

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Etopozid Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 20 mg etopozidu.

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg etopozidu.
Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg etopozidu.
Jedna 12,5 ml injekčná liekovka obsahuje 250 mg etopozidu.
Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg etopozidu.
Jedna 25 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg etopozidu.
Jedna 50 ml injekčná liekovka obsahuje 1000 mg etopozidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Benzylalkohol: 30 mg/ml

Bezvodý etanol: 240,64 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Liek je číry, bezfarebný bledožltý roztok, ktorý je takmer úplne bez častíc.

pH: 3,0 - 4,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Karcinóm semenníkov

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

Malobunkový nádor pľúc

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

Hodgkinov lymfóm

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

Non-Hodgkinov lymfóm

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

Akútna myeloidná leukémia

Etopozid Accord je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu

akútnej myeloidnej leukémie u dospelých a pediatrických pacientov.

Gestačná trofoblastová neoplázia

Etopozid Accord 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 Accord je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu neepiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých. Etopozid Accord je indikovaný na liečbu platina-rezistentného/refraktérneho epiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Etopozid Accord 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/m²/deň na 1. až 5. deň, alebo 100 – 120 mg/m² 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/mm³ 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/mm³, 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: Tak ako aj pri iných potenciálne toxických látkach, aj pri zaobchádzaní s etopozidom a jeho príprave je nutná opatrnosť. Pri náhodnom vystavení sa etopozidu sa môžu vyskytnúť kožné reakcie. Odporúča sa používať rukavice. Ak sa Etopozid Accord dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite umyte pokožku mydlom a vodou a prepláchnite sliznice vodou (pozri časť 6.6).

Pediatrická populácia

Tento liek obsahuje benzylalkohol. Prečítajte si upozornenia a opatrenia, ktoré je potrebné zvážiť pred začiatkom liečebného cyklu (pozri časť 4.4).

Hodgkinov lymfóm; non-Hodgkinov lymfóm; akútna myeloidná leukémia

Etopozid Accord bol použitý u pediatrických pacientov v rozsahu od 75 do 150 mg/m²/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 etopozidu u detí do 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Staršia populácia

Dávkovanie si nevyžaduje úpravu u starších pacientov (vek > 65 rokov), iba na základe renálnej funkcie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má vziať do úvahy nasledovná úprava dávkovania v závislosti od nameraného klírensu kreatinínu.

Meraný klírens kreatinínu	Dávka etopozidu
> 50 ml/min	100 % dávky
15 – 50 ml/min	75 % dávky

U pacientov s klírensom kreatinínu nižším 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 na to, 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 (obvykle počas 30 až 60 minútového intervalu) (pozri časť 4.4).

Pokyny na 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.

Laktácia (pozri časť 4.6).

Súbežné použitie očkovacej látky proti žltej horúčke alebo iných živých vakcín je kontraindikované u imunosuprimovaných pacientov (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Etopozid sa má 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 uváženie 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 bolo možné zotavenie kostnej drene. Etopozid sa nesmie podávať pacientom s počtom neutrofilov menším ako 1 500 buniek/mm³ alebo počtom trombocytov menším ako 100 000 buniek/mm³, pokiaľ tento pokles nespôsobilo malígne ochorenie. Dávky nasledujúce po začiatkovej dávke sa musia upraviť, ak je počet neutrofilov menší ako 500 buniek/mm³ počas viac ako 5 dní alebo je spojený s horúčkou alebo infekciou, ak je počet trombocytov menší ako 25 000 buniek/mm³, 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 musia u pacienta dostať pod kontrolu bakteriálne infekcie.

Sekundárna leukémia

Výskyt akútnej leukémie, ktorá sa môže vyskytnúť s alebo bez myelodysplastického syndrómu, bola opísaná u pacientov liečených etopozidom pri chemoterapeutických režimoch.

Nie je známe, že by riziko kumulácie alebo predispozičné faktory súviseli s rozvojom sekundárnej leukémie. Predpokladá sa vplyv dávkovacieho plánu a kumulatívnych dávok etopozidu, nebol však ešte podrobnejšie zadefinovaný.

