

teloapc1.doc

**Summary of Product Characteristics
Etoposide for Injection Concentrate****Кратка характеристика на продукта
Етопозид за инжекции концентрат****Състав**

Всеки мл съдържа:

Етопозид	20 мг
Лимонена киселина безводна	2 мг
Бензил алкохол	30 мг
Туин 80	80 мг
Етанол абсолютен	241 мг
ПЕГ 300	1 мл

Действие

Етопозидът е антинеопластично средство - полусинтетичен дериват на подофилотоксина. Етопозидът притежава цитостатично действие, което пречи на клетките да навлязат в митоза или ги разрушава в предмитотичния стадий.

Точният механизъм на действие на етопозидата не е известен, но лекарството упражнява своя цитостатичен ефект най-вероятно като разрушава ДНК и следователно инхибира или променя синтеза на ДНК. Етопозидът е зависим от клетъчния цикъл и е клетъчно-фазово специфичен, включително спирайки G-2 фазата и убивайки преференциално клетките в G-2 и късната S фаза.

Фармакокинетика**Абсорбция и разпределение**

Разпределянето на етопозидата в организма при интравенозно приложение е описано като двуфазен процес с полуживот на разпределение около 1.5 часа и с полуживот на окончателно елиминиране, вариращ от 4 до 11 часа. Стойностите на тоталния телесен клирънс варират от 33 до 48 мл/мин или 16-36 мл/мин и, подобно на елиминационния полуживот, са независими от дозата за обхвата 100-600 мг на квадратен метър.

Етопозидът се разпределя минимално в плевралната течност и е установен в слюнката, черния дроб, далака, бъбрека, миоетриума, в здравата мозъчна тъкан и тъкани на мозъчни тумори. Ограничени данни сочат, че разпределението на препарата в жлъчката е минимално. Не се знае дали етопозидът се разпределя в майчиното мляко. При животни, очевидно лекарството преминава през плацентата.

Етопозидът очевидно не прониква лесно в ЦНС, въпреки че концентрациите му в цереброспиналната течност обикновено варират от неоткриваеми до по-малко от 5% от плазмените концентрации в един и същ момент, през първите 24 часа след интравенозно приложение на лекарството, дори след приложението на много високи дози.

Ин витро, етопозидът е във висока степен белтъчно свързан (97%) с човешките плазмени протеини.



Метаболизъм и екскреция

Метаболитните промени на етопозид не са напълно установени. Етопозидът изглежда се метаболизира главно до получаването на млечна киселина; този метаболит изглежда е фармакогично неактивен. Други метаболити включват глюкорониди и сулфатни конюгати. Ин витро те имат минимална цитостатична активност. Етопозидът се елиминира както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни процеси, т. е. чрез метаболизиране и жлъчна екскреция. Не е изяснен ефектът на бъбречните заболявания върху плазмения клирънс на етопозид. Билиарната екскреция представлява по-малкия от двата пътя за елиминиране на етопозид. Само 6% или по-малко от венозната доза се възстановява в жлъчката като етопозид. Метаболизмът се счита за отговорен за по-голямата част от нереналния клирънс на етопозид. Главният метаболит на етопозид в урината на възрастни и деца е млечната киселина. В урината се екскретират глюкоронидни и/или сулфатни конюгати на етопозид, които представляват 5-22% от дозата.

При възрастните пациенти тоталният телесен клирънс на етопозид корелира с креатининовия клирънс. При децата повишените серумни концентрации на SGPT са свързани с намален общ телесен клирънс на лекарството. Предшестващо приложение на цисплатина може също да намали тоталния телесен клирънс на етопозид при децата.

При децата около 55% от дозата се екскретира за 24 часа като етопозид. При доза от 80 до 600 мг на квадратен метър средният бъбречен клирънс на етопозид е 7-10 мл на квадратен метър или около 35% от тоталния телесен клирънс.

Показания

Етопозидът е показан при лечението на:

Рефрактерни тумори на тестиса

Етопозид за инжекции концентрат може да бъде използван за комбинирано лечение с други одобрени химиотерапевтични средства при пациенти с рефрактерни тумори на тестиса, които са получили вече съответно хирургично, химиотерапевтично и радиотерапевтично лечение.

Дребноклетъчен белодробен карцином

Етопозид за инжекции концентрат може да бъде използван в комбинация с други одобрени химиотерапевтични агенти като лечение на първи избор при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином.

Противопоказания

Етопозидът е противопоказан при:

> Пациенти, които са показали преди това свръхчувствителност към препаратата.

