



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### ЕТОПОЗИД АСТАВИС ЕТОПОЗИД АКТАВИС

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Etoposide Actavis 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

Етопозид Актавис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 флакон концентрат за инфузионен разтвор: етопозид (*Etoposide*) 100 mg

Помощно вещество: Етанол, безводен

За пълния списък на помощните вещества, вж. 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Безцветен до бледо жълт, слабо вискозен бистър разтвор без видими частици.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Терапевтични показания

- Дребноклетъчен белодробен карцином;
- Тумори на тестисите, вкл. рефрактерни.
- Остра левкемия в тласък за индуциране на пълна ремисия и за подпомагане на пълната ремисия;
- Болест на Ходжкин и малигнен не-Ходжкинов лимфом;
- Остра нелимфоцитна левкемия;

##### 4.2. Дозировка и начин на приложение

###### Възрастни и лица в напреднала възраст

Обичайна препоръчвана дневна доза етопозид е 50-100 mg/m<sup>2</sup>, въведена под формата на бавна (30-60 минути) интравенозна инфузия, последователно в продължение на 1-5 дни, в съответствие с протокола за лечение. Общата доза не трябва да надвишава 400 mg/m<sup>2</sup> за целия лечебен курс.

Дозата на продукта трябва да се установи в съответствие с клиничния и хематологичен отговор и в съответствие с толеранса на пациента.

Тъй като етопозид предизвиква миелосупресия, посочената доза не трябва да бъде прилагана повторно в интервал по-кратък от 21 дни. Нов терапевтичен курс не трябва да бъде започван преди да бъде установено възстановяването на хематологичната функция (Вж. точка 4.4).



Инфузионният разтвор не трябва да бъде с концентрация на етопозид по-висока от 0.25 mg/ml с цел избягване на преципитация.

#### Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с данни за нарушена бъбречна функция може да се наложи намаляване на дозата, тъй като етопозид в значителна степен се екскретира в непроменен вид с урината.

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

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

Няма данни за дозировка при пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 15 ml/min. В тези случаи се препоръчва допълнително редуциране на дозата.

#### Деца

Безопасността и ефикасността на продукта при деца не е установена, поради той не се прилага при деца под 12 годишна възраст.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към етопозид или към някоя от другите съставки на продукта;
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Тежка миелосупресия (брой на левкоцитите <2000/mm<sup>3</sup> или брой тромбоцитите <75000/mm<sup>3</sup>);
- Бременност и кърмене.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Етопозид трябва да се използва при стриктен контрол от страна на лекар-онколог, с възможности и опит да провежда цитостатично лечение.

В случай на алергични реакции от анафилактичен тип, инфузията трябва да бъде прекратена незабавно и да бъде предприето адекватно лечение. При развитие на шок трябва да бъде проведено стандартно лечение.

#### *Миелосупресия*

Хематологичната функция трябва да бъде контролирана често чрез провеждане на кръвни тестове по време и след лечение с етопозид. Преди започване на лечението с етопозид трябва да се направи изследване на кръвната картина, както и след това през подходящи интервали (напр. два пъти седмично) и преди започване на нов терапевтичен курс.



Намаляване броя на белите кръвни клетки под  $3000/\text{mm}^3$  или намаляване броя на неутрофилите под  $500/\text{mm}^3$  води със себе си голям риск от развитие на инфекции; намаляване броя на тромбоцитите под  $50\,000/\text{mm}^3$  е указание за повишен риск от хеморагии.

При намаляване броя на левкоцитите под  $3000/\text{mm}^3$  и на тромбоцитите  $<100\,000/\text{mm}^3$  трябва да има пред вид риска от развитие на миелосупресия в резултат използването на етопозид. Нов терапевтичен курс не трябва да бъде започван преди възстановяване на хематологичната функция.

Едновременното прилагане с други химиотерапевтични лекарства може да задълбочи миелосупресията, поради което тя трябва да бъде прилагана много внимателно. В случай, че преди лечението с етопозид е прилагана лъчетерапия или химиотерапия, е необходимо спазване на адекватен интервал между приложенията, с цел възстановяване на хематологичната функция.

