

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Etoposid Sandoz 50 mg  
Etoposid Sandoz 100 mg  
Etoposid Sandoz 200 mg  
Etoposid Sandoz 400 mg  
20 mg/ml infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho roztoku obsahuje 20 mg etopozidu.

Etoposid Sandoz 50 mg: každá 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg etopozidu.  
Etoposid Sandoz 100 mg: každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg etopozidu.  
Etoposid Sandoz 200 mg: každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg etopozidu.  
Etoposid Sandoz 400 mg: každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg etopozidu.

Pomocné látky so známym účinkom: etanol, benzylalkohol.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry bezfarebný alebo slabo žltkastý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### **Karcinóm semenníkov**

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na prvú líniu liečby rekurentného alebo refraktérneho karcinómu semenníkov u dospelých.

##### **Malobunkový nádor pľúc**

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu malobunkového karcinómu pľúc u dospelých.

##### **Hodgkinov lymfóm**

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu Hodgkinovho lymfómu u dospelých a pediatrických pacientov.

##### **Non-Hodgkinov lymfóm**

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu u dospelých a pediatrických pacientov.

##### **Akútna myeloidná leukémia**

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu akútnej myeloidnej leukémie u dospelých a pediatrických pacientov.

### **Gestačná trofoblastová neoplázia**

Etopozid je indikovaný na prvú a druhú líniu liečby v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu vysoko rizikovej gestačnej trofoblastovej neoplázie u dospelých.

### **Ovariálny karcinóm**

Etopozid je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu neepiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých.

Etopozid je indikovaný na liečbu platina-rezistentného/refraktérneho epiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Etopozid sa môže podávať len pod stálym dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou antineoplastikami (pozri časť 4.4).

### ***Dospelá populácia***

Odporúčaná dávka etopozidu u dospelých pacientov je 50 až 100 mg/m<sup>2</sup>/deň na 1. až 5. deň alebo 100 až 120 mg/m<sup>2</sup> na 1., 3. a 5. deň každý 3. až 4. týždeň v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu ochorenia. Dávkovanie sa musí upraviť vzhľadom na myelosupresívne účinky iných liekov v danej kombinácii alebo účinky predchádzajúcej rádioterapie alebo chemoterapie (pozri časť 4.4), ktoré mohli spôsobiť úbytok rezervy kostnej drene. Dávky nasledujúce po začiatkovej dávke sa musia upraviť, ak počet neutrofilov je menej ako 500 buniek/mm<sup>3</sup> viac ako 5 dní. Okrem toho sa dávka musí upraviť v prípade výskytu horúčky, infekcie, alebo ak je počet trombocytov menší ako 25 000 buniek/mm<sup>3</sup>, pokiaľ tento pokles nespôsobilo ochorenie. Následné dávky sa musia upraviť v prípade toxicity 3. alebo 4. stupňa, alebo ak je renálny klírens kreatinínu menší ako 50 ml/min. Odporúča sa zníženie dávky o 25 % pri zníženom klírense kreatinínu 15 až 50 ml/min.

Opatrenia pri podávaní lieku: Tak ako pri iných potenciálne toxických zložkách aj pri zaobchádzaní a príprave roztoku etopozidu sa vyžaduje opatrnosť. Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie v spojitosti s náhodným vystavením etopozidu. Odporúča sa používať rukavice. Ak sa roztok etopozidu dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite umyte pokožku mydlom a vodou a prepláchnite sliznice vodou (pozri časť 6.6).

### ***Staršia populácia***

U starších pacientov (vek > 65 rokov) je potrebná úprava dávkovania iba na základe renálnej funkcie (pozri časť 5.2).

### ***Pediatrická populácia***

Hodgkinov lymfóm; non-Hodgkinov lymfóm; akútna myeloidná leukémia

Etopozid bol použitý u pediatrických pacientov v rozsahu od 75 do 150 mg/m<sup>2</sup>/deň počas 2 až 5 dní v kombinácii s ďalšími antineoplastikami. Príslušný liečebný režim sa musí zvoliť vzhľadom na lokálne štandardy v starostlivosti.

