

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ETOSID
(ETOPOSIDE)

| | |
|--------------------------------------------|-------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към Разрешение за употреба № | 11-13819/12-07-06 |
| 699/20.06.06 | <i>Мед</i> |

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Etosid
Етозид

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Etoposide 100 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Етозид е показан за лечение на следните неоплазми:

Тумори на тестисите – като първа линия комбинирана терапия с други одобрени химиотерапевтични средства с подходящи оперативни и/или радиотерапевтични процедури.

Рефрактерни тумори на тестисите

В комбинирана терапия с други одобрени химиотерапевтични средства при пациенти с рефрактерни тумори на тестисите, които вече са били подложени на подходящо оперативно, химиотерапевтично и радиологично лечение.

Дребноклетъчни анапластични тумори на белите дробове

В комбинирана терапия с други одобрени химиотерапевтични средства при пациенти с дребноклетъчни анапластични тумори на белите дробове. Предварителните данни са показали, че Етозид може да бъде ефективен и при други клетъчни типове на карцином на белите дробове.

Болест на Ходжкин

За лечение на болестта на Ходжкин.

Малигнени (не-Ходжкинови) лимфоми

Особено хистиоцитната разновидност.

За лечение на остра не-лимфоцитна левкемия.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ



Етозид се прилага чрез бавна интравенозна инфузия.

Обичайната доза на Етозид е 50 до 100 мг/м² дневно в дните 1 до 5 или 50 до 100 мг/м² дневно в дните 1, 3 и 5 на всеки 3 до 4 седмици в комбинация с други лекарства, одобрени за употреба при лекуваното заболяване. Дозировката трябва да се изменя, като се взема предвид миелосупресивният ефект на другите лекарства в комбинацията или ефектите от предшестващо радиологично лечение или химиотерапия, които може да са компрометирали резервите на костния мозък.

Предпазни мерки при въвеждането Има съобщения за хипотония при бързо интравенозно приложение, поради това се препоръчва разтворът на Етозид да се прилага в продължение на 30 до 60 минути. В зависимост от поносимостта на пациента може да се наложи и по-дълго време за инфузия. **ЕТОЗИД НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА ЧРЕЗ БЪРЗА ИНТРАВЕНОЗНА ИНЖЕКЦИЯ.** Както и при другите потенциално токсични съединения, трябва да се внимава при манипулиране и приготвяне на разтвора на Етозид. Може да се получат кожни реакции, свързани със случайна експозиция на Етозид. Препоръчва се употребата на ръкавици. Ако разтворът на Етозид влезе в контакт с кожата или лигавицата, те трябва незабавно да се измият щателно със сапун и вода.

БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ

При пациенти с нарушена бъбречна функция, началната доза трябва да бъде променена според стойностите на креатининовия клирънс, както следва:

| Стойности на креатининов клирънс | Доза на Етопозид |
|----------------------------------|------------------|
| > 50 ml/min | 100% от дозата |
| 15-50 ml/min | 75% от дозата |

Следващата дозировка трябва да се базира на поносимостта на пациента и клиничния ефект. Няма данни за дозиране при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min и при тях трябва да се има предвид допълнително редуциране на дозата.

Забележка

Трябва да се спазват процедурите за правилно манипулиране и изхвърляне на противотуморните лекарства.

Употреба при деца: Безопасността и ефективността при деца не са установени.

Етозид инжекции съдържа полисорбат 80. При недоносени деца с напълно подаван животозастрашаващ синдром с чернодробна и бъбречна недостатъчност, влошаване на белодробната функция, тромбоцитопения и асцит, свързан с инжекционна форма на витамин Е, съдържаща полисорбат 80.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Етозид е противопоказан при пациенти, които са чувствителни към етопозид или към някоя друга съставка на продукта.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ



ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Етозид трябва да се прилага под наблюдението на лекар, който има опит с употребата на противотуморни средства. Може да се появи тежка миелосупресия с последваща инфекция или кървене.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Има съобщения за фатална миелосупресия след приложението на етопозид. Пациентите, които се лекуват с Етозид, трябва да се наблюдават внимателно и често за миелосупресия както по време на лечението, така и след него. Дозоограничаващото подтискане на костния мозък е най-значителната токсичност, свързана с лечението с Етозид. Поради това следните изследвания трябва да се направят в началото на лечението и преди всяка последваща доза Етозид: брой тромбоцити, хемоглобин, количество на белите кръвни клетки и диференциално броене. Наличието на тромбоцити под 50 000/мм или абсолютен брой на неутрофилите под 500/мм³ е знак за преустановяване на лечението до достатъчното възстановяване на кръвната картина.

