 do 48 ml/min alebo od 16 do 36 ml/min/m² a rovnako ako terminálny eliminačný polčas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislý. Po intravenóznom podaní ¹⁴C etopozidu (100 až 124 mg/m²) bola stredná návratnosť rádioaktivity v moči 56 % (45 % dávky bolo vylúčené ako etopozid) a fekálna návratnosť rádioaktivity 44 % z dávky podanej za 120 hodín.

Linearita/nelinearita

Celkový telesný klírens a terminálny eliminačný polčas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislý. V rámci rovnakého rozsahu dávky, plocha pod časovou krivkou koncentrácie v plazme vs. časové krivky (AUC) a hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) sa zvyšujú lineárne s dávkou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek dostávajúcich etopozid sa preukázal znížený celkový telesný klírens, zvýšené AUC a vyšší distribučný objem v rovnovážnom stave (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s rakovinou aj s dysfunkciou pečene nie je celkový telesný klírens etopozidu znížený.

Staršia populácia

Aj keď boli pozorované menšie rozdiely vo farmakokinetických parametroch u pacientov vo veku ≤ 65 rokov a > 65 rokov, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

Pediatrická populácia

U detí je približne 55 % dávky vylučovanej do moču ako etopozid za 24 hodín. Stredný renálny klírens etopozidu je 7 až 10 ml/min/m² alebo okolo 35 % celkového telesného klírnsu v celom rozsahu dávky od 80 až 600 mg/m². Etopozid je preto vylučovaný aj renálnymi aj nerenálnymi procesmi, t.j. metabolizmom a vylučovaním žľou. Vplyv ochorenia obličiek na klírens etopozidu v plazme u detí nie je známy. U detí sú zvýšené hladiny ALT spojené so zníženým celkovým telesným klírnsom liekov. Predchádzajúce podávanie cisplatiny u detí môže tiež viesť k zníženiu celkového telesného klírnsu etopozidu.

U detí bol zistený nepriamy vzťah medzi hladinami albumínu v plazme a renálnym klírnsom etopozidu.

Pohlavie

Aj keď boli medzi pohlaviami pozorované menšie rozdiely vo farmakokinetických parametroch, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

Liekové interakcie

V štúdií účinkov iných liečiv na *in vitro* viazanie ¹⁴C etopozidu na ľudské bielkoviny v sére, len fenylbutazón, natriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová vytesnili etopozid naviazaný na proteín v koncentráciách všeobecne dosiahnutých *in vivo* (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

U potkanov a myši bola pozorovaná anémia, leukopénia a trombocytopénia, kým psy mali miernu reverzibilnú deterioráciu funkcie pečene a obličiek. Násobok dávky (založený na mg/m² dávkach) pre tieto zistenia pri hladine, kedy sa nepozorovali nežiaduce účinky (NOAEL), v predklinických štúdiách boli \geq približne 0,05 krát v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou. Historicky, predklinické druhy boli citlivejšie v porovnaní s ľuďmi voči cytotoxickým látkam. Bola hlásená testikulárna atrofia, zástava spermatogenézy a spomalenie rastu u potkanov a myši.

Mutagenita

Etopozid je mutagénny v bunkách cicavcov.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na zvieratách bol etopozid spájaný s dávkovo súvisiacou embryotoxicitou a teratogenitou.

Karcinogénny potenciál

Na základe mechanizmu účinku sa má etopozid považovať za potenciálny karcinogén u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makrogol 300
polysorbát 80 (E433)
benzylalkohol (E1519)
etanol
bezvodá kyselina citrónová (E330)

6.2 Inkompatibility

Pri použití nezriedeného etopozidu s plastovými zdravotníckymi pomôckami vyrobenými z akrylu alebo z polymérov ABS bolo hlásené ich praskanie. Tieto účinky neboli hlásené s etopozidom po zriedení koncentráту na infúzny roztok podľa pokynov.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka pred otvorením

2 roky

Po riedení

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku zriedeného na koncentráciu 0,2 mg/ml alebo 0,4 mg/ml bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 15 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 12 hodín pri teplote 15 °C až 25 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nariedený liek neuchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C) pretože to môže spôsobiť precipitáciu. Roztoky vykazujúce akékoľvek známky precipitácie sa nesmú použiť.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číre tvarované injekčné liekovky zo skla typu I s objemom 5 ml, 10 ml, 30 ml a 50 ml uzavreté 20 mm brómbutylovou gumenou zátkou, zabezpečené 20 mm vyklápacími hliníkovými viečkami (zelené, modré, červené a žlté podľa objemu, v uvedenom poradí).

Veľkosti balenia: Etopozid je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku s objemom 5 ml, 10 ml, 25 ml a 50 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Etopozid sa musí tesne pred použitím zriediť 5 % (50 mg/ml) vodným roztokom dextrózy alebo 0,9 % (9 mg/ml) roztokom chloridu sodného na dosiahnutie výslednej koncentrácie 0,2 mg/ml až 0,4 mg/ml. Pri vyšších koncentráciách môže dôjsť k precipitácii etopozidu. Roztoky vykazujúce akékoľvek známky precipitácie sa nesmú použiť. Etopozid SA NESMIE PODÁVAŤ RÝCHLOU INTRAVENÓZNOU INJEKCIU.

Pri likvidácii odpadu postupujte v súlade s pokynmi o bezpečnom zaobchádzaní s antineoplastickými látkami. Zabráňte akémukoľvek kontaktu s tekutinou. Počas prípravy a rekonštitúcie prísne dodržiavajte aseptické pracovné postupy. Bezpečnostné opatrenia zahŕňajú použitie ochranných rukavíc, masky na tvár, ochranných okuliarov a ochranného oblečenia. Odporúča sa použiť box s vertikálnym laminárnym prúdením vzduchu (LAF).

Počas podávania lieku sa majú používať rukavice. S cytotoxickými látkami by nemali zaobchádzať tehotné zdravotné pracovníčky. Postupy pri likvidácii odpadu by mali zohľadňovať cytotoxickú povahu tejto látky.

V prípade kontaktu etopozidu s kožou, sliznicami alebo očami ich ihneď poriadne opláchnite vodou. Mýdlo sa môže použiť na očistenie kože.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0216/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Júl 2021