Ovariálny karcinóm; malobunkový karcinóm pľúc; gestačná trofoblastová neoplázia; karcinóm semenníkov

Účinnosť a bezpečnosť lieku etopozidu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### ***Porucha funkcie obličiek***

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má na základe nameraného klírensu kreatinínu zvážiť nasledujúca úprava začiatočnej dávky.

<u>Meraný klírens kreatinínu</u>	<u>Dávka etopozidu</u>
>50 ml/min	100 % dávky
15-50 ml/min	75 % dávky

U pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 15 ml/min a na dialýze sa pravdepodobne bude vyžadovať ďalšie zníženie dávky, nakoľko klírens etopozidu je u týchto pacientov viac znížený (pozri časť 4.4). Následné dávkovanie pri stredne závažnej a závažnej poruche funkcie obličiek musí byť založené na znášanlivosti a klinickom účinku (pozri časť 4.4). Vzhľadom k tomu, že etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné, môže sa podávať pred hemodialýzou a po nej (pozri časť 4.9).

#### Spôsob podávania

Etopozid sa podáva pomocou pomalej intravenózneho infúzie (zvyčajne počas 30 až 60 minútového intervalu) (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie vakcíny proti žltej zimnici alebo iných živých vakcín je kontraindikované u imunosuprimovaných pacientov (pozri časť 4.5).

Laktácia (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Etopozid sa môže podávať len pod stálym dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou antineoplastikami. Lekár musí vyhodnotiť potrebu a užitočnosť lieku voči riziku nežiaducich reakcií vo všetkých prípadoch, kde sa použitie etopozidu zvažuje na chemoterapiu. Väčšina týchto nežiaducich reakcií je reverzibilných, ak sa včas odhalia. Ak sa objavia závažné reakcie, je potrebné znížiť dávkovanie alebo prerušiť liečbu a urobiť primerané nápravné opatrenia podľa zhodnotenia klinického stavu lekárom. Pri opätovnom začatí liečby etopozidom sa vyžaduje opatrnosť a primerané zváženie ďalšej potreby lieku, ako aj osobitná pozornosť týkajúca sa možného opakovaného výskytu toxicity.

#### ***Myelosupresia***

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spájanou s liečbou etopozidom. Po podaní etopozidu bola hlásená smrteľná myelosupresia. Pacienti, ktorí sú liečení etopozidom, musia byť starostlivo a často sledovaní s ohľadom na myelosupresiu počas liečby aj po nej. Nasledujúce hematologické parametre sa musia merať na začiatku liečby a pred každou ďalšou dávkou etopozidu: počet krvných doštičiek, hemoglobín, počet bielych krviniek a diferenciál. Ak sa pred začatím liečby etopozidom vykonala rádioterapia alebo chemoterapia, je potrebný primeraný časový odstup, aby sa obnovila činnosť kostnej drene. Etopozid sa nesmie podávať pacientom s počtom neutrofilov menším ako 1 500 buniek/mm<sup>3</sup> alebo počtom trombocytov menším ako 100 000 buniek/mm<sup>3</sup>, pokiaľ tento pokles nespôsobilo malígne ochorenie. Dávky nasledujúce po začiatočnej dávke sa musia upraviť, ak je počet neutrofilov menší ako 500 buniek/mm<sup>3</sup> počas viac ako 5 dní alebo je spojený s horúčkou alebo infekciou, ak je počet trombocytov menší ako 25 000 buniek/mm<sup>3</sup>, ak sa vyvinie akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa, alebo ak je renálny klírens menší ako 50 ml/min.

Môže sa vyskytnúť závažná myelosupresia, ktorá môže spôsobiť infekciu alebo krvácanie. Pred začatím liečby etopozidom sa musia u pacienta dostať pod kontrolu bakteriálne infekcie.

