

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etopozyd Accord, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg etopozydu.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 100 mg etopozydu.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 200 mg etopozydu.

Każda fiolka o pojemności 12,5 ml zawiera 250 mg etopozydu.

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 400 mg etopozydu.

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 500 mg etopozydu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 1000 mg etopozydu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol benzylový: 30 mg/ml;

etanol bezwodny: 240,64 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Lek jest w postaci klarownego i bezbarwnego do jasnożółtego roztworu bez widocznych cząstek.

pH roztworu: 3,0 – 4,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jądra

Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.

Drobnokomórkowy rak płuc

Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.

Chłoniak Hodgkina

Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Chłoniak nieziarniczy

Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ostra białaczka szpikowa

Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ciążowa choroba trofoblastyczna

Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciąży choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.

Rak jajnika

Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

Etopozyd Accord jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie etopozydu i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku Etopozyd Accord to 50 do 100 mg/m² pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii (patrz punkt 4.4), które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.

Środki ostrożności podczas podawania:

Tak jak w przypadku innych toksycznych związków należy zachować ostrożność podczas postępowania z lekiem i podczas przygotowywania roztworu. Wskutek niezamierzonego kontaktu z etopozydem mogą wystąpić reakcje skórne. Zaleca się stosowanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast przemyć wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą (patrz punkt 6.6).

Dzieci

Ten produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Ostrzeżenia i środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem cyklu leczenia (patrz punkt 4.4).

Chłoniak Hodgkina; chłoniak nieziarniczy; ostra białaczka szpikowa

Etopozyd Accord stosowany był u pacjentów pediatrycznych w dawkach od 75 do 150 mg/m² pc./dobę przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. W celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia należy się zapoznać z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi.

Rak jajnika; drobnokomórkowy rak płuc; ciężowa choroba trofoblastyczna; rak jądra

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane podano w punkcie 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy rozważyć wprowadzenie następujących zmian do dawki początkowej w zależności od wyniku pomiaru klirensu kreatyniny.

Wynik pomiaru klirensu kreatyniny	Dawka etopozydu
>50 ml/min	100% dawki
15-50 ml/min	75% dawki

W przypadku pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min, oraz pacjentów poddawanych dializie prawdopodobnie konieczne jest dalsze zmniejszenie wielkości dawki, ponieważ u tych pacjentów klirens etopozydu jest jeszcze bardziej zmniejszony (patrz punkt 4.4).

Kolejne dawki w przypadku umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek powinny być dostosowywane z uwzględnieniem efektu klinicznego i indywidualnej tolerancji pacjenta na lek (patrz punkt 4.4). Ponieważ etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy, lek można podawać zarówno przed jak i po hemodializie (patrz punkt 4.9).

Sposób podawania

Etopozyd podawany jest drogą powolnej infuzji dożylniej (zwykle przez okres 30 do 60 minut) (patrz punkt 4.4).

Informacje dotyczące rozcieńczania koncentratu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Laktacja (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie etopozydu i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie etopozydu w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą etopozydu należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania leku oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Mielosupresja

Ograniczając wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią etopozydem. Odnotowano śmiertelny przypadek mielosupresji w wyniku podawania etopozydu. Pacjenci leczeni etopozydem muszą być bacznie i często monitorowani w celu

wykrycia mielosupresji zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Należy dokonywać pomiarów następujących parametrów hematologicznych na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki etopozydu: liczby płytek krwi, poziomu hemoglobiny, liczby krwinek białych z rozmazem. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia za pomocą etopozydu stosowano radioterapię lub chemioterapię, należy odczekać odpowiednią ilość czasu, aby szpik kostny mógł wrócić do normy. Etopozydu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek podawanych po dawce początkowej należy odpowiednio dostosować w przypadku, gdy liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez ponad 5 dni lub równocześnie występuje gorączka lub infekcja, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 komórek/mm³, gdy występuje jakakolwiek toksyczność stopnia 3. lub 4. lub gdy klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.

Może wystąpić silna mielosupresja, której następstwem będzie infekcja lub krwotok. Infekcje bakteryjne należy opanować, zanim rozpocznie się leczenie etopozydem.