Лекарите трябва да са информирани за възможната поява на анафилактична реакция, проявяваща се с тръпки, фебрилитет, тахикардия, бронхоспазм, диспнея и хипотония. Лечението е симптоматично. Прилагането на Етозид трябва да се прекрати незабавно, а след това да се приложат хипертензивни средства, кортикостероиди, антихистамини или обемни заместители по решение на лекаря.

Лекарите също трябва да са информирани за спорадични съобщения в литературата, че при пациенти с предхождащи чернодробни заболявания или хипербилирубинемия е подходящо намаляване на дозата.

Етозид трябва да се прилага само в бавна интравенозна инфузия (обикновено в продължение на 30 до 60 минути), тъй като има съобщения за хипотония като възможна нежелана реакция при бърза интравенозна инфузия.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол, който е противопоказан при бебета и малки деца до 3 години.

Предпазни мерки

Общи: При всички случаи, когато се обмисля употребата на Етозид за химиотерапия, лекарят трябва да прецени необходимостта и ползата от лекарството спрямо риска от нежелани реакции. Повечето такива нежелани реакции са обратими, ако се открият рано. Ако се появят тежки реакции, дозата на лекарството трябва да се намали или употребата му да се преустанови и трябва да се предприемат коригиращи мерки според клиничната преценка на лекаря. Подновяването на лечението с Етозид трябва да се извърши предпазливо. Пациентите с нисък серумен албумин може да са с повишен риск за токсичност, свързана с приема на етопозид.

Канцерогенеза: Не са провеждани изследвания за канцерогенност на Етозид върху опитни животни. Като се има предвид механизма му на действие, той трябва да се счита за възможен канцероген при хора.



4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Рядко се съобщава за появата на остра левкемия, която може да се прояви с или без прелевкемична фаза при пациенти, лекувани с Етозид заедно с други антинеопластични лекарства. Не са известни нито кумулативният риск, нито предразполагащите фактори, свързани с развитието на вторична левкемия. Предполага се, че има значение схемата на приложение и кумулативните дози на етопозид, но това не е ясно определено.

В някои случаи на вторична левкемия при пациенти, получавали епиподофилотоксини, е наблюдавана хромозомна аномалия 1123. Тази аномалия е отбелязана и при пациенти, развили вторична левкемия след лечение с химиотерапевтични схеми без епиподофилотоксини, и при левкемия, възникваща *de novo*. Друга характеристика, свързана с вторичната левкемия при пациенти, получавали епиподофилотоксини, изглежда е късия латентен период, като средното време на развитие на левкемията е приблизително 32 месеца. Високи дози циклоспорин, даващ концентрации над 2000 ng/ml приетан с орален етопозид води до 80% увеличение на експозицията на етопозид (AUC) и 38% намаление на неговия клирънс, в сравнение със самостоятелното му приложение.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Етозид може да увреди плода, когато се прилага при бременни жени. Доказано е, че Етозид има тератогенно действие при мишки и плъхове. Няма адекватни добре контролирани изследвания при бременни жени. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато го използва, трябва да се оцени потенциалният риск за плода. Жени в детеродна възраст трябва да се съветват да избягват забременяване.

Кърмачки:

Не е известно дали това лекарство се екскретира с млякото при човека. Гий като много лекарства се екскретират с човешката кърма и поради потенциалната възможност за сериозни нежелани реакции в кърмачетата, предизвикани от Етозид, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови употребата на лекарството, като се има предвид значението на лекарството за майката.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Начинът на приложение изключва възможността за шофиране или работа с машини. Етозид за инфузия съдържа алкохол (виж списъка на помощните вещества).

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

В параграфите по-долу честотата на нежелани реакции, дадена като среден процент, е взета от проучвания, в които Етозид е прилаган самостоятелно като монотерапия.

Хематологична токсичност: Най-често миелосупресията е ограничавана като най-ниските стойности на гранулоцитите се наблюдават след 7 до 14 дни на тромбоцитите – 9 до 16 дни след прилагането на лекарството. Костният мозък обикновено се възстановява около ден 20 и няма съобщения за кумулативна токсичност. Левкопения и тежка левкопения (под 1000 клетки/mm³) са



наблюдавани съответно при 60 до 91% и 7 до 17% от пациентите, лекувани с Етозид като монотерапия. Тромбоцитопения и тежка тромбоцитопения (под 1000 тромбоцити/мм³) са наблюдавани при 28 до 41% и 4 до 20% от пациентите от същата група. Появата на остра левкемия с или без прелевксмична фаза се съобщава при пациенти, лекувани с Етозид заедно с други антинеопластични средства.

Стомашно-чревна токсичност: Гадене и повръщане са основните прояви на стомашно-чревна токсичност. Те са наблюдавани при 32-43% от пациентите, получавали Етозид интравенозно. Обикновено гаденето и повръщането мога да се контролират с антиеметична терапия. Анорексия е наблюдавана при 10-13% от пациентите, а стоматит – при 1-6% от болните, получавали Етозид интравенозно. Може да се появи лек до тежък мукозит и езофагит. Диария е отбелязана при 1 до 3% от тези пациенти.

