

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

Етопекс 100 mg/5 ml концентрат за раствор за инфузија

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

**Активна супстанца:** секоја вијала (5ml) содржи 100 mg етопосид.

**Експципиенси:** бензил алкохол, анхидрозна лимонска киселина, апсолутен етанол, полисорбат 80, PEG 300.

За целосна листа на експципиенси, видете дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.

Производот е бистар, безбоен до бледо жолт раствор, без честички.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

##### **Карцином на тестиси**

Еторех е индициран, во комбинација со други одобрени хемотерапевтски агенси, за третман на прва линија,

рекурентен или рефракторен карцином на тестисите кај возрасни.

##### **Ситноклеточен карцином на бели дробови**

Еторех е индициран, во комбинација со други одобрени хемотерапевтски агенси, за третман на ситноклеточен карцином на бели дробови кај возрасни.

##### **Hodgkin-ов лимфом**

Еторех е индициран, во комбинација со други одобрени хемотерапевтски агенси, за третман на Hodgkin-ов лимфом кај возрасни и педијатриски пациенти.

##### **Non-Hodgkin-ов лимфом**

Еторех е индициран, во комбинација со други одобрени хемотерапевтски агенси, за третман на Non-Hodgkin-ов лимфом кај возрасни и педијатриски пациенти.

##### **Акутна миелоидна леукемија**

Еторех е индициран, во комбинација со други одобрени хемотерапевтски агенси, за третман на акутна миелоидна леукемија кај возрасни и педијатриски пациенти.

##### **Гестационална трофобластна неоплазија**

Еторех е индициран за терапија од прва и втора линија, во комбинација со други одобрени хемотерапевтски агенси, за третман на високоризична гестационална трофобластна неоплазија кај возрасни.

##### **Оваријален карцином**

Еторех е индициран, во комбинација со други одобрени хемотерапевтски агенси, за третман на неспителен оваријален канцер кај возрасни.



Еторех е индициран за третман на платина-резистентен/ефракторен епителијален оваријален карцином кај возрасни.

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

Еторех треба да биде администриран и терапијата надгледувана под супервизија на квалификуван лекар, со искуство во употреба на антинеопластични лекови (видете дел 4.4).

### Дозирање:

#### **Возрасни**

Препорачаната доза на етопосид кај возрасни пациенти е 50-100 mg/m<sup>2</sup>/дневно од првиот до петтиот ден или 100-120 mg/m<sup>2</sup>/дневно на првиот, третиот и петтиот ден на секои 3 до 4 недели, во комбинација со останати лекови индицирани за терапија на соодветната болест. Дозата треба да се модифицира, земајќи ги в предвид миелосупресивните ефекти на другите лекови во комбинација или ефектите од претходна радиотерапија или хемотерапија (видете дел 4.4), што може да ја наруши резервата на коскената срцевина. Дозите по почетната доза треба да бидат прилагодени ако бројот на неутрофили е под 500 клетки/mm<sup>3</sup> повеќе од 5 дена. Дополнително, дозата треба да се прилагоди во случај на појава на треска, инфекции или при број на тромбоцити под 25.000 клетки/mm<sup>3</sup>, што не е предизвикано од болеста. Следните дози треба да се прилагодат во случај на појава на токсичност од 3 или 4 степен или ако реналниот клиренс на креатинин е под 50 ml/min. При намален клиренс на креатинин од 15 до 50 mL/min се препорачува намалување на дозата за 25%.

Мерки на претпазливост при администрација: Како и со другите потенцијално токсични соединенија, треба да се внимава при ракување и подготовка на растворот на етопосид. Може да се појават кожни реакции предизвикани од случајно изложување на етопосид. Препорачлива е употреба на ракавици. Доколку растворот на етопосид дојде во контакт со кожата или мукоза, веднаш измијте ја кожата со сапун и вода и исплакнете ја мукозата со вода (види дел 6.6).

#### **Повозрасни пациенти**

Не е неопходно прилагодување на дозата кај повозрасни пациенти (>65 години), освен тоа базирано на реналната функција (видете дел 5.2).

#### **Педијатриска популација**

Hodgkin-ов лимфом; Non-Hodgkin-ов лимфом; акутна миелоидна леукемија

Етопосид кај педијатриски пациенти се користел во опсег од 75 до 150 mg/m<sup>2</sup>/ден (еквивалент на етопосид) во тек на 2 до 5 дена, во комбинација со други антинеопластични агенси. Соодветниот дозажен режим треба да се избере во согласност со локалните терапевтски стандарди.

