

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Приложение към

разрешение за употреба №

11-17809/13-11.08

Etoposid "Ebewe" 20 mg/ml - concentrate for solution for infusion

Етопозид "Ебеве" 20 mg/ml - концентрат за инфузионен разтвор

705/17.10.06



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Etoposide 20 mg/ml – 2,5 ml; - 5 ml; - 10 ml; - 20 ml.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Etoposide е антинеопластичен продукт за интравенозно приложение. Etoposide може да се използва самостоятелно, но най-често се използва в комбинация с други противоракови лекарствени продукти.

Настоящите данни показват, че Etoposide може да се използва за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином и несеминомен карцином на тестисите.

Има доказателства, които свидетелстват за действителен резултат при палиативно лечение на недребноклетъчен белодробен карцином, при реиндукционна терапия на Ходжкинов лимфом, индукционна терапия на не-Ходжкинов лимфом, остра миелоцитна левкемия при деца и възрастни и индукционна и реиндукционна терапия на хориокарцином.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Etoposid "Ebewe" се прилага само чрез бавна инфузия.

Etoposide е концентрат за инфузионен разтвор и трябва да се разрежда преди употреба (виж раздел 6.6. Инструкции при употреба).

При възрастни

Препоръчаният курс на лечение с Etoposid "Ebewe" е 60-120 mg/m²/дневно интравенозно в продължение на 5 последователни дни. Тъй като Etoposid "Ebewe" води до поява на миелосупресия, курсовете на лечение трябва да се повтарят през минимум 3-седмични интервали. Повторните курсове на лечение с Etoposid "Ebewe" не трябва да се започват преди проверка на кръвната картина за степента на миелосупресия. Степента на миелосупресия трябва да е задоволителна преди да се подновят курсовете на лечение.



При деца

Безопасността и ефективността при деца не е установена.

При пациенти в напреднала възраст

Не се изисква промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, но с нормални чернодробни показатели, дозата Etoposide трябва да се намали. Необходимо е проследяване на бъбречната функция и минималните хематологични показатели.

Препоръчаният режим на дозиране на база креатининов клирънс е както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчана дневна доза (% от стандартната доза)
> 50	100
15-50	75
< 15	Противопоказан (виж раздел 4.3. Противопоказания)

Разтворът на интравенозно приложение трябва да се приготви според инструкциите в раздел 6.6. Инструкции при употреба. Полученият разтвор се прилага под форма на бавна венозна инфузия в продължение най-малко на 30 минути. Зачервяване на лицето е признак на повишена скорост на инфузия. Трябва да се избягва излизане на разтвора извън вената.

Etoposide не трябва да се прилага интракавитарно.

4.3. Противопоказания

Etoposide е противопоказан:

- при пациенти, имащи в анамнезата си данни за реакции на свръхчувствителност към Etoposide или към някоя от съставките на лекарствения продукт;
- при пациенти с тежки чернодробни смущения;
- при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <15 ml/min; виж раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение);
- при пациенти с тежка миелосупресия;
- кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Etoposide трябва да се прилага само от лекар-специалист, с цел да се избегне използването на противоракови химиотерапевтични лекарствени продукти.



Etoposide не трябва да се прилага интраартириално или интракавитарно (плевра, перитонеум и други кухини).

Etoposide може да усилва цитотоксичния и миелосупресивния ефект на други лекарствени продукти (напр. Ciclosporin). Установено е, че терпия с високи дози Ciclosporin повишава излъчването и намалява клирънса на Etoposide.

Трябва да се избягва излизане на разтвора извън вената.

Ако преди започване на лечение с Etoposide е приложена лъчетерапия и/или химиотерапия, трябва да има съответен интервал между тях, за да се създаде възможност за възстановяване на костния мозък.