Алопеция: Обратима алопеция, понякога прогресираща до пълно оплешивяване, е наблюдавана при до 66% от пациентите.

Хипотония: При 1 до 2% от пациентите се съобщава за временна хипотония след бързо интравенозно приложение, която не е била свързана с кардиална токсичност или електрокардиографски промени. Не е отбелязана късна хипотония. За да се предотврати настъпването ѝ, препоръчва се Етозид да се прилага в бавна интравенозна инфузия в продължение на 30 до 60 минути.

Ако се появи хипотония, тя обикновено отговаря на преустановяване на инфузията и прилагане на течности или други подходящи поддържащи мерки. Когато се поднови инфузията, трябва да се използва по-бавна скорост на вливане.

Алергични реакции: Съобщава се също и за анафилактично подобни реакции като тръпки, фебрилитет, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и/или хипотония при 0.7 до 2% от пациентите. Те са се появили по време или непосредствено след интравенозно приложение на Етозид. Съобщава се за по-висока честота на анафилактично-подобни реакции при деца, получавали инфузия с концентрации по-високи от препоръчаните. Значението на концентрацията на инфузията (или скоростта на инфузия) за развитието на анафилактично-подобни реакции е неясно.

Анафилактично-подобни реакции обикновено са отговаряли веднага на преустановяване на инфузията и последващо прилагане на пресорни средства, кортикостероиди, антихистамини или обемни заместители според случая.

Съобщава се за остри летални реакции, свързани с бронхоспазъм. Съобщава се и за хипертония и/или зачервяване на кожата. Артериалното налягане обикновено се нормализира до няколко часа след прекъсването на инфузията. Анафилактично-подобни реакции може да се появят след началната доза Етозид. Описана е апнея със спонтанно възобновяване на дишането след прекратяване на инфузията.

Невропатия: Съобщава се, че употребата на Етозид води до периферна невропатия при 0.7% от пациентите.

Други видове токсичност: Рядко се съобщава за следните реакции



Случаи на интерстициален пневмонит (белодробна фиброза понякога свързани с алергични реакции).

Токсичност на централната нервна система (сънливост и умора), чернодробна токсичност, остатъчен вкус фебрилитет, синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза (има съобщение за един фатален случай), обрив, пигментация, сърбеж, уртикария, коремна болка, запек, дисфагия, преходна корова слепота и очен нефрозит.

В отделни случаи след екстравазация е наблюдавано дразнене на меките тъкани и възпаление; обикновено разязвяване не се отбелязва.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Общи дози от 2.4 г/м² до 3.5 г/м², приложени интравенозно в продължение на три дни, са довели до тежък мукозит и миелотоксичност.

Съобщава се за метаболитна ацидоза и случаи на сериозна чернодробна токсичност при пациенти, получавали дози етопозид, превишаващи препоръчаните.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Етозид (етопозид), общоизвестен като VP-16-213 или VP-16, е полусинтетично производно на подофилотоксина, използвано за лечение на някои неопластични заболявания.

Доказано е, че Етозид предизвиква спиране на метафазата в пилешки фибробласти. Основният му ефект обаче изглежда е в късната S и ранната G₂ част на клетъчния цикъл в клетки на бозайници. Наблюдавани са два различни дозозависими отговора. При високи концентрации (10 мкг/мл или по-големи) се наблюдава лизис на клетките, влизащи в митоза. При ниски концентрации (0.3 до 10 мкг/мл) се инхибира навлизането на клетките в профаза. Лекарството не повлиява събирането на микротубулите. Основният макромолекулен ефект на Етозид изглежда е индуциране разкъсване на веригите на ДНК чрез взаимодействие с ДНК-топоизомераза II или образуването на свободни радикали.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение отделянето на етопозид се описва най-добре като двуфазен процес с време на полуелиминиране от около 1.5 часа и крайно време на полуживот, вариращо от 4 до 11 часа. Стойностите на общия телесен клирънс варират от 33 до 48 мл/мин. или 16 до 36 мл/мин./м² и те, както и крайното време на полуживот, са независими от дозата в границите 100-600 мг/м². В същите дозови граници площта под кривата плазмена концентрация – време и стойностите на максималната плазмена концентрация се увеличават линейно с дозата. Етопозид не кумулира в плазмата след ежедневно въвеждане на 100 мг/м² в продължение на 4 до 6 дни.