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych za pomocą etopozydu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano przypadki ostrej białaczki z zespołem mielodysplastycznym lub bez.

Skumulowane ryzyko oraz czynniki predysponujące do rozwoju wtórnej białaczki nie są znane.

Wskazuje się wpływ stosowanych schematów dawkowania oraz skumulowanych dawek etopozydu, jednak ich rola nie została jasno określona.

W niektórych przypadkach wtórnej białaczki u pacjentów otrzymujących epipodofilotoksyny zgłaszano przypadki aberracji chromosomu 11q23. Anomalia ta występuje również u pacjentów z wtórną białaczką, których schemat leczenia chemioterapeutycznego nie zawierał epipodofilotoksyn, jak również u pacjentów, u których białaczka rozwinęła się *de novo*. Inną cechą charakterystyczną związaną z wystąpieniem wtórnej białaczki u pacjentów, którzy otrzymywali epipodofilotoksyny jest krótki okres utajenia ze średnią medianą do czasu rozwoju choroby około 32 miesięcy.

Nadwrażliwość

Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznych w okresie przyjmowania etopozydu, których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Stosuje się leczenie objawowe. Należy natychmiast przerwać stosowanie etopozydu, podając następnie środki podwyższające ciśnienie tętnicze, kortykosteroidy, produkty antyhistaminowe lub płyny zwiększające objętość krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Niedociśnienie

Etopozyd należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji (zwykle przez okres 30 do 60 minut), ponieważ odnotowano przypadki niedociśnienia jako możliwego działania niepożądanego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Reakcja w miejscu wkłucia

Mogą występować reakcje w miejscu wkłucia podczas podawania leku. Ponieważ istnieje możliwość wynaczynienia, zaleca się, aby podczas podawania leku bacznie monitorować miejsce wkłucia pod infuzję w celu wykrycia potencjalnych nacieków.

Małe stężenie albumin w surowicy krwi

Małe stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd.

Pacjenci z małym stężeniem albumin w surowicy krwi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko związane z toksycznością etopozydu.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z umiarkowanym ($\text{CrCl} = 15$ do 50 ml/min) lub ciężkim ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) zaburzeniem czynności nerek poddawany hemodializie należy podawać etopozyd w zmniejszonych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy mierzyć parametry hematologiczne i rozważać możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy regularnie monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko kumulowania się etopozydu.

Zespół rozpadu guza

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi. W celu wczesnego wykrycia zespołu rozpadu guza należy bacznie monitorować pacjentów, a w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak występowanie dużych, wrażliwych na leczenie guzów oraz niewydolność nerek. Należy również zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia tego powikłania w wyniku leczenia.

Działanie mutagenne

Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6. miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna. Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie (patrz punkt 4.6).

Lekarz powinien być świadomy, że lek zawiera następujące składniki:

Etanol

Etopozyd Accord zawiera 30,5% alkoholu (etanolu), co odpowiada 240,64 mg etanolu w przeliczeniu na ml koncentratu tj. do 1,2 mg etanolu we fiolce o objętości 5ml, ekwiwalent 30 ml piwa lub 12,55 ml wina i do 3 mg etanolu we fiolce o objętości 12,5 ml, ekwiwalent 75 ml piwa lub 31,4 ml wina. Jest to szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową, uszkodzeniem mózgu, kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, dzieci oraz pacjentów z grup ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Ponadto działanie innych leków może być wzmocnione lub osłabione.

Alkohol benzylowy

Etopozyd Accord zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Podawanie alkoholu benzylowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych w tym zaburzeń oddychania (tzw. „gasping syndrome”).

Nie podawać noworodkom (do 4 tygodnia życia).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni zachować ostrożność, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Polisorbat 80

Etopozyd Accord zawiera polisorbat 80. Podawanie noworodkom iniekcji witaminy E zawierających polisorbat 80 związane było z występowaniem zagrażających życiu zaburzeń funkcjonowania wątroby i nerek, cholestazy, pogorszenia czynności płuc, małopłytkowości i wodobrzusza.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na farmakokinetykę fosforanu etopozyd

Duże dawki cyklosporyny powodujące zwiększenie jej stężenia w osoczu powyżej 2000 ng/ml, podawane z doustnym etopozydem prowadziły do 80% zwiększenia ekspozycji na etopozyd (AUC) z 38% zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu w porównaniu z monoterapią etopozydu.