В случай, че броят на левкоцитите спадне под $2000/\text{mm}^3$ или броят на тромбоцитите е по-нисък от $50000/\text{mm}^3$, лечението трябва да се преустанови, докато броят на циркулиращите кръвни клетки достигне приемливо ниво (брой тромбоцити над $100000/\text{mm}^3$ и брой левкоцити над $4000/\text{mm}^3$). В зависимост от това дали Etoposide се прилага самостоятелно или в комбинирано лечение, броят на кръвните клетки се възстановява нормално до 21 дни. Трябва да се проследява броя на перифирните кръвни клетки и чернодробната функция.

Преди започване на лечение с Etoposide, трябва да се излекуват съществуващи бактериални или вирусни инфекции. Да се избягва близък контакт с пациенти, ваксинирани наскоро с полиомиелитна ваксина.

Възможно е да се наблюдават анафилактични реакции като зачервяване, тахикардия, бронхоспазъм и хипотония (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Гадене и повръщане се наблюдават при 30-40% от пациентите. Употребата на антиеметични лекарствени продукти е ефективна.

Etoposide трябва да се прилага внимателно при пациенти, подложени на лъчетерапия или химиотерапия, както и при пациенти със сърдечна аритмия, прекаран инфаркт на миокарда, функционални чернодробни смущения, функционални бъбречни смущения, периферна невропатия, нарушено уриниране, епилепсия, увреждане на мозъка или възпаление на лигавицата на устната кухина.

Случаи на остра левкемия с или без прелевкемична фаза са докладвани в редки случаи при пациенти, лекувани с Etoposide, в комбинация с други антинеопластични лекарствени продукти.

Etoposide "Ebewe" съдържа 260,6 mg етанол/ml. При доза 120 mg/m^2 Etoposide, пациент с телесна повърхност $1,6 \text{ m}^2$ ще получи 2,5 mg етанол. Това трябва да се вземе под внимание, когато продуктът се прилага при пациенти с данни за алкохолизъм в анамнезата или при пациенти, които приемат Disulfiram.

Etoposide не трябва да се прилага при деца на възраст под 6 месеца. Тъй като съществува възможност от развитие на метаболитна ацидоза.

Възможно е Etoposide да притежава генотоксичен ефект (виж раздел 4.8. Клинични



данни за безопасност). По време на лечение с Etoposide и най-малко 6 месеца след прекратяване на терапията се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки. Съществува възможност за развитие на необратимо безплодие.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лъчетерапия или приложението на лекарствени продукти, предизвикващи миелосупресия, може да повиши степента на миелосупресия, индуцира от Etoposide.

Възможно е да се усили ефекта на оралните антикоагуланти.

Phenylbutazone, Sodium salicylate и Salicylic acid могат да изместят свързания с плазмените протеини Etoposide.

Експериментално е доказана кръстосана резистентност между Anthracyclines и Etoposide.

Няма данни относно приложението на Etoposide с лекарствени продукти, инхибиращи фосфатазната активност (напр. Levamisol hydrochloride).

Etoposide най-често се използва в комбинация с други противоракови лекарствени продукти, което предполага синергичен ефект, най-често изразяващ се в цитотоксичен ефект. При *in vitro* проучвания е установен синергичен ефект с Methotrexate и Cisplatin. При проведени клинични проучвания с животни е било установено, че изброените химиотерапевтични продукти, притежават синергичен ефект по отношение на туморните клетки: Cisplatin, Carboplatin, Mitomycin C, Cyclophosphamide, BCNU, Vincristine, Dactinomycin и Cytosine arabinoside.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: не е установена безопасността на Etoposide по време на бременност. Жените в детородна възраст трябва да бъдат съветвани да се предпазват от забременяване. С изключително внимание да се предписва на бременни жени (виж раздел 5. 3. Предклинични данни за безопасност).