Етопозид прониква слабо в гръбначно мозъчната течност. Въпреки че той се открива в гръбначно-мозъчната течност и интрацеребралните тумори, концентрациите са по-ниски в сравнение с екстрацеребралните тумори и плазмата. Концентрациите на етопозид са по-високи в нормален бял дроб в сравнение с бял дроб с метастази и са подобни при първични тумори и нормални тъкани от миометриума. *In vitro* етопозид е свързан във висока степен (97%) с



човешките плазмени протеини. Фенилбутазон, натриев салицилат и аспирин в концентрации, достигани *in vivo*, изместват етопозид от връзката му с протеините.

Под 50% от интравенозната доза се екскретира с урината като етопозид със средно отделяне на 8 до 3.5% за 24 часа. При деца приблизително 55% от дозата се екскретира с урината във вид на етопозид за 24 часа. Поради това етопозид се отделя както чрез ренални, така и чрез екстраренални процеси, т.е. метаболизъм и жлъчна екскреция. Ефектът на бъбречните заболявания върху отделянето на етопозид от плазмата не е известен.

Жлъчната екскреция на непромененото лекарство и/или метаболитите е важен път на елиминиране на етопозид, като фекалната радиоактивност е 44% от интравенозната доза.

При възрастни тоталният телесен клирънс на етопозид корелира с креатининовия клирънс, ниска концентрация на серумния албумин и екстрареналния клирънс. При възрастни пациенти с карцином и нарушена чернодробна функция тоталният телесен клирънс на етопозид не е намален. Пациенти с нарушена бъбречна функция, приемащи етопозид, показват намален тотален телесен клирънс, увеличена AUC и по-нисък steady state обем на разпределение. Едновременното лечение с цисплатина е свързано с намаляване на общия телесен клирънс на етопозид. При деца повишените нива на SGPT се свързват с намален тотален телесен клирънс на лекарството. Предшестваща употреба на цисплатин може също да доведе до намаляване на тоталния телесен клирънс на етопозид при деца.

След интравенозно приложение на ¹⁴C-етопозид (100-124 мг/м²) в урината се открива средна радиоактивност от 56%, а във фекалиите – 44% от дозата за 120 часа, като 45% от етопозид се отделя чрез фекалиите.

При деца приблизително 55% от дозата се екскретира с урината във вид на етопозид за 24 часа. Средният ренален клирънс на етопозид е 7 до 10 мл/мин/м² или около 35% от общия телесен клирънс в дозови граници от 80 до 600 мг/м². Поради това етопозид се отделя както чрез ренални, така и чрез екстраренални процеси, т.е. метаболизъм и жлъчна екскреция. Ефектът на бъбречните заболявания върху отделянето на етопозид от плазмага не е известен при деца.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Няма други съответстващи данни

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Benzyl alcohol – 150mg, ethanol – 30.5% v/v, sterile non-aqueous vehicle

6.2. Несъвместимости

Има съобщения, че твърди пластмасови системи, направени



(полимер, съставен от акрилонитрил, бутадиен и стирол), се пукат и пропускат, когато се използва неразреден Етозид инжекции. Този ефект не се съобщава при разреждения Етозид.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални мерки за съхранение

Когато се съхраняват под 25°C, неотворените флакони Етозид инжекции са стабилни до датата на изтичане на срока на годност, указана върху опаковката. Когато са разреждени според препоръките до концентрация от 0.2 или 0.4 мг. Етозид флакони са физически и химически стабилни в продължение на 96 часа на стайна температура (25°C) при нормално стайно флуоресцентно осветление, както в стъклени, така и в пластмасови контейнери. Трябва да се отбележи, че при разтвори, съхранявани на стайна температура, трябва да се има предвид не само физическата стабилност, но и стерилност. Разтворите на Етозид трябва да се приготвят по асептичен начин.

6.5. Данни за опаковката

Стерилни флакони за многократно дозиране по 100 мг /5 мл.

6.6. Указания за употреба

Препоръки при работа: Трябва да се спазва процедурата за правилно манипулиране и изхвърляне на противоракови лекарства. Публикувани са няколко указания по този въпрос. Няма общо съгласие, че всички процедури, препоръчвани в указанията, са необходими или подходящи.

Приготвяне на разтвора за интравенозно приложение: Етозид инжекции трябва да се разреждат преди употреба с 5% декстроза за инжекции или 0.9% натриев хлорид за инжекции, за да се получи крайна концентрация от 0.2 до 0.4 мг/мл.

По-концентрираните разтвори показват кристални образувания при разклащане или отделяне до 5 минути и не трябва да се прилагат. Етозид, разреден до 0.4 мг/мл и приложен през система, свързана с помпа с перисталтичен механизъм, може да изкристализира от разтвора в системата.

Лекарствените продукти за парентерално приложение преди въвеждането трябва да се преглеждат визуално за наличие на частици и промяна на цвета когато разтворът и контейнерът позволяват това.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cipla Limited
Mumbai Central, Mumbai 400 008
India

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Май 2005г.