Оваријален канцер; ситноклеточен карцином на белите дробови; гестационална трофобластна неоплазија; карцином на тестисите

Безбедноста и ефикасноста на етопосидот кај пациенти на возраст под 18 години не се утврдени. Моментално достапните податоци се опишани во дел 5.2, но не може да се даде препорака за дозирање.

#### **Пациенти со нарушена бубрежна функција**

Кај пациенти со ренално оштетување треба да се земат предвид следниве почетни прилагодувања на дозата, врз основа на клиренсот на креатинин.

Клиренс на креатинин	Доза
>50	100 % од дозата
15-50	75 % од дозата



Кај пациентите со клиренс на креатинин помалку од 15 ml/min и кои се на дијализа, веројатно ќе биде потребно намалување на дозата, со оглед дека клиренсот на етопосид е дополнително намален кај овие пациенти (видете дел 4.4). Последователните дозирања кај пациенти со умерени до тешки нарушувања, треба да се базираат на толеранција на пациентот и клиничката ефикасност (видете дел 4.4). Со оглед дека етопосидот и неговите метаболити не се дијализабилни, може да се администрира пред и после хемодијализа (видете дел 4.9).

#### Метод на администрација

Еторех се администрира со спора интравенска инфузија (обично во период 30-60 минути) (видете дел 4.4).

За инструкции за дилуција на лекот пред администрација, видете дел 6.6.

### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

- Преосетливост кон активната супстанца или кон било кој од ексципиенсите наведени во делот 6.1
- Истовремена употреба на вакцина против жолта треска или други живи вакцини е контраиндицирана кај имunosупримирани пациенти (видете дел 4.5)
- Доење (видете дел 4.6).

### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување**

Еторех треба да се администрира само под надзор на квалификуван лекар кој има искуство во користењето на антинеопластични лекови. Во сите случаи каде што се смета за користење на етопосид за хемотерапија, лекарот мора да ја оцени потребата и корисноста на лекот против ризикот од несакани реакции. Поголемиот број на такви несакани дејства се реверзибилни, ако се откријат рано. Ако се појават тешки реакции, треба да се намали дозата или да се прекине употребата на лекот и да се преземат соодветни корективни мерки во согласност со клиничката проценка на лекарот. Повторно воведување на терапијата со етопозид треба да се врши со претпазливост, и со доследно почитување на понатамошна потреба за лекот и будноста за можно повторување на токсичност.

#### **Миелосупресија**

Супресија на коскената срцевина, лимитирана со дозата, е најзначајниот знак на токсичност поврзана со употреба на етопосид. Пријавени се случаи на фатална миелосупресија по администрација на етопосид. Пациентите третирани со етопосид треба внимателно и често да се следат за појава на миелосупресија, за време и после третманот. Следните хематолошки параметри треба да се измерат на почетокот на терапијата и пред секоја следна доза на етопосид: број на тромбоцити, хемоглобин и вкупна и диференцијална крвна слика. Ако радиотерапија или хемотерапија се врши пред почеток на третманот со етопосид, потребно е да се дозволи да помине соодветен временски интервал, за коскената срцевина да закрепне. Етопосид не треба да се администрира кај пациенти со број на неутрофили помалку од  $1.500 \text{ клетки/mm}^3$  или тромбоцити помалку од  $100.000 \text{ клетки/mm}^3$ , освен ако истите не се предизвикани од малигното заболување.

По почетната доза, следните дози треба да се прилагодат ако неутрофилите се под  $500 \text{ клетки/mm}^3$  и трае повеќе од 5 дена или е поврзано со треска или инфекција, ако има број на тромбоцити под  $25.000 \text{ клетки/mm}^3$ , ако се развие било која друга токсичност од степен 3 или 4 или ако реналниот клиренс е под 50 ml/min.

Може да се појави тешка миелосупресија што резултира со инфекција или крварење. Бактериска инфекција треба да се стави под контрола пред терапијата со етопосид.

#### **Секундарна леукемија**

Појава на акутна леукемија, со или без миелодиспластичен синдром, била опишана кај пациенти третирани со хемоерапевтски режим кој содржи етопосид. Не се познати кумулативен ризик, ниту предиспонирачки фактори поврзани со развојот на секундарната леукемија. Улогата на двете, распоредот на администрација и кумулативни дози на етопосид биле земени во обзир, но не се јасно дефинирани.