Jednoczesne stosowanie cisplatyny związane jest ze zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu.

Jednoczesne stosowanie fenytoiny lub fenobarbitalu związane jest ze zwiększeniem klirensu etopozydu i obniżeniem jego skuteczności, a inne pobudzające enzymy leczenia przeciwpadaczkowe może wiązać się ze zwiększeniem klirensu etopozydu oraz zmniejszeniem jego skuteczności.

W warunkach *in vitro* stopień wiązania etopozydu z białkami osocza wynosi 97%. Fenylbutazon, salicylan sodu oraz kwas acetylosalicylowy mogą wypierać etopozyd z wiązania z białkami osocza.

Wpływ etopozydu na farmakokinetykę innych leków

Równoczesne podawanie leków przeciwpadaczkowych oraz etopozydu może prowadzić do zmniejszonej kontroli napadów padaczkowych z powodu interakcji farmakokinetycznych między lekami.

Jednoczesne stosowanie warfaryny i etopozydu może skutkować zwiększeniem wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). Zaleca się ściśle monitorowanie wartości tego współczynnika.

Interakcje farmakodynamiczne

W przypadku wykonania szczepienia przeciwko żółtej febrze istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej. Stosowanie żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.3).

Wcześniejsze lub równoczesne stosowanie innych leków o podobnym działaniu mielosupresyjnym jak etopozyd może mieć skumulowany lub synergiczny efekt (patrz punkt 4.4).

W badaniach nieklinicznych odnotowano oporność krzyżową między antracyklinami i etopozydem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia etopozydem. Etopozyd wykazuje teratogenne działanie u myszy i szczurów (patrz punkt 5.3). Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna.

Ciąża

Zupełnie nie ma lub istnieją bardzo skąpe dane na temat stosowania etopozydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ogólnie rzecz biorąc, etopozyd może być szkodliwy dla płodu, jeżeli podany zostanie kobiecie w ciąży. Leku Etopozyd Accord nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia etopozydem. Kobietom

w wieku rozrodczym zaleca się, aby unikały zajścia w ciążę. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeśli lek jest stosowany w trakcie ciąży, lub pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Etopozyd przenika do mleka matki. W przypadku karmienia piersią niemowląt istnieje możliwość wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych spowodowanych przez etopozyd. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia lub przerwaniu podawania leku, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia (patrz punkt 4.3)

Alkohol benzylowy prawdopodobnie przenika do mleka matki i może być wchłonięty przez niemowlę.

Płodność

Ponieważ etopozyd może obniżać płodność u mężczyzn należy rozważyć przekazanie nasienia do przechowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Etopozyd może wywoływać reakcje niepożądane, wpływające na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, takie jak: osłabienie, senność, nudności, wymioty, ślepotę korową, reakcje nadwrażliwości z niedociśnieniem. Pacjentom, u których wystąpiły tego typu reakcje niepożądane, należy doradzić, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią etopozydem. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej $\geq 450 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (91%), neutropenia (88%), niedokrwistość (72%), trombocytopenia (23%), astenia (39%), nudności i (lub) wymioty (37%), wypadanie włosów (33%) oraz dreszcze i (lub) gorączka (24%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych nad etopozydem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano niżej wymienione działania niepożądane. Działania te zestawiono według klasy organów ustrojowych oraz częstości występowania, którą pogrupowano w następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość występowania nie mogła zostać ustalona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane (terminologia MedDRA)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	Zakażenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	często	Ostra białaczka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość, leukopenia, mielosupresja*, neutropenia, trombocytopenia