Възможните инфекции трябва да бъдат лекувани преди започване на лечението с етопозид.

Потискането на костния мозък повишава риска от септицемия.

В много редки случаи е докладвано развитие на остра левкемия при пациенти, третирани с етопозид.

#### *Екстравазация*

Етопозид трябва да бъде прилиган стриктно интравенозно. Възможна екстравазация трябва да се избягва, тъй като продуктът има силно дразнещо действие върху тъканите. В случай на екстравазация, инфузията трябва да бъде преустановена незабавно, а остатъкът от дозата трябва да бъде въведен чрез друга вена.

В случай на попадане на лекарството извън венозния съд, върху инфилтрираната област трябва да бъдат приложени компреси, на мястото да се инжектира кортикостероид и еритемния участък да бъде намазан с локален продукт, съдържащ кортикостероид.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Чернодробната недостатъчност повишава риска от миелотоксичност на етопозид. Тежката чернодробна недостатъчност е противопоказание за лечение с него (вж. точка 4.3), докато леката и умерена степен изисква внимателно и акуратно мониториране и по преценка на лекаря подходящо намаляване на дозата.

#### *Бъбречна недостатъчност*

Бъбречната недостатъчност налага намаляване на прилаганата доза етопозид (вж. т. 4.2).



### *Деца*

Безопасността и ефикасността при деца не е установена. Има данни, че съдържащият се в продукта полисорбат 80 може да предизвика животозастрашаващ синдром с чернодробна и бъбречна недостатъчност, нарушения на дишането, тромбоцитопения и асцит при недоносени деца. Продуктът не се прилага при деца под 12-годишна възраст.

### *Лица в напреднала възраст*

Не е необходимо адаптиране на дозата. Изискват се същите предпазни мерки, както тези при възрастните пациенти в случаите на приложение на етопозид или друго химиотерапевтично лекарство. Препоръчва се стриктен мониторинг на пациентите и по-специално на тези с бъбречна недостатъчност и с висок риск, като например пациенти с големи туморни образувания.

Превантивни терапевтични мерки се препоръчват при пациенти с други рискови фактори, при които могат също така да се развият този тип усложнения след приключване на лечението.

### *Начин на приложение*

Първата интравенозна инфузия може да доведе до екстремно понижаване на артериалното налягане, поради което нейната продължителност трябва да бъде между 30 – 60 минути.

Всяка доза съдържа 790 mg безводен етанол. Това количество може да представлява опасност за пациенти с алкохолна болест. Това трябва да се има пред вид и при пациенти, страдащи от чернодробни заболявания или епилепсия.

## **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### *Непрепоръчвани комбинации*

Не се препоръчва приложението на продукта едновременно с лекарства, потискащи ЦНС, като седативни средства и анксиолитици, барбитурати или други хипнотици, както и едновременното приложение с етилов алкохол или други алкохолни напитки, както и с H<sub>1</sub>-антихистаминови продукти, антидепресанти, невролептици, опиоидни аналгетици и клонидин, поради риск от потискане на ЦНС.

### *Комбинации, изискващи внимание*

При едновременно приложение с циклоспорин се повишава риска от имunosупресия. При случаи на едновременно приложение са докладвани случаи на развитие на псевдолимфоми.

При едновременно приложение с атенюирани живи-ваксени могат да се развият тежки инфекции, в някои случаи с фатален изход.



#### **4.6. Бременност и кърмене**

Етопозид, подобно на други цитостатици, използвани за лечение на неоплазии, е противопоказан по време на бременност и кърмене.

В хода на изследвания при животни е установен ембриотоксичен и тератогенен ефект. Влияние върху човешката репродукция не е установено. Обикновено етопозид не се прилага по време на бременността. Той е показан при жени във фертилна възраст, когато потенциалната полза надвишава риска от лечението и ако по време на лечението с продукта се използват сигурни контрацептивни средства.

В случай, когато по време на лечението пациентката забременее, тя трябва да бъде предупредена за потенциални риск за плода (препоръчва се генетичен контрол).