> Пациенти, които показват признаци на тежка чернодробна дисфункция.

Етопозидът не трябва да бъде прилаган чрез интра-кавитарно инжектиране.

Предупреждения

Етопозидът трябва да бъде прилаган под наблюдението на квалифициран лекар, с опит в приложението на противоканцерозни химиотерапевтични средства.



Може да се появи тежка миелосупресия с последваща инфекция или кървене; следователно, пациентите подложени на лечение с етопозид, трябва често да бъдат изследвани за миелосупресия, както по време, така и след лечението. Дозо-лимитиращата костномозъчна супресия е най-значимия токсичен ефект, свързан с лечението с етопозид. Поради това, при започване на лечението и преди всяка следваща доза на етопозид трябва да се правят следните лабораторни изследвания: брой на тромбоцитите, хемоглобин и диференциално броене на белите кръвни клетки. Намирането на брой на тромбоцитите под 50,000/куб. мм или абсолютен брой на неутрофилите под 500/куб. мм е индикация за въздържане от понататъшна терапия докато се възстанови задоволително броят на кръвните клетки.

Етопозидът трябва да бъде прилаган само чрез бавна интравенозна инфузия (обикновено за период от 30 до 60 минути), тъй като е наблюдавана хипотония като възможен страничен ефект при бързо венозно инжектиране.

Може да настъпи анафилаксия, която се проявява с тръпки, температура, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и хипотония (виж Странични реакции). Лечението е симптоматично. Инфузията трябва да бъде спряна незабавно, като се последва от прилагането на пресорни вещества, кортикостероиди, антихистаминови препарати или обемозаместващи средства, по преценка на лекуващия лекар.

Мутагенност

Мутагенният и генотоксичният потенциал на етопозид са установени върху клетки на бозайници. В клетки от миши ембриони и човешки хемопоеични клетки, етопозидът води до аберации в броя и структурата на хромозомите; в овариални клетки от китайски хамстер води до генни мутации, а в миши левкозни клетки води до разрушаване на ДНК чрез разцепване на веригата и чрез кръстосани връзки между ДНК и протеините.

Канцерогенност

Не са провеждани тестове за канцерогенност с етопозид на лабораторни животни. Етопозидът трябва да се счита като потенциално канцерогенен за хората.

Тератогенност

Етопозидът е тератогенен и ембриотоксичен при плъхове и мишки при дози от 1% до 3% от препоръчаните клинични дози, базирани на големината на телесната повърхност.

Употреба при бременност

Ако се назначи на бременна жена, етопозидът може да причини увреждане на плода. Няма подходящи и добре контролирани проучвания върху бременни жени. Ако лекарството се приложи по време на бременност или такава настъпи по време на лечението, жената трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

Жени в детородна възраст не трябва да започват лечение с етопозид преди да се изключи наличието на бременност и трябва да бъдат напълно информирани за сериозния риск за плода, ако забременеят по време на лечението.



Приложение при кърмене

Не се знае дали лекарството се екскретира в майчиното мляко. Като се вземе пред вид необходимостта на лекарството за майката и риска от тежки нежелани реакции у кърмачето, трябва да се реши дали да се спре кърменето или лекарството.

Приложение в педиатрията

Не е установена безвредността и ефикасността на медикамента при децата.

Нежелани лекарствени реакции

Повечето от страничните реакции са обратими, ако се установят навреме. При настъпване на тежки реакции дозата се намалява или лекарството се спира и се предприемат необходимите мерки (виж Предпазни мерки).

Кръвотворна система

Потискането на костния мозък е дозо-зависимо и дозо-ограничаващо, като намалението на гранулоцитите настъпва 7-14 дни, а на тромбоцитите 9-16 дни след приложението на лекарството. Обикновено костният мозък се възстановява на 20 ден и няма съобщения за кумулативна токсичност. Честотата на токсичността върху кръвотворната система е следната:

Левкопения:	<4000 бели кръвни клетки/куб мм (60-91%)
	<1000 бели кръвни клетки/куб мм (3-17%)
Тромбоцитопения	<100000 тромбоцити/куб мм (22-41%)
	<50 000 тромбоцити/куб мм (1-20%)
Анемия:	(<33%)

Съществуват редки съобщения за поява на остра левкоза с или без предлевкозен стадий при пациенти, лекувани с етопозид в комбинация с други антинеопластични средства като блеомицин, цисплатина, ифосфамид и метотрексат.