Абнормалности на хромозомот 11q23 се забележани во некои случаи на секундарна леукемија кај пациенти кои примале епиподофилотоксини. Оваа абнормалност е забележана и кај пациенти кои развиле секундарна леукемија, откако биле лекувани со хемотерапија која не содржи епиподофилотоксини и кај леукемија појавена "de novo". Уште една карактеристика која е поврзана со секундарна леукемија кај пациенти кои примале епиподофилотоксини, се чини дека ќе биде краток латентен период, со просечно средно време до појава на леукемија од околу 32 месеци.

### **Хиперсензитивност**

Лекарите треба да бидат свесни дека третманот со етопосид може да предизвика анафилактична реакција, која се манифестира со треска, температура, тахикардија, бронхоспазам, диспнеа и хипотензија, кои може да бидат фатални. Третманот е симптоматски. Употребата на лекот треба веднаш да се прекине, потоа да се администрираат пресорни агенси, кортикостероиди, антихистаминици или волумен експандери, според одлуката на лекарот

### **Хипотензија**

Еторех треба да се дава со спора интравенска инфузија (обично во период 30 до 60 минути), со оглед дека е пријавена хипотензија, како можен несакан ефект од брза интравенска инјекција. **Реакции на местото на инјектирање**

Може да има реакции на местото на инјектирање за време на администрацијата.

Со оглед дека постои можност за екстравазација, се препорачува да се следи внимателно местото на инфузија, за појава на можна инфилтрација за време на администрацијата на лекот.

### **Ниски серумски албумини**

Можна е појава на намалување на нивото на серумските албумини, поврзано со зголемена експозиција на етопосид. Затоа, кај пациенти со пониско ниво на серумски албумин, ризикот од токсичност предизвикан од етопосид може да се зголеми.

### **Акутна ренална инсуфициенција**

Претежно кај деца, забележана е реверзибилна акутна бубрежна инсуфициенција, кога биле користени високи дози ( $2220 \text{ mg/m}^2$  или  $60 \text{ mg/kg}$ ) од овој лек и било користено зрачење на целото тело за трансплантација на хематопоетски матични клетки. Треба да се процени бубрежната функција пред и по администрацијата на етопосид до целосно, закрепнување на бубрежната функција (видете дел 4.8).

### **Нарушена ренална функција**

Кај пациенти со умерено ( $\text{CrCl}=15$  до  $50 \text{ mL/min}$ ) или тешко ( $\text{CrCl}<15 \text{ mL/min}$ ) бубрежно оштетување, кои се подложени на хемодијализа, етопосид треба да се администрира со намалена доза (видете дел 4.2). Треба да се мерат хематолошките параметри и да се корегира дозата во следните циклуси, пресметано врз основ на хематолошката токсичност и клиничкиот ефект кај пациенти со умерено и тешко бубрежно оштетување.

### **Нарушена функција на црниот дроб**

Кај пациентите со нарушена хепатална функција, треба редовно да се следи нивната хепатална функција, поради ризикот од акумулација.

### **Синдром на туморска лиза**

Пријавен е синдром на туморска лиза (понекогаш фатален), по употребата на етопосид во асоцијација со други хемотерапевтски лекови. Потребно е внимателно следење на пациентите за да се откријат раните знаци на синдромот на туморска лиза, особено кај пациенти со фактори на ризик, како што се обемни тумори чувствителни на третманот и ренална инсуфициенција. Треба да се замат во предвид соодветни превентивни мерки кај пациенти со ризик од оваа компликација на терапијата.

### **Мутаген потенцијал**

Со оглед на мутагениот потенцијал на етопосид, пациентите и мажи и жени, треба да користат ефикасна контрацепција за време на терапијата и до 6 месеци по третманот. Се препорачува да се бара генетско советување ако пациентот сака да има деца по третманот. Етопосидот може да ја намали плодноста кај мажите, па се советува складирање на сперма за следно татковство (видете дел 4.6).

### Етанол

Овој лек содржи 241 mg етанол на 1 ml, односно до 2,8 g по доза (пресметка врз основа на телесната површина за просечен возрасен маж и доза од 120 mg/m<sup>2</sup>), што е еквивалентно на 56 ml пиво или 23 ml вино по доза. Тоа е штетно за лица кои страдаат од алкохолизам.

Треба да се земе во предвид кај бремени жени или доилки, деца и високоризични групи, како што се пациенти со болести на црн дроб или епилепсија.