Не е известно дали етопозид се екскретира в майчиното мляко. Кърменето е противопоказано по време на лечение с етопозид.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Етопозид обикновено не повлиява способността за шофиране или работа с машини, въпреки това рисковете, свързани с клиничното състояние и нежелани реакции трябва да бъдат взети под внимание. Лекарственият продукт съдържа алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Съобщават се следните нежелани реакции:

##### *Миелосупресия*

Това е основната нежелана реакция и дозо-лимитиращ фактор при лечение с продукта, която се позитивира с левкопения, тромбоцитопения, по-рядко с анемия. Максимално намаляване броя на левкоцитите се наблюдава след 7-14 ден от началото на лечението, като пълно възстановяване на костномозъчната функция се наблюдава след 20-22 дни.

Левкопения и тежка левкопения (под  $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ) са наблюдавани съответно при 60 до 91% и 7 до 17% от пациентите, лекувани с продукта като монотерапия. Тромбоцитопения и тежка тромбоцитопения (под  $50\,000/\text{mm}^3$ ) са наблюдавани при 28 до 41% и до 4 до 20% от пациентите. Анемия е докладвана по-рядко. Миелосупресията може да бъде по-тежка при пациенти, лекувани преди това с други антинеопластични средства и/или с лъчетерапия.

Има съобщения за развитие на остра левкемия, която може да се прояви с или без прелевкемична фаза, при пациенти лекувани едновременно с етопозид-съдържащи продукти и други антинеопластични лекарства



### *Стомашно-чревни нарушения*

Най-често се проявяват гадене и повръщане. Наблюдават се при 32-43% от пациентите, като обикновено тези симптоми се купират от антиеметични лекарства. Анорексия е наблюдавана при 10 до 13% от пациентите, стоматит – при 1-6%. Диария е отбелязана при 1 до 3% от болните. Възможна е появата на езофагит.

### *Алопеция*

Съобщава се при 8-66% от пациентите, по правило е обратима, като степента и обема и са зависими от дозата.

### *Артериална хипотония*

Може да се наблюдава при 1-2% от пациентите, когато етопозид се прилага интравенозно твърде бързо (за по-малко от 30 минути).

### *Други съобщавани нежелани реакции с по-малка честота*

- анафилактични реакции (необходимо е незабавно приложение на вазопресори, глюкокортикоиди, антихистамини, плазмени колоидални заместители), бронхоспазм и апнея (съобщени са смъртни случаи). Честотата е между 0.7-2% от пациентите.
- неврити (0.7% от пациентите)
- много рядко сънливост, уморяемост, кожни обриви, пруритус, кожна пигментация, дисфагия, транзиторна кортикална слепота.
- Етопозид създава високи тъканни концентрации в черния дроб и бъбреците, които могат да доведат до неговото кумулиране в случай на чернодробна или бъбречна недостатъчност.
- Като локални нежелани реакции е съобщено развитието на флебит в използваните за инфузия на разтвора вени (по-специално при високи концентрации на прилагания разтвор), като резултат на изразено дразнене вследствие екстравазация на разтвора.

### **4.9. Предозиране**

Няма налична информация, свързана с предозиране на етопозид. Неговите основни прояви могат да бъдат хематологичните и гастроентерологичните токсични ефекти. Трябва да бъде приложено симптоматично и съответно поддържащо лечение. Няма специфичен антидот.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

#### **АТС Код – L01C B01**

Етопозид е полусинтетичен дериват на подофилотоксин. Действа цитотоксично, инхибирайки топоизомераза II, ензима, който разделя двете вериги на ДНК по време на транскрипцията, репликацията и по време на



репарацията. Етопозид стабилизира комплексът, който се образува при свързването на протеиновите единици на ензима с 5-фосфатните групи на разделения ДНК сегмент. Възможността за реструктуриране/повторно възстановяване на двуверижната ДНК молекула последователно се намалява.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравензно инжектиране, стойностите на максималните плазмени концентрации и площта под кривата плазмена концентрация-време на етопозид показват значителни интериндивидуални различия.

