

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Etoposide - Teva 20 mg/ml concentrate for solution for infusion  
Етопозид - Тева 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Етопозид-Тева концентрат за инфузионен разтвор съдържа етопозид (*etoposide*) 20 mg в 1 ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Етопозид-Тева 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър жълтеникав, леко вискозен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Етопозид е антинеопластично лекарство, което може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антинеопластични средства.

Настоящите данни показват, че етопозид може да се използва при лечение на дребноклетъчен белодробен карцином и резистентен не-семиномен карцином на тестисите.

Приложение при деца: безопасността и ефикасността при деца не е установена.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За интравенозно приложение.

За всички индикации препоръчаната доза на Етопозид-Тева концентрат за инфузионен разтвор е 60-120 mg/m<sup>2</sup> i.v. дневно, за пет последователни дни. Максималната доза за един цикъл е 650 mg/m<sup>2</sup>. Тъй като етопозид води до миелосупресия, курсът не трябва да се повтаря по-често от 21-дневен интервал. В някои случаи, повторен курс с етопозид не трябва да започва, докато не се провери кръвната картина за доказателства за миелосупресия и не се установи, че е задоволителна.

При комбинирана терапия дозата на етопозид трябва да се адаптира според съответната терапевтична схема.

Необходимата доза етопозид трябва да бъде разредена с 5% инжекционен разтвор на глюкоза или 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид до крайна концентрация на етопозид от 0,2 mg/ml. Прилага се под формата на интравенозна инфузия, за период не по-кратък от 30 минути и не по-дълъг от 2 часа.

Продължителността на терапията се определя от лекар, като се вземат в предвид придружаващите заболявания, прилагания комбиниран терапевтичен режим (ако е приложимо) и индивидуалната терапевтична ситуация. Приложението на етопозид трябва да бъде прекратено, когато туморът не отговаря, при прогресия на заболяването или при поява на токсичност.

Необходимо е внимание за избягване на екстравазация на продукта.

Употреба при пациенти в старческа възраст: не е необходима промяна на дозата.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ ..... 11-3876, 19.12.08
Одобрено: ..... 28/9.12.08

При пациенти с увредена бъбречна функция е необходимо адаптиране на дозата. При пациенти с креатининов клирънс по-висок от 50 ml/min не се изисква начална модификация на дозата. При пациенти с измерен клирънс на креатинина от 15-50 ml/min трябва да се прилага 75% от препоръчаната доза етопозид. При пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min приложението на етопозид е противопоказано. (вж. т.4.3).

Тъй като в едно проучване е било установено, че етопозид-индуцираната хемотоксичност е по-тежка при пациенти с повишени нива на серумния билирубин, и са налице доказателства, че общия плазмен клирънс и елиминиране на лекарството може да са редуцирани при болни с увредена чернодробна функция, етопозид трябва да се прилага с повишено внимание и е необходимо да се обсъди намаляване на дозата при пациенти с чернодробни увреждания.

### 4.3 Противопоказания

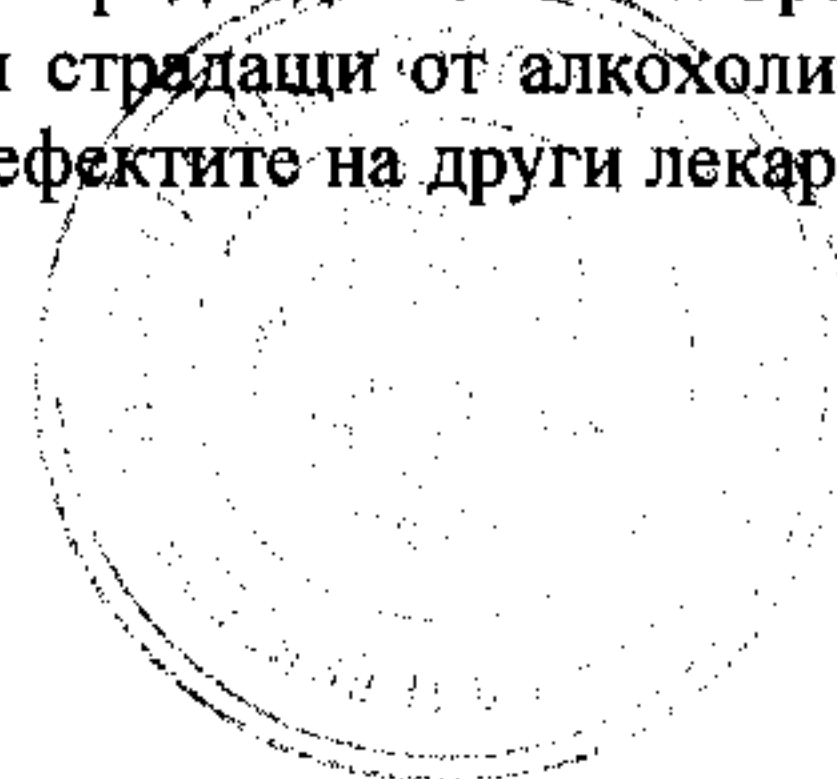
Етопозид е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна и/или бъбречна дисфункция или при такива със свръхчувствителност към етопозид, подофилотоксин, производни на подофилотоксин или някое от помощните вещества на този лекарствен продукт.