#### Бензил алкохол

Овој лек содржи 30 mg бензил алкохол во вијала. Не смее да се дава на предвремено родени бебиња и новороденчиња. Може да предизвика токсични реакции и анафилактички реакции кај доенчиња и деца до 3 години.

#### Полисорбат 80

Лекот содржи полисорбат 80. Кај предвремено родени новороденчиња можна е појава на животозагрозувачки синдром на црниот дроб и бубрежна инсуфициенција, пулмонално влошување, тромбоцитопенија и асцит, кои билеповрзани со инекции на витамин Е производ кој содржи полисорбат 80.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

#### ***Ефекти на други лекови на фармакокинетиката на етопосид***

Истовремена употреба на високи дози на циклоспорин, кои резултирале со серумски концентрации >2000 ng/ml и перорален етопосид, довело до 80% поголема изложеност на етопосид (AUC), со намалување на вкупниот телесен клиренс на етопосид за 38%, во споредба со монотерапија со етопозид.

Истовремениот третман со цисплатин е поврзан со намален вкупен телесен клиренс на етопосид.

Истовремена терапија со фенитоин е асоцирана со зголемен клиренс на етопосид и намалена ефикасност. Употребата на други ензим-индуцирачки антиепилептични лекови може да биде поврзана со зголемен клиренс на етопосид и намалена ефикасност.

Со оглед дека етопосид фосфатот се претвора in vivo во етопозид со фосфорилација, треба да се внимава при администрирање на етопосид фосфат со лекови за кои е познато дека ја инхибираат активноста на фосфатазата, бидејќи таквата комбинација може да ја намали ефикасноста на етопозид фосфат.

Ин витро, врзувањето за плазма протеините е 97%. Фенилбутазон, натриум салицилат и ацетилсалицилна киселина може да го измести етопосид од врзувачките плазматски протеини.

#### ***Ефекти на етопосид на фармакокинетиката на други лекови***

Кoadминистрација на антиепилептични лекови и етопосид може да доведе до намалена контрола на нападите, поради фармакокинетската интеракција меѓу лековите.

Истовремена терапија со варфарин може да резултира со покачен интернационален нормализиран сооднос (INR). Се препорачува внимателно следење на INR.

#### ***Фармакодинамски интеракции***

Постои зголемен ризик од фатална системска вакцинална болест со употреба на вакцина против жолта треска. Живите вакцини се контраиндицирани кај имunosупримирани пациенти (видете дел 4.3).

При претходна или истовремена употреба на други лекови со слично миелосупресивно дејство како етопосидот, може да се очекуваат адитивни синергистички ефекти (видете дел 4.4).

Вкрстената отпорност помеѓу антрациклините и етопосид се пријавени во предклиничките испитувања.

### **4.6 Плодност, бременост и доене**

#### **Жени во репродуктивен период / Контрацепција кај мажи и жени**

Жените во репродуктивен период треба да користат соодветни контрацептивни мерки за да избегнат бременост за време на терапијата со етопосид. Се покажало дека етопосидот е тератоген кај глувци и стаорци (видете дел 5.3). Со оглед на мутагениот потенцијал на етопосид, потребна е ефикасна контрацепција и за мажи и за жени за време на третманот и до 6 месеци по завршување на третманот (видете дел 4.4). Се препорачува генетска консултација доколку пациентот сака да има деца по завршувањето на третманот.

#### **Бременост**



Нема или има лимитирани податоци за употребата на етопосид кај бремени жени. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Општо земено, етопосидот може да предизвика оштетување на фетусот кога се дава на бремени жени. Етопосидот не треба да се користи за време на бременоста, освен ако клиничката состојба на жената не бара третман со етопосид. Жените во репродуктивен период треба да се советуваат да избегнуваат да забременат. Жени со репродуктивен потенцијал мора да користат ефикасна контрацепција за време и до 6 месеци по третманот. Ако овој лек се користи за време на бременоста или ако пациентката остане бремена додека го прима овој лек, пациентот треба да биде информиран за потенцијалната опасност за фетусот.

#### Доење

Етопосидот се излучува во мајчиното млеко. Постои потенцијал за сериозни несакани реакции кај доенчињата од етопосид. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и користа од терапијата за жената (видете дел 4.3).

#### Плодност

Етопозид може да ја намали плодноста кај мажите. Треба да се земе во предвид зачувување на сперма, со цел подоцнежното татковство.