Етопозид се свързва с плазмените протеини в 99%. Обемът на разпределение е 0.36 l/kg. Разпределението е значително в тъканите на черния дроб, бъбреците, слезката, миокарда и червата. Преминава в различни, но малки количества в церебро-спиналната течност.

Плазменият полуживот е 8.1 часа. Елиминира се чрез урината, под формата на непроменено вещество в количество около 52%. В случай на бъбречна недостатъчност, плазменият клирънс на етопозид корелира с креатининовия клирънс.

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Не са налични.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Полисорбат 80

Лимонена киселина, безводна

Етилов алкохол, безводен

Макрогол 400

### **6.2. Несъвместимости**

Етопозид не трябва да бъде смесван в една спринцовка с други лекарства.

### **6.3. Срок на годност**

3 (три) години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Без специални условия на съхранение.

Етопозид Актавис не трябва да бъде използван след срока на годност отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Разредените разтвори с концентрация 0.2 mg etoposide/ml са стабилни 96 часа при температура под 25°C без специална защита от светлина.

Разредените разтвори с концентрация 0.4 mg etoposide/ml са стабилни 24 часа при температура под 25°C без специална защита от светлина.



Не се препоръчва използване на разтвори с концентрация по-висока от 0.4 mg/ml, поради възможност за поява на утайка. Разтвор с признаци на утаяване трябва да бъде изхвърлен.

За инфузия може да бъде използван само интравенозен разтвор от стъклен флакон или PVC опаковка.

От микробиологична гледна точка продукта трябва да бъде използван веднага след приготвяне.

При невъзможност за незабавна употреба, времето и условията на съхранение на разтвора преди прилагане е отговорност на използващия го.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Кутия с един флакон от безцветно стъкло, съдържащ 5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Флаконите са от безцветно бромсиликатно стъкло тип I с номинален обем 8 ml, затворени с бромбутилова силиконизирана каучукова запушалка, обкатана с алуминиева капачка и червена полипропиленова осигурителна капачка.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Обемът концентриран разтвор на Етопозид Актавис трябва да бъде изтеглен от флакона в съответствие с необходимата доза.

Концентратът се разрежда в 250 ml 0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза; разреденият разтвор трябва да бъде въведен като интравенозна инфузия. Препоръчва се разтворът да бъде прилаган непосредствено след приготвянето. Инфузионният разтвор не трябва да бъде с концентрация на етопозид, по-висока от 0.25 mg/ml, с цел избягване на преципитация. Етопозид Актавис трябва да се прилага под формата на бавна интравенозна инфузия за период 30-60 минути. Етопозид не трябва да бъде инжектиран интраплеврално и интраперитонеално.

Остатъкът от концентрата, който остава в оригиналния флакон трябва да бъде изхвърлен.

Приготвянето на разтвора за инфузия на Етопозид Актавис трябва да се извършва в специално помещение за целта, индивидуално за всеки пациент. Заетият персонал трябва да бъде снабден с индивидуални ръкавици, маска, защитна престилка и защитни очила. Не се препоръчва разтворът на етопозид да бъде приготвян от бременни.

Неизползаното количество разтвор Етопозид Актавис, както и всички материали, използвани за приготвяне и инжектиране, трябва да бъдат събрани в полиетиленови пликове и изгорени при температура 1100 C<sup>0</sup>.

В случаите, при които разтворът инцидентно попадне в контакт с кожата или меките тъкани, засегнатите площи трябва незабавно да бъдат измити с вода и сапун.





В случай, че разтворът бъде разлян, трябва да бъдат предприети мерки за изолирането на засегнатия участък и неговото ограничаване посредством използване на абсорбиращи средства. По преценка засегнатата област трябва да бъде неутрализирана чрез използването на 5% разтвор на натриев хидроксид. Всички използвани абсорбиращи средства трябва да бъдат събрани в полиетиленови пликосе и изгорени при температура 1100 С<sup>0</sup>, най-малко за 1 секунда.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegi 76-78, 220 Hafnarfjordur

Исландия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№20080183

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

15.09.2008

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември, 2008.