### ***Sekundárna leukémia***

U pacientov liečených chemoterapeutickými režimami zahŕňajúcimi etopozid bol popísaný výskyt akútnej leukémie, ktorá sa môže vyskytnúť s myelodysplastickým syndrómom alebo bez neho. Nie je známe ani kumulatívne riziko ani predispozičné faktory súvisiace s rozvojom sekundárnej leukémie. Poukázalo sa na úlohu dávkovacích schém aj kumulatívnych dávok etopozidu, nebolo to však ešte jednoznačne zafinované.

V niektorých prípadoch sekundárnej leukémie u pacientov liečených epipodofylotoxínmi sa pozorovala abnormalita na chromozóme 11q23. Táto abnormalita sa pozorovala aj u pacientov s rozvojom sekundárnej leukémie po liečbe chemoterapeutickými režimami nezahŕňajúcimi epipodofylotoxíny, ako aj pri leukémii, ktorá sa vyskytla *de novo*. Ďalším znakom spojeným so sekundárnou leukémiou u pacientov liečených epipodofylotoxínmi sa zdá byť krátka doba latencie s priemerným stredným časom do rozvoja leukémie približne 32 mesiacov.

### ***Hypersenzitívnosť***

Pri etopozide musia lekári počítať s možným výskytom anafylaktickej reakcie, ktorá sa prejavuje zimnicou, horúčkou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe a hypotenziou, ktorá môže byť smrteľná. Liečba je symptomatická. Liečba etopozidom sa má okamžite ukončiť a podľa uváženia lekára sa majú následne podať presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminiká alebo objemové expandéry.

Počas podávania etopozidu sa pri použití in-line filtrov pozorovalo zvýšené riziko hypersenzitívnych reakcií súvisiacich s infúziou. In-line filtre sa nemajú používať.

### ***Hypotenzia***

Etopozid sa má podávať len pomalou intravenóznou infúziou (zvyčajne počas 30 až 60 minútového intervalu), nakoľko sa ako možný vedľajší účinok rýchlej intravenózne injekcie zaznamenala hypotenzia.

Reakcie v mieste vpichu injekcie

Počas podávania etopozidu sa môžu vyskytnúť reakcie v mieste vpichu injekcie.

Z dôvodu možnej extravazácie sa odporúča dôsledne sledovať miesto vpichu infúzie pre možnú infiltráciu počas podávania lieku.

### ***Nízka hladina sérového albumínu***

Nízka hladina sérového albumínu je spájaná so zvýšenou expozíciou etopozidu. Z tohto dôvodu u pacientov s nízkou hladinou sérového albumínu môže byť zvýšené riziko výskytu toxicít spojených s etopozidom.

### ***Porucha funkcie obličiek***

U pacientov postupujúcich hemodialýzu so stredne závažnou ( $\text{CrCl} = 15$  až  $50$  ml/min) alebo závažnou ( $\text{CrCl} < 15$  ml/min) poruchou funkcie obličiek sa musí etopozid podávať v zníženej dávke (pozri časť 4.2). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa musia merať hematologické parametre a v ďalších cykloch sa musí zväziť úprava dávkovania na základe hematologickej toxicity a klinického účinku.

### ***Porucha funkcie pečene***

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa musí pravidelne sledovať funkcia pečene kvôli riziku akumulácie.

### ***Syndróm z rozpadu nádorových buniek***

Po užití etopozidu v spojitosti s ďalšími chemoterapeutickými liekmi bol hlásený syndróm z rozpadu nádorových buniek (niekedy smrteľný). Na odhalenie včasných prejavov syndrómu z rozpadu nádorových buniek, a to hlavne u pacientov s rizikovými faktormi ako masívne nádory senzitivne na

liečbu a renálna insuficiencia, je potrebné dôsledné sledovanie pacientov. U pacientov s rizikom tejto komplikácie liečby sa musia zväžiť aj príslušné preventívne opatrenia .

### ***Mutagénny potenciál***

Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu. Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo. Etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, preto je potrebné zväžiť konzerváciu spermií za účelom budúceho otcovstva (pozri časť 4.6).

Etoposid Sandoz obsahuje polysorbát 80.