### 4.7 Ефекти на лекот врз управување со моторно возило или машина

Не се изведени студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини. Етопосидот може да предизвика несакани ефекти кои може да влијаат на способноста за возење и ракување со машини, како: замор, поспаност, гадење, повраќање, кортикално слепило и хиперсензитивни реакции со хипотензија. Треба да се советуваат пациентите кои ги искусиле овие реакции, да избегнуваат возење и ракување со машини.

### 4.8 Несакани дејства

#### Резиме на безбедносниот профил

Супресија на коскената срцевина, лимитирана со дозата, е најзначајната токсичност поврзана со терапијата со етопосид. Во клиничките студии во кои етопозид бил администриран како монотерапија во вкупна доза од  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , најчестите несакани реакции со било каква сериозност биле леукопенија (91%), неутропенија (88%), анемија (72%) тромбоцитопенија (23%), астенија (39%), гадење и/или повраќање (37%), алопеција (33%) и треска и/или покачена температура (24%).

#### Табеларен преглед на несаканите реакции

Следните несакани реакции се пријавени од клиничките студии и постмаркетиншко искуство. Несаканите ефекти се дефинирани според органски класи и фреквенција во следните категории: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), непозната честота (не може да се утврди од достапните податоци).

Органска класа	Фреквенција	Несакана реакција (MedDRA термини)
Инфекции и инфестации	често	инфекција
Неоплазми бенигни и малигни (вклучувајќи цисти и полипи)	често	акутна леукемија
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	многу често	миелосупресија*, леукопенија, тромбоцитопенија, неутропенија, анемија
Нарушувања на имуниот систем	често	анафилактична реакција**
	непознато	ангиоедем, бронхоспазам
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	непознато	синдром на туморска лиза
Нарушувања на нервниот систем	често	вртоглавизи
	помалку често	периферна невропатија
	ретко	напади*** оптички невритис, минливо кортикално слепило, невротоксичност (на пр.

		поспаност, замор)
<b>Срцеви нарушувања</b>	често	миокарден инфаркт, аритмија
<b>Васкуларни нарушувања</b>	често	минлива систолна хипотензија по брза интравенска администрација, хипертензија
	помалку често	хеморагија
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>	ретко	пулмонална фиброза, интерстицијален пневмонитис
	непознато	bronхоспазам
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>	многу често	абдоминална болка, констипација, гадење и повраќање, анорексија
	често	мукозит (вклучително стомсатитис и езофагитис), дијареа
	ретко	дисфагија, дисгеузија
<b>Хепатобилијарни нарушувања</b>	многу често	покачени вредности за аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, аспартат аминотрансфераза и билирубин, хепатотоксичност
<b>Нарушување на кожата и поткожното ткиво</b>	многу често	алопеција, пигментација
	често	осип, уртикарија, пруритус
	ретко	Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, дерматитис повторен со зрачење
<b>Ренални и уринарни нарушувања</b>	непознато	акутна ренална инсуфициенција
<b>Нарушување на репродуктивниот систем и дојките</b>	непознато	неплодност
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>	многу често	астенија, слабост
	често	екстравазација****, флебитис
	ретко	пирексија
<p>*пријавена е миелосупресија со фатален исход  **анафилактичните реакции може да бидат фатални  ***нападите понекогаш се оврзани со алергиски реакции  ****компликации пријавени постмаркетиншки, за екстравазација и токсичност на меки ткива, оток, болка, целулитис и некроза, вклучително некроза на кожата</p>		

### Опис на селектирани несакани реакции

Во параграфите подолу, инциденцата на несакани настани, дадени како просечен процент, се добиени од студии при употреба на етопосид како монотерапија.

#### Хематолошка токсичност:

Пријавена е миелосупресија (видете дел 4.4) со фатален исход, по администрација на етопосид. Миелосупресијата најчесто е дозно-лимитирана. Закрепнувањето на коскената срцевина обично е завршено до 20-тиот ден и не е пријавена кумулативна токсичност. Надир на гранулоцити и тромбоцити има тенденција да се појави околу 10-14 дена по администрацијата на етопосид, во зависност од начинот на администрација и шемата за третман. Надирите имаат тенденција да се појават порано при интравенска администрација, во споредба со перорална администрација. Беа забележани леукопенија и тешка леукопенија (помалку од 1.000 клетки/мм<sup>3</sup>) во 91% и 17%, соодветно, за етопосид. Тромбоцитопенија и тешка тромбоцитопенија (помалку од 50.000 тромбоцити/мм<sup>3</sup>) биле забележани кај 23% и 9%, соодветно, за етопосид. Извештаите за треска и инфекција биле, исто така, многу чести кај пациенти со неутропенија третирани со етопосид. Пријавено е крварење.