Кърмене: Etoposide не трябва да се прилага при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежеланите лекарствени реакции като лесна уморяемост и преходна кортикална слепота показват, че шофиране или работа с машини не се препоръчват непосредствено след лечението с Etoposide.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Инфекции и паразитози

Рядко (> 0,01% - < 0,1%)

Треска е била докладвана в много редки случаи по време на приложението на Etoposide.



Много рядко – сепсис.

Кръв и лимфна система

Много често (> 10%)

Миелосупресия (предимно левкопения и тромбоцитопения) е дозолимитираща токсичност. По-рядко се среща анемия.

Най-ниски стойности на левкоцитите се наблюдават приблизително 21 дни след началото на лечението. При приблизително 40% от пациентите се наблюдава понижение на стойностите на хемоглобина.

Често (> 1% - < 10%)

След тежка миелосупресия – инфекции и хеморагии.

Рядко (> 0,01% - < 0,1%)

Случаи на остра левкемия с или без прелевкемична фаза са докладвани в редки случаи при пациенти, лекувани с Etoposide, в комбинация с други антинеопластични лекарствени продукти.

Имунна система

Нечесто (> 0,1% - < 1%)

Докладвано е за реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с треска, зачервяване, тахикардия, диспнея, бронхоспазм и хипотония след прилагане на Etoposide. При прилагане на разтвор с по-висока концентрация от препоръчаната е докладвано за по-висока честота на анафилактичните реакции при деца. Ролята на концентрацията на инфузионния разтвор (или скоростта на инфузия) при получаване на анафилактичните реакции не е точно определена. Тези реакции обикновено отшумяват при преустановяване на лечението и прилагане на пресорни лекарствени продукти (напр. Adrenalin (Epinephrin), кортикостероиди, антихистамини или увеличаващи обема продукти).

Рядко (> 0,01% - < 0,1%)

Треска е била докладвана в много редки случаи по време на приложение на Etoposide. Много рядко – сепсис.

В редки случаи реакциите на свръхчувствителност могат да се дължат на бензиловия алкохол, който се съдържа в Etoposid "Ebewe".

Много рядко (< 0,01%)

В научната литература са описани два случая със синдром на Steven-Johnson; взаимовръзката с Etoposide не е доказана.

Описан е случай на токсикоепидермална некролиза с фатален изход.

Метаболитни нарушения

Рядко (> 0,01% - < 0,1%)

Докладвано е за хиперурикемия по време на употреба на Etoposide



Нервна система

Често (> 1% - < 10%)

Периферна невропатия се наблюдава при 0,7 до 2,0% от пациентите.

Нечесто (> 0,1% - < 1%)

Конвулсии.

Рядко (> 0,01% - < 0,1%)

Нарушения от страна на централната нервна система, включващи объркване, хиперкинеза, сънливост, виене на свят, умора, остатъчен неприятен вкус и преходна кортикална слепота.

Съдови нарушения

Често (> 1% - < 10%)

Хипотония при прекалено бърза инфузия, която е обратима при понижаване на скоростта на инфузия.

Нечесто (> 0,1% - < 1%)

Хипертония и/или зачервяване на лицето. Обикновено кръвното налягане се нормализира няколко часа след спиране на инфузията.

Сърдечни нарушения

Много рядко (< 0,01%)

Докладвано е за инфаркт на миокарда и ритъмни нарушения след приложение на Etoposide.

Дихателни смущения

Нечесто (> 0,1% - < 1%)

Налице са съобщения за апнея със спонтанно възстановяване на дишането след спиране на лечението с Etoposide. Има данни и за внезапни летални реакции, свързани с бронхоспазъм. Много рядко е съобщавано за пневмония.

Нечесто се наблюдава кашлица, ларингоспазъм и цианоза; интестинална пневмония/пулмонарна фиброза.

Гастроинтестинални смущения

Много често (> 10%)

Гадене и повръщане са най-честите гастроинтестинални нарушения, които се наблюдават при приблизително 30-40% от пациентите (виж раздел Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Рядко (> 0,01% - < 0,1%)

В редки случаи се наблюдава абдоминална болка, диария, запек, диспепсия, езофагит и стоматит.