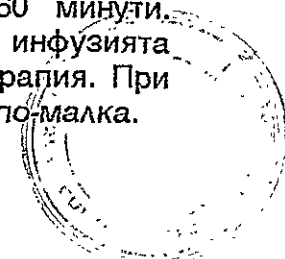
Храносмилателна система

Главните токсични прояви са гадене и повръщане. Тежестта им обикновено е лека до умерена, като при 1% от пациентите се налага прекъсване на лечението. Гаденето и повръщането се овладяват със стандартна антиеметична терапия.

Честотата на токсичност върху храносмилателната система е следната: гадене/повръщане (31-43%), анорексия (10-13%), диария (1-13%), коремна болка (<2%), стоматит (1-6%), чернодробна токсичност (<3%), дисфагия, запек.

Сърдечно-съдова система

При 1% до 2% от пациентите е наблюдавана преходна хипотония след бързо венозно въвеждане. Тя не е свързана с кардиотоксичност или промени в ЕКГ. Не е установена и късна хипотония. За да се избегне този рядко срещан ефект, се препоръчва етопозидът да се въвежда бавно венозно за 30 до 60 минути. Ако настъпи хипотония, тя обикновено се овладява с прекъсване на инфузията и прилагането на течности и друга подходяща симптоматична терапия. При повторното започване на инфузията, скоростта трябва да бъде още по-малка.



Реакции на свръхчувствителност (виж Предупреждения)

При 0.7% до 2% от пациентите, получаващи венозно етопозид, са наблюдавани анафилактикоподобни реакции, които се характеризират с тръпки, температура, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и хипотония. Обикновено тези реакции се овладяват веднага със спиране на инфузията и приложението на пресорни вещества, кортикостероиди, антихистамини или обемозаместители според случая. Има едно съобщение за фатална остра реакция с бронхоспазъм. Наблюдавани са и хипертония и зачервяване. Кръвното налягане обикновено се нормализира до няколко часа след спиране на инфузията.

Кожа

Наблюдавана е обратима алоpecia, понякога прогресираща до тотална плешивост, при до 66% от пациентите.

Ефекти върху зъбите

Депресивният ефект на етопозид върху костния мозък може да доведе до повишена честота на микробни инфекции, забавено оздравяване и кървене от венците. Етопозидът може да причини и стоматит, който може да бъде придружен със значителен дискомфорт..

Други нежелани лекарствени реакции

Рядко са наблюдавани и следните нежелателни реакции: послевкус, обрив, температура, ненормална пигментация, сърбеж, коремни болки, запек, дисфагия, преходна корова слепота. Има едно съобщение за повторен радиационен дерматит. Има съобщения за чернодробна токсичност, както и за метаболитна ацидоза при пациенти, получаващи по-високи от препоръчаните дози.

Предпазни мерки

Винаги когато се предлага етопозид за химиотерапия, трябва да се прецени нуждата и ползата от лекарството срещу риска от страничните реакции. Повечето от тези странични реакции са обратими, ако се установят рано. Ако настъпят тежки реакции, трябва да се намали дозата на лекарството или то да се прекъсне и да се вземат съответните коригиращи мерки в зависимост от клиничната преценка. Възстановяването на прекъснатата терапия с етопозид трябва да става при внимателна преценка на по-нататъшната необходимост от лекарството и следене за възможни повторни прояви на токсичност.

По време на лечението с етопозид трябва да се извършват периодични проверки като се изследва пълна кръвна картина. Това трябва да става преди и на съответни интервали по време на лечението, както и след завършването му. Преди всяка повторна доза етопозид да се прави поне едно изследване на пълна кръвна картина (виж също Предупреждения). Трябва редовно да се следят и чернодробните и бъбречни функции.

Лекарствени взаимодействия

Развитието на остра левкемия, която може да се появи с или без прелевкемична фаза е описвана рядко при пациенти, лекувани с етопозид в съчетание с други антинеопластични средства като блеомицин, цисплатина, ифосфамид и метотрексат.

Дозировка и приложение

Преди въвеждане, лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се изследват визуално за неразтворими частици и промяна в цвета, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това.

Етопозид трябва да се въвежда само бавно венозно в инфузия (обикновено за 30-60 минути), тъй като е докладвано за хипотония като възможен страничен ефект при бързото венозно въвеждане.

Дозировката трябва да се определя, като се взема пред вид миелосупресивния ефект на другите лекарства при комбинираната лекарска терапия или ефектите на предшестваща радиотерапия.