U predčasne narodených novorodencov bol s použitím injekčného vitamínu E, obsahujúceho polysorbát 80, spájaný život ohrozujúci syndróm zlyhania pečene a obličiek, poškodenie pľúc, trombocytopenia a ascites.

Etoposid Sandoz obsahuje etanol.

Dávka 216 mg podávaná dieťaťu vo veku 10 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 40,2 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 6,7 mg/100 ml (pozri Prílohu 1 dokumentu EMA/CHMP/43486/2018).

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Keďže sa tento liek zvyčajne podáva pomaly, počas 30 až 60 minútového intervalu, účinky alkoholu môžu byť znížené.

Etoposid Sandoz obsahuje benzylalkohol.

Tento liek obsahuje 20 mg benzylalkoholu v 1 ml infúzneho roztoku.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí.

Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### ***Účinok ďalších liekov na farmakokinetiku etopozidu***

Keď sa perorálny etopozid podával súbežne s vysokými dávkami cyklosporínu, po ktorých sa dosiahli plazmatické koncentrácie vyššie ako 2 000 mg/ml, došlo k 80 % zvýšeniu expozície etopozidu (AUC) s 38 % poklesom celkového klirensu etopozidu v porovnaní so samotným etopozidom.

Súbežná liečba cisplatinou je spájaná so zníženým celkovým telovým klirensom etopozidu.

Súbežná liečba fenytoínom je spájaná so zvýšeným klirensom etopozidu a zníženou účinnosťou a ďalšia antiepileptická liečba indukujúca enzýmy môže byť spájaná so zvýšeným klirensom etopozidu a zníženou účinnosťou.

Väzba na plazmatické bielkoviny *in vitro* je 97 %. Fenylobutazón, natriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová môžu vytiesniť etopozid z väzby na plazmatické bielkoviny.

### ***Účinok etopozidu na farmakokinetiku iných liekov***

Súbežné podávanie antiepileptík a etopozidu môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov v dôsledku farmakokinetických interakcií medzi liekmi.

Súbežná liečba warfarínom a etopozidom môže spôsobiť zvýšenie INR (international normalized ratio). Odporúča sa dôsledne sledovať INR.

#### ***Farmakodynamické interakcie***

Pri použití vakcíny proti žltej zimnici existuje zvýšené riziko smrteľného systémového ochorenia spôsobeného vakcínou. Živé vakcíny sú u imunosuprimovaných pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3).

Dá sa očakávať, že predchádzajúce alebo súbežné užitie iných liekov s podobným myelosupresívnym účinkom ako má etopozid bude mať aditívny alebo synergický účinok (pozri časť 4.4).

V predklinických experimentoch bola hlásená skrížená rezistencia medzi antracyklínmi a etopozidom.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať náležité antikoncepčné opatrenia na zabránenie gravidity počas liečby etopozidom. Etopozid sa preukázal ako teratogénny u myši a potkanov (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití etopozidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vo všeobecnosti etopozid môže spôsobiť poškodenie plodu, ak je podávaný gravidným ženám. Etopozid sa nesmie používať počas gravidity, ak klinický stav ženy nevyžaduje liečbu etopozidom. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby neotehotneli. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po nej. Ak sa tento liek použije počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, má byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

#### Dojčenie

Etopozid sa vylučuje do ľudského mlieka. Existuje možnosť závažných nežiaducich reakcií z etopozidu u dojčených detí. Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu sa musí urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu etopozidom (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

Keďže etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, je možné zvážiť konzerváciu spermií za účelom budúceho otcovstva.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch etopozidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Etopozid môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ktoré ovplyvňujú schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ako sú únava, somnolencia, nauzea, vracanie, kortikálna slepota, hypersenzitívne reakcie s hypotenziou. Ak sa u pacientov vyskytnú takéto nežiaduce reakcie, nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spájanou s liečbou etopozidom. V klinických skúšaníach, v ktorých sa etopozid podával ako jediná látka pri celkovej dávke  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup>, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkoľvek závažnosti leukopénia (91 %), neutropénia (88 %), anémia (72 %), trombocytopénia (23 %), asténia (39 %), nauzea a/alebo vracanie (37 %), alopecia (33 %) a zimnica a /alebo horúčka (24 %).

#### Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie etopozidu boli hlásené z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Uvedené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie do nasledujúcich kategórií: *veľmi časté* ( $\geq 1/10$ ), *časté* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *menej časté* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *zriedkavé* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *neznáme* (z dostupných údajov)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA terminológia)</b>
<i>Infekcie a nákazy</i>	časté	infekcia*
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	časté	akútna leukémia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	veľmi časté	anémia, leukopénia, myelosupresia**, neutropénia, trombocytopénia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	časté	anafylaktické reakcie***
	neznáme	angioedém, bronchospazmus
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	neznáme	syndróm z rozpadu nádorových buniek
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrat
	menej časté	periférna neuropatia
	zriedkavé	prechodná kortikálna slepota, neurotoxicity ( <i>napr.</i> , somnolencia a únava), optická neuritída, záchvat****
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	časté	arytmia, infarkt myokardu
<i>Poruchy ciev</i>	časté	hypertenzia, prechodná systolická hypotenzia následkom rýchleho intravenózneho podávania
	menej časté	krvácanie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	zriedkavé	intersticiálna pneumonitída, pľúcna fibróza
	neznáme	bronchospazmus
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	veľmi časté	abdominálna bolesť, anorexia, zápcha, nauzea a vracanie
	časté	hnačka, mukozitída (vrátane stomatitídy a ezofagitídy)
	zriedkavé	dysgeúzia, dysfágia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	veľmi časté	zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín, hepatotoxicita

<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	veľmi časté	alopécia, pigmentácia
	časté	pruritus, vyrážka, žihľavka
	zriedkavé	dermatitída na mieste predchádzajúceho ožarovania, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	neznáme	neplodnosť
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	veľmi časté	asténia, malátnosť
	časté	extravazácia*****, flebitída
	zriedkavé	pyrexia
<p>*Vrátane oportúnnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená hubou <i>Pneumocystis jirovecii</i>  **Bola hlásená myelosupresia so smrteľným koncom  ***Anafylaktické reakcie môžu byť smrteľné  ****Záchvat je príležitostne spájaný s alergickými reakciami.  *****Komplikácie po uvedení lieku na trh hlásené pre extravazáciu zahŕňali lokálnu toxicitu mäkkého tkaniva, opuchnutie, bolesť, celulitídu a nekrózu vrátane nekrózy kože.</p>		

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

V nižšie uvedených odsekoch,incidencie nežiaducich udalostí uvedené ako priemerné percentá sú vyvozené zo štúdií, ktoré využívali liečbu jedinou látkou - etopozidom.

#### *Hematologická toxicita*

Po podaní etopozidu bola hlásená myelosupresia (pozri časť 4.4) so smrteľným koncom. Myelosupresia je najčastejšie limitujúca dávka. Zotavenie kostnej drene je väčšinou ukončené do 20. Dňa a nebola hlásená žiadna kumulatívna toxicita. Najnižšie hodnoty počtu granulocytov a trombocytov sa zvyknú vyskytovať približne 10 až 14 dní po podaní etopozidu v závislosti od cesty podania a liečebnej schémy. Po intravenóznom podaní sa najnižšie hodnoty zvyknú dosiahnuť (časovo) skôr ako po perorálnom. Pri použití etopozidu sa leukopénia pozorovala u 91 % a závažná leukopénia (menej ako 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>) u 17 %. Pri použití etopozidu sa trombocytopenia pozorovala u 23 % a závažná trombocytopenia (menej ako 50 000 trombocytov/mm<sup>3</sup>) u 9 %. U pacientov s neutropéniou liečených etopozidom boli tiež veľmi často hlásené horúčka a infekcia. Bolo hlásené krvácanie.

#### *Gastrointestinálna toxicita*

Nauzea a vracanie sú hlavnými gastrointestinálnymi toxicitami etopozidu. Nauzeu a vracanie je možné zvyčajne kontrolovať antiemetickou liečbou.