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	często	reakcje anafilaktyczne**
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	nieznana	zespół rozpadu guza
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	zawroty głowy
	niezbyt często	neuropatia obwodowa
	rzadko	przemijająca ślepotą korowa, neurotoksyczność (np. senność i zmęczenie), zapalenia nerwu wzrokowego, napady padaczkowe***
<i>Zaburzenia serca</i>	często	arytmia, zawał mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku
	niezbyt często	krwotok
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
	nieznana	skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	bardzo często	ból brzucha, jadłowstręt, zaparcia, nudności i wymioty
	często	biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przełyku)
	rzadko	zaburzenia odczuwania smaku, trudności z przełykaniem
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność
<i>Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej</i>	bardzo często	wypadanie włosów, przebarwienia skóry
	często	świąd, wysypka, pokrzywka
	rzadko	nawracające popromienne zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	nieznana	bezpłodność
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	bardzo często	astenia, złe samopoczucie
	często	wynaczynienie****, zapalenie żyły
	rzadko	gorączka
<p>* Odnotowano przypadek mielosupresji zakończony zgonem.</p> <p>** Reakcje anafilaktyczne mogą być przyczyną zgonu.</p> <p>*** Napady padaczkowe są niekiedy powiązane z reakcjami alergicznymi.</p> <p>**** W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadek wynaczynienia, w tym miejscowa toksyczność w tkance miękkiej, obrzęk, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica, w tym martwica skóry.</p>		

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej wymieniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych, podane jako średnie wartości procentowe, pochodzą z badań, w których stosowano wyłącznie etopozyd.

Toksyczność hematologiczna

Odnotowano przypadek mielosupresji (patrz punkt 4.4) zakończony zgonem po podaniu etopozydu. Mielosupresja jest często czynnikiem ograniczającym wielkość dawki. Całkowity powrót czynności

szpiku następuje po 20 dniach, nie zgłaszano przypadków kumulowania się toksyczności. Nadir granulocytów i płytek krwi występuje zwykle po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia i zależy od sposobu podawania leku i zastosowanego schematu leczenia. W porównaniu do podawania doustnego nadir występuje wcześniej w przypadku dożylnego podania.

Leukopenię i ciężką leukopenię (mniej niż 1000 komórek/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 91% i 17% pacjentów leczonych etopozydem. Trombocytopenię i ciężką trombocytopenię (mniej niż 50 000 płytek krwi/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 23% i 9% pacjentów leczonych etopozydem. U pacjentów z neutropenią leczonych etopozydem bardzo często zgłaszano występowanie gorączki i zakażenia. Odnotowano przypadki krwawienia.

Toksyczność układu pokarmowego

Nudności i wymioty są głównymi objawami toksyczności ze strony układu pokarmowego. Nudności i wymioty zwykle można kontrolować za pomocą terapii przeciwwymiotnej.

Łysienie

Przemijające łysienie, czasami rozwijające się w łysienie całkowite, obserwowano u 66% pacjentów leczonych etopozydem.

Niedociśnienie

Zgłaszano przypadki przemijającego niedociśnienia wskutek szybkiego dożylnego podania etopozydu, nie było ono związane z kardiotoxycznością lub zmianami w EKG. Zwykle skuteczne jest zaprzestanie wlewu i (lub) zastosowanie leczenia wspomagającego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia w trakcie wlewu należy zmniejszyć jego szybkość.

Nadciśnienie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem etopozydu zgłaszano przypadki nadciśnienia. Jeśli u pacjentów otrzymujących etopozyd wystąpi klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nadwrażliwość

Zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej w trakcie lub tuż po dożylnym podaniu etopozydu. Wpływ stężenia leku lub szybkości jego podania na rozwój reakcji anafilaktycznej nie jest potwierdzony. Ciśnienie zwykle stabilizuje się w ciągu kilku godzin po zaprzestaniu podawania leku. Reakcja anafilaktyczna może również wystąpić po podaniu dawki początkowej.

Występowanie reakcji anafilaktycznych (patrz 4.4) przejawiających się dreszczami, tachykardią, skurczem oskrzeli, dusznością, obfitym poceniem się, gorączką, świądem, nadciśnieniem lub niedociśnieniem, omdleniami, nudnościami i wymiotami odnotowano u 3% [7 z 245 pacjentów leczonych etopozydem w 7 badaniach klinicznych] pacjentów leczonych etopozydem. U 2% pacjentów odnotowano wybieki na twarzy, a u 3% wysypkę na skórze. Reakcje te zwykle szybko ustępowały po wstrzymaniu infuzji i podaniu środków podwyższających ciśnienie tętnicze, kortykosteroidów, leków antyhistaminowych lub płynów zwiększających objętość krwi. Zgłaszano powodujące zgon działania niepożądane związane ze skurczem oskrzeli. Odnotowano również przypadki wystąpienia bezdechu ze spontanicznym wznowieniem oddychania w następstwie wstrzymania infuzji.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że profil bezpieczeństwa leku w przypadku pacjentów pediatrycznych i dorosłych będzie taki sam.