Pri niektorých prípadoch sekundárnej leukémie u pacientov liečených epidofylotoxínmi boli pozorované abnormality na chromozóme 11q23. Táto abnormalita sa tiež spozorovala u pacientov s rozvojom sekundárnej leukémie po ich liečbe chemoterapeutickými režimami nezahŕňajúcimi epidofylotoxíny ako aj pri leukémii, ktorá sa vyskytla *de novo*. Ďalším znakom, ktorý bol spájaný so sekundárnou leukémiou u pacientov liečených epidofylotoxínmi sa zdá byť krátka doba latencie, s priemerným stredným časom rozvoja leukémie približne 32 mesiacov.

Hypersenzitívitá

Pri etopozide si lekári musia byť vedomí možného výskytu anafylaktickej reakcie, ktorá sa prejavuje zimnicou, pyrexiou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe a hypotenziou, ktorá môže byť smrteľná. Liečba je symptomatická. Liečba etopozidom sa musí okamžite ukončiť a podľa zväzenia 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 nesmú 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 iniekcii zaznamenala hypotenzia.

Reakcie v mieste podania iniekcii

Počas podávania etopozidu sa môžu vyskytnúť reakcie v mieste vpichu iniekcii. 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 toho 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 zvážiť úprava dávkovania na základe hematologickej toxicity a klinického účinku.

Akútne zlyhanie obličiek

Najmä u detí sa hlásilo reverzibilné akútne zlyhanie obličiek pri použití vysokých dávok ($2\,220$ mg/m² alebo 60 mg/kg) Etoposidu Accord a ožarovaní celého tela na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek. Pred podaním a po podaní Etoposidu Accord sa má vyhodnotiť funkcia obličiek až do úplného obnovenia funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

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

Syndróm z rozpadu nádoru

Po užití etopozidu v spojitosti s ďalšími chemoterapeutickými liekmi bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (niekedy smrteľný). Na odhalenie včasných prejavov syndrómu z rozpadu nádoru, a to hlavne u pacientov s rizikovými faktormi ako masívne nádory senzitívne 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 uvážiť konzerváciu spermii za účelom budúceho otcovstva (pozri časť 4.6).

Pomocné látky, ktoré má mať lekár na zreteli:

Etanol

Etopozid Accord obsahuje 30,5 % alkoholu (etanol), čo zodpovedá 240,64 mg etanolu na ml koncentrátu a až do 1,2 mg etanolu na 5 ml liekovku, čo zodpovedá 30 ml piva alebo 12,55 ml vína a až do 3 mg etanolu na 12,5 ml liekovku, čo zodpovedá 75 ml piva alebo 31,4 vína.

Znamená to zdravotné riziko pre pacientov s ochorením pečene, alkoholikov, epileptikov, pacientov s organickými ochoreniami mozgu, pre tehotné ženy, dojčiace ženy a deti. Účinok iných liekov môže byť znížený alebo zvýšený.

Benzylalkohol

Etopozid Accord obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol môže vyvolať alergické reakcie. Benzylalkohol je u malých detí spojený s rizikom závažných nežiaducich účinkov vrátane problémov s dýchaním (nazývaných „syndróm lapania po dychu“). Nemá sa podávať novorodencom (do 4 týždňov veku). Nemá sa používať u malých detí (do 3 rokov veku) po dobu viac ako týždeň. U tehotných alebo dojčiacich pacientok alebo pacientov s ochorením pečene alebo obličiek sa vyžaduje opatrnosť. Je to z dôvodu rizika nahromadenia vysokého množstva benzylalkoholu v tele, čo môže spôsobiť nežiaduce účinky (zvané „metabolická acidóza“).

Polysorbát 80

Etopozid Accord obsahuje polysorbát 80. U novorodencov bol s použitím injekčného vitamínu E obsahujúceho polysorbát 80 spájaný život ohrozujúci syndróm zlyhania pečene a obličiek, cholestáza, poškodenie pľúc, trombocytopénia a ascites.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok ďalších liekov na farmakokinetiku etopozidu

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

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

Súbežná liečba fenytoínom alebo fenobarbitalom 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.

Väzbovosť na proteíny v plazme *in vitro* je 97 %. Fenylbutazón, salicylát sodný a kyselina acetylsalicylová môžu vytiesniť etopozid z väzbového miesta proteínov v plazme.