#### *Alopécia*

Reverzibilná alopecia, ktorá niekedy postupovala do úplnej holohlavosti,sa pozorovala u 44 % pacientov liečených etopozidom.

#### *Hypotenzia*

U pacientov liečených etopozidom bola po rýchlom intravenóznom podaní hlásená prechodná hypotenzia, ktorá sa nespájala s kardiotoxicitou ani zmenami na elektrokardiografe. Hypotenzia zvyčajne reaguje na prerušenie infúzie etopozidu a/alebo na podanie inej primeranej podpornej liečby. Keď sa infúzia podáva znova, musí sa použiť pomalšia rýchlosť. Oneskorená hypotenzia sa nezaznamenala.



### *Hypertenzia*

V klinických skúšaníach s rtopozidom boli hlásené prípady hypertenzie. Ak sa u pacientov liečených etopozidom objaví klinicky významná hypertenzia, je potrebné začať primeranú podpornú liečbu.

### *Hypersenzitivita*

Počas intravenózneho podávania etopozidu alebo ihneď po ňom boli hlásené anafylaktické reakcie. Nie je istá úloha, ktorú pri rozvoji anafylaktických reakcií zohráva koncentrácia alebo rýchlosť podávania infúzie. Krvný tlak sa zvyčajne normalizuje v priebehu niekoľkých hodín po prerušení infúzie. Anafylaktické reakcie sa môžu vyskytnúť pri začiatkovej dávke etopozidu.

Anafylaktické reakcie (pozri časť 4.4), ktoré sa prejavujú zimnicou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe, diaforézou, pyrexiou, pruritom, hypertenziou alebo hypotenziou, synkopou, nauzeou a vracaním boli hlásené u 3 % (7 z 245 pacientov liečených etopozidom v 7 klinických štúdiách) pacientov liečených etopozidom. Sčervenanie tváre bolo hlásené u 2 % pacientov a kožné vyrážky u 3 % pacientov. Tieto reakcie zvyčajne zareagovali ihneď na prerušenie infúzie a na podanie presorických látok, kortikosteroidov, antihistaminík alebo objemových expandérov podľa potreby.

Pri použití etopozidu boli hlásené aj akútne smrteľné reakcie spojené s bronchospazmom. Taktiež bolo hlásené apnoe so spontánnym obnovením dýchania po prerušení infúzie.

### *Metabolické komplikácie*

Po použití etopozidu v kombinácii s inými chemoterapeutikami (pozri časť 4.4) bol hlásený syndróm z rozpadu nádorových buniek (niekedy smrteľný).

### Pediatrická populácia

Očakáva sa, že bezpečnostný profil medzi pediatrickými pacientmi a dospelými bude rovnaký.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Celkové dávky od 2,4 g/m<sup>2</sup> do 3,5 g/m<sup>2</sup> podávané intravenózne počas troch dní viedli k závažnej mukozitíde a myelotoxicite. U pacientov liečených vyššími intravenóznymi dávkami etopozidu ako sa odporúča, bola hlásená metabolická acidóza a prípady závažnej hepatálnej toxicity.

Nie je dostupné špecifické antidotum. Liečba má byť preto symptomatická a podporná a pacienti musia byť starostlivo sledovaní. Etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, deriváty podofylotoxínu, ATC kód: L01CB01

### Mechanizmus účinku

Hlavný účinok etopozidu sa zdá byť v neskorej S-fáze a skorej G<sub>2</sub>-fáze časti cyklu buniek cicavcov. Môžu sa vyskytovať dve odpovede závislé od dávky: pri vysokých koncentráciách (10 µg/ml alebo viac) sa pozoruje lýza buniek vstupujúcich do mitózy, pri nízkych koncentráciách (0,3 až 10 µg/ml) sú bunky blokované, aby vstúpili do profázy. Mikrotubulárne zoskupenie nie je ovplyvnené. Prevažujúci makromolekulárny účinok etopozidu sa javí v ruptúre dvojitého vlákna interakciou s DNA topoizomerázou II alebo tvorbou voľných radikálov. Preukázalo sa, že etopozid spôsobuje zastavenie metafázy v kuracích fibroblastoch.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po intravenóznei infúzii alebo perorálnom podaní kapsuly, hodnoty C<sub>max</sub> a AUC vykazujú zreteľnú intra- a inter-individuálnu variabilitu.