**Гастроинтестинална токсичност**  
Гадење и повраќање се главните гастроинтестинални токсичности на етопосид. Тие обично може да се контролираат со антиеметска терапија.

#### Алопеција



Реверзибилна алопеција, која понекогаш напредува кон ќелавост, е забележана кај до 44% од пациентите третирани со етопосид.

### **Хипотензија**

Минлива хипотензија е забележана при брза интравенска администрација кај пациенти третирани со етопосид, која не е поврзана со срцева токсичност или промени во ЕКГ. Хипотензијата обично реагира на прекин на инфузија на етопозид и/или друга супортивна терапија како што е соодветно. При повторно давање на инфузија, треба да се користи со побавна администрација. Не е забележана одложена хипотензија.

### **Хипертензија**

Во клиничките студии кои вклучуваат етопосид, се пријавени епизоди на хипертензија. Доколку клинички значајна хипертензија се јавува кај пациенти кои примаат етопосид, треба да се спроведе соодветна супортивна терапија.

### **Хиперсензитивност**

Анафилактички реакции, исто така, се пријавени за време или веднаш по интравенска администрација на етопосид. Улогата што концентрацијата или брзината на инфузијата ја игра во развојот на анафилактички реакции е неизвесна. Крвниот притисок се нормализира обично во рок од неколку часа по прекин на инфузијата. Анафилактички реакции може да се појават при почетна доза од етопосид.

Анафилактички реакции (видете дел 4.4), манифестирани со треска, тахикардија, бронхоспазам, диспнеа, дијафореза, пирексија, пруритус, хипертензија или хипотензија, синкопа, гадење и повраќање, се пријавени дека се јавуваат кај 3% од пациентите третирани со етопосид (7 од 245 пациенти третирани со етопосид во 7 клинички студии). Црвенило на лицето било забележано кај 2% од пациентите и осип на кожата кај 3%. Овие реакции обично реагирале брзо на прекин на инфузијата и администрација на пресорни агенси, кортикостероиди, антихистаминици или експандери на волумен, како што е соодветно.

Акутни фатални реакции поврзани со бронхоспазам, биле пријавени со етопосид. Исто така, пријавена е и апнеа со спотано враќање на дишењето по преин на инфузијата.

### **Метаболички компликации**

Синдром на туморска лиза (понекогаш фатален) е пријавен по употребата на етопосид, во комбинација со други хемотерапевтски лекови (видете дел 4.4).

### **Акутна бубрежна инсуфициенција**

Реверзибилна акутна бубрежна инсуфициенција е пријавена во пост-маркетиншкото искуство (видете дел „Посебни мерки на претпазливост и предупредување“).

### Педијатриска популација

Безбедносниот профил помеѓу педијатриските пациенти и возрасните се очекува да биде сличен.

### **Пријавување на несакани реакции**

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

### **4.9 Предозирање**

Вкупна доза од 2,4-3,5 g/m<sup>2</sup> од етопосид администриран интравенски во текот на 3 дена, резултирало со појава на тежок мукозит и миелотоксичност. Пријавени се метаболна ацидоза и тешка хепатална токсичност кај пациенти ко примале дози поголеми од препорачаните.

Не постои специфичен антидот. Затоа, третманот треба да биде симптоматски, а пациентите треба внимателно да се следат.



## 5.0. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Цитостатици, растителни алкалоиди и други природни производи, деривати на подофилотоксин. АТС код: L01CB01.

#### Механизам на дејство

Етопосид фосфатот се метаболизира *in vivo* во активната супстанција етопосид, преку процес на дефосфорилација. Механизмот на дејство на етопосид фосфатот се смета за ист како оној на етопосидот.

Главниот ефект на етопосидот се чини дека е во доцниот S и раниот G2 стадиум од клеточниот циклус кај клетките на цицачите. Се гледаат два дозно-зависни одговори: при високи концентрации (10 mcg/mL или повеќе), клетките кои влегуваат во митоза се лизираат; при ниски концентрации (0,3 до 10 mcg/mL), клетките се инхибирани да влезат во профаза. Склопот на микротубулите не е засегнат. Најдоминантен макромолекуларен ефект на етопосидот се чини дека е руптура на двојниот ланец, со интеракција со ДНК-топоизомераза II или со формирање на слободни радикали. Се покажало дека етопосид предизвикува прекин на метафазата кај пилешки фибробласти.