Účinnok etopozidu na farmakokinetiku iných liekov

Súbežné podávanie antiepileptík a Etopozidu Accord 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 starostlivý monitoring INR.

Farmakodynamické interakcie

Pri použití vakcíny proti žltej zimnici existuje zvýšené riziko smrteľného systémového ochorenia spôsobeného očkovacou látkou. Živé očkovacie látky 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 štúdiách bola hlásená skřížená 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 myší 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 Accord 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 používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby, pacientka musí 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 Accord (pozri časť 4.3).

Benzylalkohol sa pravdepodobne vylučuje do materského mlieka a dieťa ho môže perorálne absorbovať.

Fertilita

Keďže etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, môže sa zväziť konzervácia spermií za účelom neskoršieho otcovstva.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie s etopozidom o účinkoch 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 štúdiách, v ktorých sa etopozid podával ako jediná látka pri celkovej dávke $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkolvek 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 štúdií 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* ($\geq 1/10 \geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *neznáme* (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (MedDRA terminológia)
<i>Infekcie a nákazy</i>	časté	infekcia*****
<i>Benígne a maligne 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 nádoru
<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	dysgeuzia, dysfágia
<i>Poruchy pečene a žľazových 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>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	neznáme	akútne zlyhanie obličiek
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	veľmi časté	asténia, malátnosť
	časté	extravazácia****, flebitída
	zriedkavé	pyrexia

*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, opuch, bolesť, celulitídu a nekrózu vrátane nekrózy kože.
*****vrátane oportúnnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená hubou *Pneumocystis jirovecii*

Opis vybraných nežiaducich účinkov

V nižšie uvedených odsekoch, incidencie nežiaducich udalostí uvedené ako priemerné percentá sú vyvodené 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 dávku. Obnovenie kostnej drene väčšinou prebehne do dvadsiateho dňa a kumulatívna toxicita nebola hlásená.

Najnižšie hodnoty granulocytov a krvných doštičiek (nadir) sa zvyknú vyskytovať približne 10-14 dní po podaní etopozidu v závislosti od spôsobu podania a liečebnej schémy. Pri intravenóznom podaní sa najnižšie hodnoty zvyknú dosiahnuť skorej ako pri perorálnom podaní.

Pri užití etopozidu sa leukopénia pozorovala u 91 % a závažná leukopénia (menej ako 1 000 buniek/mm³) u 17 %. Pri užití etopozidu sa trombocytopenia pozorovala u 23 % a závažná trombocytopenia (menej ako 50 000 trombocytov/mm³) 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 hlavné gastrointestinálne toxicity etopozidu. Nauzeu a vracanie je možné zvyčajne kontrolovať antiemetickou liečbou.

Alopécia

Reverzibilná alopecia, niekedy vyúsťujúca do úplného vypadania vlasov, bola pozorovaná u 66 % pacientov liečených etopozidom.

Hypotenzia

U pacientov liečených etopozidom bola po rýchlom intravenóznom podaní hlásená prechodná hypotenzia, ktorá nebola spájaná s toxicitou na srdce alebo elektrokardiografickými zmenami. Hypotenzia zvyčajne ustúpi po prerušení infúzie etopozidu a/alebo po podaní inej primeranej podpornej liečby. Ďalšiu infúziu je treba podať pomalšie. Nebola zaznamenaná žiadna oneskorená hypotenzia.

Hypertenzia

V klinických štúdiách na injekčne podaný etopozid bola hlásená hypertenzia. Ak sa vyskytne klinicky významná hypertenzia u pacientov, ktorým sa podáva injekcia etopozidu, treba začať primeranú podpornú liečbu.

Hypersenzitivita

Počas alebo ihneď po intravenóznom podaní etopozidu boli hlásené anafylaktické reakcie. Nie je známe, aký význam pre rozvoj anafylaktického typu reakcie má koncentrácia alebo rýchlosť podávania infúzie. Krvný tlak sa zvyčajne ustáli 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.

Akútne fatálne reakcie spájané s bronchospazmom boli hlásené pre etopozid. Taktiež bolo hlásené apnoe so spontánnym obnovením dýchania po prerušení infúzie.