### Distribúcia

Priemerná hodnota distribučných objemov v rovnovážnom stave je v rozsahu od 18 do 29 litrov. Etopozid preukazuje slabú penetráciu do CSF (cerebro-spinálna tekutina). *In vitro* sa etopozid vysoko viaže na ľudské bielkoviny (97 %) v plazme.

Pomer väzby etopozidu koreluje priamo so sérovým albumínom u pacientov s rakovinou a u obyčajných dobrovoľníkov (pozri časť 4.4). U pacientov s rakovinou nenaviazaná frakcia etopozidu významne koreluje s bilirubínom.

### Biotransformácia

Metabolit hydroxykyseliny [kyselina 4'-dimetylepipodofyl-9-(4,6 O-etylidén-β-D-glukopyranozid)], vytvorený otvorením laktonového kruhu, sa zistil v moči dospelých a detí. Taktiež je prítomný v ľudskej plazme pravdepodobne ako trans izomér. Glukuronidové a/alebo sulfátové konjugáty etopozidu sa taktiež vylučujú do ľudského moču. Okrem toho, k O-demetyláci dimetoxifenolového kruhu dochádza prostredníctvom izoenzymovej cesty CYP450 3A4 za vzniku zodpovedajúceho katecholu.

### Eliminácia

Dispozíciu etopozidu pri intravenóznom podaní najlepšie opisuje bifazický proces s distribučným polčasom približne 1,5 hodiny a terminálnym eliminačným polčasom v rozsahu 4 až 11 hodín. Celkový klírens látky v tele sa pohybuje od 33 do 48 ml/min alebo od 16 do 36 ml/min/m<sup>2</sup> a rovnako ako terminálny eliminačný polčas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m<sup>2</sup> na dávke nezávislý. Po intravenóznom podaní <sup>14</sup>C etopozidu (100 až 124 mg/m<sup>2</sup>) bola stredná návratnosť rádioaktivity v moči 56 % (45 % dávky bolo vylúčené ako etopozid) a fekálna návratnosť rádioaktivity 44 % z dávky podanej za 120 hodín.

### Linearita/nelinearita

Celkový klírens látky v tele a rovnako aj terminálny eliminačný poločas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m<sup>2</sup> na dávke nezávislý. V rámci rovnakého rozsahu dávky, oblasti pod koncentráciou v plazme vs. časové krivky (AUC) ahodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie (C<sub>max</sub>) sa zvyšujú lineárne s dávkou.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek dostávajúcej etopozid sa preukázal znížený celkový telesný klírens, zvýšené AUC a vyšší distribučný objem v rovnovážnom stave (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s rakovinou aj s dysfunkciou pečene nie je celkový telesný klírens etopozidu znížený.

### Staršia populácia

Aj keď boli pozorované menšie rozdiely vo farmakokinetických parametroch u pacientov vo veku  $\leq 65$  rokov a  $> 65$  rokov, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

### Pediatrická populácia

U detí je približne 55 % dávky vylučovanej do moču ako etopozid za 24 hodín. Stredný renálny klírens etopozidu je 7 až 10 ml/min/m<sup>2</sup> alebo okolo 35 % celkového telesného klírnsu v celom rozsahu dávky od 80 až 600 mg/m<sup>2</sup>. Etopozid je preto vylučovaný aj renálnymi aj nerenálnymi procesmi, t.j. metabolizmom a vylučovaním žlčou. Vplyv ochorenia obličiek na klírens etopozidu v plazme u detí nie je známy. U detí sú zvýšené hladiny SGPT (sérum glutamát-pyruvát transamináza) spojené so zníženým celkovým telesným klírnsom liekov. Predchádzajúce podávanie cisplatiny u detí môže taktiež viesť k zníženiu celkového telesného klírnsu etopozidu.