### 5.2 Фармакокинетски својства

#### Апсорпција

По интравенска инфузија или перорална администрација на капсули, вредностите на  $C_{max}$  и AUC покажуваат интра- и интерсубјектна варијабилност.

#### Дистрибуција

Просечните волумени на дистрибуција при стабилна состојба се движат од 18 до 29 литри. Етопосидот покажува ниска пенетрација во цереброспиналната течност. *In vitro*, етопосидот е во голем процент (97%) врзан со протеините на човечката плазма.

Соодносот на врзување на етопосид директно корелира со серумскиот албумин кај пациенти со канцер и здрави доброволци (видете дел 4.4). Неврзаната фракција на етопосид значително корелира со билирубинот кај пациенти со канцер.

#### Биотрансформација

Метаболитот хидроксиацид [4' диметил-епиподофилна киселина-9-(4,6 0-етилиден- $\beta$ -D-глукопиранозид)], формиран со отворање на лактонскиот прстен, се наоѓа во урината на возрасните и децата. Присутен е и во човечката плазма, веројатно како транс изомер. Глукуронидните и/или сулфатните конјугати на етопосидот, исто така се излучуваат во урината. Покрај тоа, се јавува O-деметилација на диметоксифенолскиот прстен, преку изоензимот CYP450 3A4, за да се произведе соодветниот катехол.

#### Елиминација

При интравенска администрација, диспозицијата на етопосидот најдобро се опишува како бифазен процес со полуживот на дистрибуција од околу 1,5 часа и терминален полуживот на елиминација кој се движи од 4 до 11 часа. Вкупните вредности на телесниот клиренс се движат од 33 до 48 mL/min или 16 до 36 mL/min/m<sup>2</sup> и, како и терминалниот полуживот на елиминација, се независни од дозата во опсег од 100 до 600 mg/m<sup>2</sup>. По интравенска администрација на 14C етопозид (100 до 124 mg/m<sup>2</sup>), просечното враќање на радиоактивноста во уришата било 56% (45% од дозата се излучува како етопосид) и фекалното обновување на радиоактивноста било 44% од администрираната доза за 120 часа.

#### Линеарност/нелинеарност

Вкупниот телесен клиренс и крајниот полуживот на елиминација се независни од дозата во опсег од 100 до 600 mg/m<sup>2</sup>. Над овој опсег, површината под крива на плазматската концентрација наспроти временската крива (AUC) и максималната концентрација во плазмата ( $C_{max}$ ) се зголемуваат линеарно со дозата.

#### Бубрежно оштетување



Пациентите со нарушена бубрежна функција кои примале етопосид покажале намален вкупен телесен клиренс, покачен AUC и поголем волумен на дистрибуција во стабилна состојба (видете дел 4.2).

#### Хепатално оштетување

Кај возрасни пациенти со канцер со дисфункција на црниот дроб, вкупниот телесен клиренс на етопосидот не е намален.

#### Постарата популација

Иако биле забележани мали разлики во фармакокинетските параметри помеѓу пациентите  $\leq 65$  години и  $>65$  години, не се сметаат за клинички значајни.

#### Педијатриска популација

Кај децата, приближно 55% од дозата се излачува во урината како етопосид за 24 часа. Просечниот ренален клиренс на етопосид е 7 до 10 mL/min/m<sup>2</sup> или околу 35% од вкупниот телесен клиренс во опсег на дози од 80 до 600 mg/m<sup>2</sup>. Етопосид, затоа, се отстранува преку ренални и неренални процеси, т.е. метаболизам и билијарна екскреција. Ефектот на бубрежното заболување врз клиренсот на етопосид од плазмата не е познат кај децата. Кај децата, покачените нивоа на SGPT се поврзани со намалена вкупна вредност на телесниот клиренс на лекот. Претходната употреба на цисплатин, исто така, може да резултира со намалување на вкупниот клиренс на етопосид кај децата.

Инверзна врска помеѓу нивоата на албумин во плазмата и реналниот клиренс на етопосид е пронајдена кај децата.

#### Пол

Иако се забележани мали разлики во фармакокинетските параметри помеѓу половите, не се клинички значајни.