Akútne zlyhanie obličiek

Po uvedení lieku na trh bolo hlásené reverzibilné akútne zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4).

Metabolické komplikácie

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

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil medzi pediatrickými pacientmi a dospelými sa očakáva, že 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 etopozidu 2,4 – 3,5 g/m² podávané intravenózne počas 3 dní viedli k závažnej mukozitíde a myelotoxicite. Metabolická acidóza a prípady závažnej hepatálnej toxicity sa zaznamenali u pacientov liečených vyššími intravenóznymi dávkami etopozidu, ako sa odporúča. Špecifické antidotum nie je dostupné. Liečba má byť preto symptomatická a podporná a pacientov treba starostlivo sledovať. 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 neskorjej S-fáze a skorjej G₂-fáze časti cyklu buniek cicavcov. Môžu sa vyskytovať dve odpovede závislé od dávky: pri vysokých koncentráciách (10 mcg/ml alebo viac) sa pozoruje lýza buniek vstupujúcich do mitózy, pri nízkych koncentráciách (0,3 až 10 mcg/ml) sú bunky blokováné, 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

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.

Po intravenóznei infúzii vykazujú hodnoty C_{max} a AUC zreteľnú intra- a inter-individuálnu variabilitu.

Biotransformácia

Metabolit hydroxykyseliny [kyselina 4'-dimetylepipodofyl-9-(4,6 0-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-demetylácii 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/m² a rovnako ako terminálny eliminačný polčas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislý. Po intravenóznom podaní 14C etopozidu (100 až 124 mg/m²) 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 polčas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislý. V rámci rovnakého rozsahu dávky, oblasti pod koncentráciou v plazme oproti časovej krivky (AUC) a hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) sa zvyšujú lineárne s dávkou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek dostávajúcich 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 ≤ 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/m² alebo okolo 35 % celkového telesného klírnsu v celom rozsahu dávky od 80 až 600 mg/m². 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 klírensom 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 klírensom 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 14C etopozidu na ľudské bielkoviny v sére, len fenylbutazón, 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/m² 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 atrofia, zastavenie 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

bezvodá kyselina citrónová
benzylalkohol
polysorbát 80
makrogol 300
bezvodý etanol

6.2 Inkompatibility

Pri podaní sa Etopozid Accord nesmie miešať s inými liekmi.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného lieku (0,4 mg/ml) na koncentráciu 0,2 mg/ml a 0,4 mg/ml sa preukázala pri injekčnom chloride sodnom (0,9 % w/v) a injekčnej glukóze (5% w/v) počas 96 hodín a 48 hodín pri teplote 20 – 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, užívateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky uskladnenia. Neuchovávajte zriedený liek v chladničke (2 – 8 °C), pretože to môže spôsobiť precipitáciu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Pre podmienky uchovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koncentrát sa plní do 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml alebo 50 ml čírych sklenených injekčných liekoviek s teflónovou gumenou zátkou a hliníkovými vyklápacími viečkami.

Veľkosti balenia:

- 1 × 5 ml injekčná liekovka
- 1 × 10 ml injekčná liekovka
- 1 × 12,5 ml injekčná liekovka
- 1 × 20 ml injekčná liekovka
- 1 × 25 ml injekčná liekovka
- 1 × 50 ml injekčná liekovka

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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 roztokov s etopozidom 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.

Ak roztok vykazuje známky precipitácie alebo obsahuje viditeľné častice, má sa zlikvidovať. Etopozid Accord sa musí zriediť pred použitím s injekčným roztokom chloridu sodného (0,9 % w/v) alebo roztokom glukózy (5 % w/v) na koncentráciu 0,2 mg/ml (t.j. 1 ml koncentráту v 100 ml rozpúšťadla) až 0,4 mg/ml (t.j. 2 ml koncentráту v 100 ml rozpúšťadla). Koncentrácia zriedeného roztoku nemá presiahnuť 0,4 mg/ml kvôli riziku precipitácie. Počas prípravy a rekonštitúcie sa musí prísne dodržiavať aseptická technika. Akýkoľvek nepoužitý produkt alebo odpad musí byť odstránený v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

44/0172/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2024