Powikłania metaboliczne

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (czasami zakończonego zgonem) po podaniu etopozydu razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Dożylne podawanie dawki 2,4 do 3,5 mg/m² przez 3 dni powodowało ostre zapalenie błony śluzowej i mielotoksyczność. Zgłaszano przypadki ciężkiej toksyczności dla wątroby oraz kwasicy metabolicznej po podawaniu dawki dożylnej etopozytu większej niż zalecana. Nie ma specyficznego antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające, a pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją. Etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny
kod ATC: L01C B01.

Mechanizm działania

Główny efekt działania etopozytu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G₂ cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (>10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozytu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Średnie objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wahają się w granicach od 18 do 29 litrów. Etopozyd wykazuje niski stopień wnikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. *In vitro* etopozyd wiąże się bardzo łatwo (97%) z białkami osocza ludzkiego. Stopień wiązania etopozytu jest bezpośrednio zależny od poziomu albumin w surowicy krwi u pacjentów chorych na raka i u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4). Niezwiązana część etopozytu jest zależna w dużym stopniu od stężenia bilirubiny u pacjentów chorych na raka.

Po dożylnej infuzji wartości C_{max} i AUC wykazują wyraźną zmienność zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i między pacjentami.

Metabolizm

W moczu dorosłych i dzieci stwierdza się obecność metabolitu hydroksykwasu [9-(4,6-O-etylideno-β-d-glukopiranozyd) kwasu 4'-dimetylo-epipodofilowego], tworzonego w wyniku przzerwania pierścienia laktonowego. Jest on również obecny w osoczu krwi ludzkiej, prawdopodobnie jako izomer trans. Z moczem ludzkim wydalone są również glukoronid i (lub) koniugaty siarkowe etopozyd. Ponadto ma miejsce O-demetylacja pierścienia dimetoksyfenolowego na szlaku izoenzymu CYP450 3A4, w wyniku której wytwarzany jest odpowiedni katechol.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym losy etopozyd w organizmie można najlepiej opisać jako dwufazowy proces, w którym okres półtrwania dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a biologiczny okres półtrwania od 4 do 11 godzin. Wartości całkowitego klirensu wahają się w granicach od 33 do 48 ml/min lub 16 do 36 ml/min/m² pc. i, jak w przypadku biologicznego okresu półtrwania, są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. Po podaniu dożylnym etopozyd znakowanego ¹⁴C (w dawce od 100 do 124 mg/m² pc.) materiał radioaktywny wydalał się z moczem średnio w 56% (45% dawki wydalanym było jako etopozyd) i z kałem w 44% podanej dawki po upływie 120 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Całkowity klirens i biologiczny okres półtrwania są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym zakresie wielkości dawek wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu krwi w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) rosną liniowo wraz ze zwiększeniem wielkości dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek otrzymujących etopozyd obserwowano zmniejszenie całkowitego klirensu, zwiększenie wartości AUC oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów chorych na raka z zaburzeniami czynności wątroby całkowity klirens etopozyd nie zmniejsza się.

Populacja osób w podeszłym wieku

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami w wieku ≤ 65 lat a pacjentami w wieku > 65 lat, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci mniej więcej 55% dawki wydala się z moczem jako etopozyd w ciągu 24 godzin. Średni klirens nerkowy etopozyd wynosi od 7 do 10 ml/min/m² pc, czyli mniej więcej 35% całkowitego klirensu w zakresie wielkości dawek od 80 do 600 mg/m² pc. Etopozyd jest w związku z tym wydalał się zarówno w procesach zachodzących w nerkach, jak i poza nimi, tj. w procesach przemiany materii i z żółcią. Wpływ choroby nerek na klirens etopozyd z osocza u dzieci nie jest znany. Podwyższony poziom SGPT u dzieci związany jest ze zmniejszonym całkowitym klirens leku. Zmniejszenie całkowitego klirensu etopozyd u dzieci może również być wynikiem wcześniejszego stosowania cisplatyny.