#### Интеракции со лекови

Во една студија за ефектите на другите терапевтски агенси врз *in vitro* врзувањето на <sup>14</sup>C етопосид со човечки серумски протеини, само фенилбутазон, натриум салицилат и аспириин го изместиле протеински-врзаниот етопосид во концентрации кои генерално се постигнуваат *in vivo* (видете дел 4.5).

### **5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот**

#### ***Хронична токсичност***

Анемија, леукопенија и тромбоцитопенија биле забележани кај стаорци и глувци, додека кучињата имале благо реверзибилно влошување на функцијата на црниот дроб и бубрезите. Повеќекратната доза (врз основа на дозирање mg/m<sup>2</sup>) за овие испитувања во безбедни дози при претклиничките студии била  $\geq$  приближно 0,05 пати во споредба со највисоката клиничка доза.

Историски гледано, претклиничките видови биле почувствителни во споредба со луѓето кон цитотоксични агенси. Пријавена е атрофија на тестисите, прекин на сперматогенезата и ретардација на растот кај стаорци и глувци.

#### ***Мутагеност***

Етопосидот е мутаген кај клетките на цицачите.

#### ***Репродуктивна токсичност***

Во студиите на животни, етопосидот бил поврзан со дозно-поврзана ембриотоксичност и тератогеност.

#### ***Канцероген потенцијал***

Со оглед на неговиот механизам на дејство, етопосид треба да се смета за ~~можен~~ канцероген кај луѓето.

## **6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. Листа на ексципиенти**

Полисорбат 80

ПЕГ 300

Анхидрозна лимонска киселина

Апсолутен алкохол



Бензил алкохол

## 6.2. Инкомпатибилности

Овој лек не смее да се меша со други лекови освен оние кои се наведени во делот 6.6

## 6.3. Рок на траење

36 месеци.

## 6.4. Начин на чување

Да се чува вијалата на собна температура под 25°C и заштитена од светлина.

## 6.5. Пакување

Безбојна стаклена вијала тип 1 со алуминиумски flip-off затворач и сиво бромобутил гумено капаче.

Секоја кутија содржи 1 вијала.

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување

Треба да се следат процедурите за правилно ракување и отстранување на антинеопластични лекови.

Мора да се внимава при ракување со цитостатски лекови. Секогаш преземајте чекори за да спречите изложување. Како и со други потенцијално токсични соединенија, треба да се внимава при ракување и подготовка на Etopex. Може да се појават кожни реакции поврзани со случајна изложеност на Etopex. Се препорачува употреба на ракавици. Ако етопосид дојде во контакт со кожата или слузницата, веднаш измијте ја кожата со сапун и вода и исплакнете ја слузницата со вода.

Etopex мора да се подготви во асептични услови.

Etopex мора да се разреди или со 5% декстроза или со раствор на натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) за

инјекци, до конечна концентрација од 0,2 mg/ml.

Не треба да се користат раствори кои покажуваат знаци на преципитација.

Etopex не треба физички да се меша со кој било друг лек.

Како и кај сите цитотоксични препарати, треба да се преземат следните посебни мерки на претпазливост за безбедно ракување и отстранување:

1. Само обучен персонал треба да го разредува лекот. Бремени жени во персоналот не треба да бидат вклучени во неговото ракување.

2. Подготовката на лекот треба да се изврши во одредена област, а идеално би било во хауба со вертикален ламинарен проток (Кабинет за биолошка безбедност - класа II). Работните површини треба да бидат покриени со пластична подлога за еднократна употреба - абсорбента хартија.

3. Треба да се носи соодветна заштитна облека, односно ПВИЦ ракавици, заштитни очила, наметки за еднократна употреба и маски. Во случај на контакт со очите, измијте со обилно количество вода или физиолошки раствор.

4. Треба да се користата Luer-Lock фитинзи на сите шприцеви и комплети. Можното формирање на аеросоли може да се намали користејќи игли со големи отвори и игли за вентилација.

5. Сите неискористени материјали, игли, шприцеви, вијали и други предмети кои дошле во контакт со цитотоксични лекови, треба да се одвојат, да се стават во двојно запечатени полиетиленски кеси и да се спалат на 1000°C или повеќе. Екскретите треба да се третираат на сличен начин. Течниот отпад треба да се измие со обилно количество вода.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. **НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**  
РИФАМ ДОО, Гостивар, Р.С. Македонија



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И  
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

05.10.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ  
Февруари 2022