Хепато-билиарна система

Etoposide достига високи концентрации в черния дроб и бъбреците, което предоставя възможност за кумулиране в случаи на функционални нарушения.

Кожа и подкожни тъкани

Много често (> 10%)

При 66% от пациентите се наблюдава обратима алопеция, която в някои случаи преминава в цялостно оплешивяване.

Нечесто (> 0,1% - < 1%)

Едем по лицето и езика; изпотяване.

Рядко (> 0,01% - < 0,1%)

Докладвано е в редки случаи за обрив, уртикария, пигментация и пруритус.

Много рядко (< 0,01%)

Наблюдаван е един единствен случай на радиационен дерматит.

Бъбречни и уринарни смущения

Etoposide достига високи концентрации в бъбреците, което предоставя възможност за кумулиране в случаи на функционални нарушения.

Репродуктивна система

Описани са аменорея, ановулаторни цикли, намален фертилитет и хипоменорея.

4.9. Предозиране

Общи дози от 2,4 до 3,5 g/m², приложени интравенозно в продължение на 3 дни водят до тежка миелосупресия и мукозит. Докладвано е за метаболитна ацидоза и случаи на тежка чернодробна токсичност при пациенти, третираны с дози по-високи от препоръчаните.

Не са установени антидоти. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Деривати на подофилотоксин
АТС: L01C B01

Etoposide е полусинтетичен дериват на подофилотоксин със значителна цитотоксична активност. Механизът на действие се състои в накъсване на единичната и двойната ДНК верига, чрез вътреклетъчно свързване на свободни ендонуклеази и чрез взаимодействие с ензима топоизомераза II. Ефектът е специфичен за клетъчния цикъл при терапевтични концентрации, като се повлиява максимално в G₂-фазата.



Цитотоксичният ефект е в пряка връзка с концентрацията на Etoposide и продължителността на действие.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на Etoposide се наблюдава бързо разредение и свързване около 94% с протеините в серума. Бионаличността е двуфазова, като средния обем на разпределение е приблизително 32%. Etoposide показва относително слабо поникване в цереброспиналната течност. Приблизително 45% от приложената доза се излъчва с урината, като 2/3 от нея се излъчват непроменени до 72 часа. Phenylbutazon, Sodium salicylate и Salicylic acid могат да повлияят на протеиновото свързване на Etoposide.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност: Etoposide е тератогенен при плъхове в дози, съответстващи на тези използвани при клинични проучвания.

Мутагенност: Etoposide е показал мутагенност при *in vitro* и *in vivo* тестове.

Канцерогенност: Etoposide не е показал канцерогенност при тестове с животни. Счита се, на база фармакодинамичен механизъм на действие, че Etoposide е потенциално канцерогенен при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Benzyl alcohol	Ph. Eur.
Ethanol	Ph. Eur.
Anhydrous citric acid	Ph. Eur.
Macrogol 300	Ph. Eur.
Polysorbate 80	Ph. Eur.
Nitrogen	Ph. Eur.

6.2. Несъвместимости

Etoposide не трябва да се разрежда с буферирани разтвори с $pH > 8$, поради възможност от образуване на преципитати.

Непосредствено преди употреба определената доза Etoposide трябва да се разреди с изотоничен разтвор на натриев хлорид или изотоничен разтвор на глюкоза за инфузии до достигане на концентрация не по-висока от 0,4 mg/ml, поради възможност от преципитация.

6.3. Срок на годност

3 години (преди отваряне).



Etoposid "Ebewe" 20 mg/ml

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

След отваряне Etoposide е доказано стабилен за 24 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C.

6.5. Данни за опаковката

Флакони.

6.6. Инструкции при употреба

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

Etoposid "Ebewe" трябва да бъде разреден преди употреба!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20010421/02.05.2001

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2002