W przypadku dzieci stwierdzono odwrotną zależność między poziomem albumin w osoczu krwi a klirens nerkowy etopozyd.

Płeć

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między osobnikami różnej płci, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Interakcje z lekami

W pewnym badaniu nad wpływem innych środków terapeutycznych na wiązanie się w warunkach *in vitro* etopozyd znakowanego ^{14}C z białkami surowicy krwi ludzkiej jedynie fenylobutazon, salicylan, sodu i kwas acetylosalicylowy wypierały etopozyd z wiązań z białkami w stężeniach zwykle osiąganych w warunkach *in vivo* (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

U szczurów i myszy obserwowano występowanie anemii, leukopenii i trombocytopenii, podczas gdy u psów łagodne, odwracalne pogorszenie się czynności wątroby i nerek. Dawka (wyrażona w mg/m^2 pc.), po której w tych ustaleniach nie były obserwowane działania niepożądane w badaniach nieklinicznych, była większa lub równa około 0,05 największej dawki stosowanej w warunkach klinicznych. Historycznie, zwierzęta wykorzystywane w badaniach nieklinicznych były bardziej wrażliwe niż ludzie na środki cytotoksyczne. U szczurów i myszy odnotowano występowanie atrofii jąder, zatrzymanie spermatogenezy oraz zahamowanie wzrostu.

Mutagenność

Etopozyd powoduje mutacje w komórkach ssaków.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach nad zwierzętami etopozyd wiązano z zależną od wielkości dawki embriotoksycznością i teratogennością.

Rakotwórczość

Biorąc pod uwagę mechanizm działania etopozydu, należy go uważać za potencjalny czynnik rakotwórczy u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Alkohol benzylowy
Polisorbat 80
Makrogol 300
Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W trakcie podawania produktu leczniczego Etopozyd Accord nie mieszać z innymi lekami.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata

Okres trwałości po rozcieńczeniu:

Wykazano fizyko-chemiczną stabilność roztworów rozcieńczonych do stężeń 0,2 mg/ml oraz 0,4 mg/ml w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (0,9% w/v) oraz roztworze glukozy do wstrzykiwań (5% w/v) przez okres odpowiednio 96 oraz 48 godzin w temperaturze 20-25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu odpowiedzialny jest użytkownik. Nie przechowywać rozcieńczonego roztworu w lodówce (2-8°C) ze względu na ryzyko wytrącenia osadu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat znajduje się w fiołce z bezbarwnego szkła o objętości 5 ml, 10 ml 12,5 ml, 20 ml, 25 ml lub 50 ml zamkniętej korkiem pokrytym powłoką teflonową z aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dostępne wielkości opakowań:

- 1 fiołka po 5 ml
- 1 fiołka po 10 ml
- 1 fiołka po 12,5 ml
- 1 fiołka po 20 ml
- 1 fiołka po 25 ml
- 1 fiołka po 50 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy postępować zgodnie z procedurami dotyczącymi właściwego obchodzenia się z lekami przeciwnowotworowymi i właściwego ich usuwania.

Obchodząc się z produktami cytostatycznymi należy zachować ostrożność. Zawsze należy podejmować odpowiednie kroki w celu zapobiegnięcia ekspozycji. Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, w obchodzeniu się z i podczas sporządzania roztworu etopozydu należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na etopozyd może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu etopozydu ze skórą lub błoną śluzową należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą.

W przypadku wytrącenia się osadu lub obecności widocznych cząstek przygotowany roztwór należy wyrzucić.

Przed użyciem koncentrat należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do uzyskania stężenia w zakresie od 0,2-0,4 mg/ml. Stężenie przygotowanego roztworu nie powinno być większe niż 0,4 mg/ml, ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu. Podczas odtwarzania i przygotowywania roztworu należy zachować warunki jałowe.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22168

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.03.2019