U detí bol zistený nepriamy vzťah medzi hladinami albumínu v plazme a renálnym klírnsom etopozidu.

### Pohlavie

Aj keď boli medzi pohlaviami pozorované menšie rozdiely vo farmakokinetických parametroch, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

### Liekové interakcie

V štúdií účinkov iných liečiv na *in vitro* viazanie <sup>14</sup>C etopozidu na ľudské bielkoviny v sére, len fenybutazón, natriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová vytesnili etopozid naviazaný na proteín v koncentráciách všeobecne dosiahnutých *in vivo* (pozri časť 4.5).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### ***Chronická toxicita***

Bola pozorovaná anémia, leukopénia a trombocytopénia u potkanov a myší, kým psy mali miernu reverzibilnú deterioráciu funkcie pečene a obličiek. Násobky dávky (založený na mg/m<sup>2</sup> dávkach) pre tieto zistenia pri hladine, kedy sa nepozorovali nežiaduce účinky (NOAEL, no-observed adverse-effects-level), v predklinických štúdiách boli  $\geq$  približne 0,05 krát v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou. Historicky, predklinické druhy boli citlivejšie v porovnaní s ľuďmi voči cytotoxickým látkam. Bola hlásená testikulárna atfia, zástava spermatogenézy a spomalenie rastu u potkanov a myší.

### ***Mutagenita***

Etopozid je mutagénny v bunkách cicavcov.

### ***Reprodukčná toxicita***

V štúdiách na zvieratách bol etopozid spájaný s dávkovo súvisiacou embryotoxicitou a teratogenitou.

### ***Karcinogénny potenciál***

Na základe mechanizmu účinku sa má etopozid považovať za potenciálny karcinogén u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

benzylalkohol  
etanol  
polysorbát 80  
makrogol 300  
bezvodá kyselina citrónová

## 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Kvôli nožnej tvorbe zrazenín sa Etoposid Sandoz nesmie riediť tlmivými roztokmi s pH > 8.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z hnedého skla - hydrolytickej triedy I s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým krytom.

### Veľkosti balenia:

Etoposid Sandoz 50 mg: jedna 2,5 ml injekčná liekovka.

Etoposid Sandoz 100 mg: jedna 5 ml injekčná liekovka.

Etoposid Sandoz 200 mg: jedna 10 ml injekčná liekovka.

Etoposid Sandoz 400 mg: jedna 20 ml injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musia sa dodržiavať postupy pre správnu manipuláciu a likvidáciu antikarcinogénnych liekov.

Pri akejkoľvek manipulácii s cytostatikami sa musí zaobchádzať obozretne. Postupujte vždy v súlade s postupmi na predchádzanie expozície. Tak ako pri iných potenciálne toxických zložkách, aj pri zaobchádzaní a príprave roztoku etopozidu sa vyžaduje opatrnosť. Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie v spojitosti s náhodným vystavením etopozidu. Odporúča sa používať rukavice. Ak pokožka alebo sliznice prídu do kontaktu s etopozidom, okamžite umyte pokožku mydlom a vodou a sliznice prepláchnite vodou.

Roztoky etopozidu musia byť pripravené za aseptických podmienok.

Pred podávaním sa lieky podávané parenterálne musia vizuálne skontrolovať kvôli akýmkoľvek časticiam alebo zafarbeniu. Rekonštituovaný roztok sa musí znehodnotiť, ak sa spozorovalo akékoľvek zafarbenie alebo tuhé častice. Použiť sa môže len čerstvo pripravený, bezfarebný a číry roztok.

Etoposid Sandoz je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Etoposid Sandoz sa používa len parenterálne vo forme intravenózneho infúzie po zriedení fyziologickým roztokom (0,9 % roztok chloridu sodného) alebo 5 % roztokom glukózy v pomere 1:50 až 1:100.

Etoposid Sandoz sa má podávať len pomalou intravenóznou infúziou. Etoposid Sandoz SA NESMIE PODÁVAŤ RÝCHLOU INTRAVENÓZNOU INJEKCIU.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0149/98-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 31. marca 1998  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2007

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2024