Рефрактерни тумори на тестисите

Обичайната доза на етопозид за инжекции концентрат в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства варира от 50 до 100 мг/кв м/ден от 1-ви до 5-ти ден до 100 мг/кв м/ден на 1-ви, 3-ти и 5-ти ден.

Дребноклетъчен белодробен карцином

Дозата на етопозид за инжекции концентрат в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства варира от 35 мг/кв м/ден за 4 дни до 50 мг/кв м/ден за 5 дни. Химиотерапевтичните курсове се повтарят през интервали от 3 до 4 седмици след задоволително възстановяване от всякаква токсичност.

Разреждане на етопозид за инжекции концентрат

Етопозид за инжекции концентрат може да се разреди или с 5% глюкоза или с 0.9% натриев хлорид инжекции за да се достигне окончателната концентрация от 0.2 мг/мл. Разрежданията на етопозид за инжекции концентрат с 5% глюкоза или 0.9% натриев хлорид инжекции са стабилни в продължение на 96 часа.

Етопозидът не трябва да се смесва физически с никое друго лекарство. Всеки разтвор, показващ белези на преципитация трябва да бъде изхвърлен.

Предозиране

Прояви

Остри усложнения, свързани с хематотоксичността на етопозид.

Лечение

Тъй като няма антидот, трябва да се предприемат всички симптоматични мерки за поддържане на пациента през всеки период на токсичност, който може да настъпи. В случаите на забавена токсичност, бъбречната и чернодробната функция на пациента трябва да се следят в продължение на 3-4 седмици.

Фармацевтични предпазни мерки

Разреждане на етопозид за инжекции концентрат

За получаване на окончателна концентрация от 0.2 мг/мл етопозидът за инжекции концентрат може да се разреди или с 5% глюкоза инжекции, или с 0.9% натриев хлорид инжекции. Разрежданията на етопозид за инжекции



концентрат с 5% глюкоза инжекции или 0.9% натриев хлорид инжекции, са стабилни в продължение на 96 часа. Етопозидът не трябва да се смесва физически с никое друго лекарство.

Всеки разтвор, показващ белези на преципитация трябва да бъде изхвърлен. (виж също Дозировка и приложение).

Боравене с препаратите и изхвърляне на отпадъците

Както при всички цитотоксични препарати, трябва да бъдат взети специални предпазни мерки за безопасно боравене с лекарството и изхвърлянето на отпадъците.

1. Само обучен персонал трябва да приготвява лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с препаратите.
2. Приготвянето трябва да се извършва в специално предназначена за целта зона, в идеалния случай във вертикален ламинарен флоу бокс (биологически безопасен кабинет - клас II), с работна повърхност, покрита с абсорбираща хартия, подплатена с пластмасова материя, която е за еднократна употреба.
3. Трябва да се носи адекватно предпазно облекло, т. е. ръкавици от PVC, предпазни очила, шапки и маски за еднократна употреба, които да се подменят. В случай на контакт с очите да се измие с вода и/или с физиологичен разтвор.
4. Да се използват Luer-Lock принадлежности за всички спринцовки и набори от инструменти. Възможността за образуване на аерозоли може да бъде намалена чрез използването на големи игли сонди и игли с клапи.
5. Всички неизползвани материали, игли, спринцовки, флакони и други вещи, които са били в контакт с цитотоксичните лекарства, трябва да бъдат отделени, поставени в двойно подплатени полиетиленови торби и изгорени при 1000 градуса C или повече. Екскретите трябва да бъдат третирани по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.

Съхранение

Лекарството трябва да се съхранява при стайна температура, като се пази от светлина.

Етопозид за инжекции концентрат 20 мг/мл е стабилен за поне 48 часа на стайна температура след пронизване на гумената запушалка.

Етопозид за инжекции концентрат може да се разрежда или с 5% глюкоза инжекции, или с 0.9% натриев хлорид инжекции за получаване на окончателна концентрация от 0.2 мг/мл. Разрежданията на етопозид за инжекции концентрат с 5% глюкоза инжекции или 0.9% натриев хлорид инжекции са стабилни в продължение на 96 часа при стайна температура при предпазване от светлина.

Опаковка

Многодозови флакони по 5 и по 10 ml.

Произведено от: **Abic Pharmaceutical Industries Ltd.**
Kiryat Nordau Industrial Zone Netanya, Israel

Първа регистрация в Израел: Юли, 1990

Регистрационен номер в Израел: 502126607

Регистрация в други страни: Аржентина, CIS страни, Англия,

Холандия, Унгария, Южна Африка,

Тайван, Тайланд