Етопозид не трябва да се прилага интракавитарно.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Етопозид трябва да се прилага от лекари с опит в приложението на антинеопластична терапия.

- Когато се прилага интравенозно, трябва да се внимава, за да се избегне екстравазация (излизане на лекарството извън венозния съд).
- Ако преди започване на лечението с етопозид, пациентът е бил подложен на радиотерапия и/или химиотерапия, трябва да се осигури достатъчен период от време за възстановяване на костния мозък. Ако броят на левкоцитите спадне под  $2\,000/\text{mm}^3$  и/или броят на тромбоцитите е под  $50\,000/\text{mm}^3$  лечението трябва да се отложи до възстановяване на циркулиращите кръвни клетки до приемливи стойности (тромбоцити над  $100\,000/\text{mm}^3$ , левкоцити над  $4\,000/\text{mm}^3$ ), като това обикновено е в рамките на 10 дни.
- Да се мониторира броя на кръвните клетки в периферната кръв и чернодробната функция.
- Преди започване на лечението с етопозид трябва да се излекуват бактериалните инфекции. Пациенти мъже: Етопозид може да има генотоксични ефекти. Затова мъжете лекувани с етопозид се съветват да не създават деца до 6 месеца след лечението и да потърсят съвет относно криоконсервиране на сперма преди започване на лечението, поради вероятност от поява на инфертилитет вследствие на терапията с етопозид.
- Болните с ниска серумна концентрация на албумин може да са с повишен риск от развитие на токсични прояви от етопозид.
- При пациенти, които са били лекувани с етопозид с продължителни терапевтични режими е описана поява на остра левкемия с или без миелодиспластичен синдром.
- След употребата на етопозид в комбинация с други антинеопластични лекарства има съобщения за развитие на синдром на туморен лизис (в някои случаи фатален). Затова е необходим непрекъснат надзор на пациентите, за откриване на ранни белези на синдрома на туморен лизис, особено при пациенти с наличие на рискови фактори, като тумори с голям обем, чувствителни на лечение и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти трябва да се обсъдят подходящи превантивни мерки.
- Тъй като етопозид съдържа 30% (v/v) етанол, трябва да се имат предвид възможни вредни последици върху централната нервна система, черния дроб, при страдащи от алкохолизъм, бременни жени и деца. Освен това, трябва да се има предвид, че ефектите на други лекарства може да бъдат повишени или променени от етанола.





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

Едновременното приложение на миелосупресивни лекарства – като циклофосфамид, BCNU, CCNU, 5-флуороурацил, винбластин, адриаамицин и цисплатин – може да повиши ефекта на етопозид и /или други едновременно прилагани лекарства върху костния мозък.

Свързването с плазмените протеини *in vitro* е 97%. Фенилбутазон, натриев салицилат и аспирин може да изместят етопозид от свързването му с плазмените протеини. Етопозид може да измести кумарините (варфарин) от свързването им с плазмените протеини и да повиши техния антикоагулантен ефект (едно съобщение).

Има съобщения за експериментално потвърдена кръстосана резистентност между етопозид и антрациклини.

Едновременното приложение на етопозид и високи дози циклоспорин може силно да повиши серумните концентрации на етопозид и риска от нежелани реакции. Това вероятно е резултат от понижения клирънс и повишения обем на разпределение на етопозид, когато серумната концентрация на циклоспорин надхвърли 2000 ng/ml. Затова при едновременното приложение на високи дози циклоспорин под формата на интравенозна инфузия, е необходимо редуциране на дозата на етопозид с 50%.

При пациенти лекувани с етопозид в комбинация с други антинеопластични средства, като блеомицин, цисплатин, ифосфамид, метотрексат рядко се съобщава за развитие на остра левкемия, която може да възникне с или пре-левкемична фаза.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Безопасната употреба по време на бременност не е установена. В предклинични изпитвания при плъхове с етопозид в дози еквивалентни на клиничните, е било установено, че етопозид е тератогенен. Затова етопозид не трябва да се прилага на бременни жени. Ако трябва да се обсъжда прилагането на етопозид по време на бременност, пациентките трябва да са уведомени за потенциалния риск за плода. Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да не забременяват, докато получават етопозид.

Етопозид не трябва да се прилага на кърмещи жени.

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

След прилагане на етопозид може да се появят гадене и повръщане, както и остра реакция на свръхчувствителност, асоциирани с понижаване на кръвното налягане, което да доведе до нарушаване на способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Използва се следната честота на нежеланите реакции:

- Много чести (>1/10)
- Чести (>1/100, <1/10)
- Нечести (>1/1 000, <1/100)
- Редки (>1/10 000, <1/1 000)
- Много редки (<1/10 000) включително изолирани съобщения.

*Доброкачествени, злокачествени и неуточнени неоплазии*

Редки: при пациенти лекувани с етопозид-съдържащи терапевтични режими, са описани случаи на остра левкемия, които възникват с или без миелодиспластичен синдром.

Рискът от развитие на вторична левкемия сред пациентите с герминативно-клетъчни тумори след лечение с етопозид е около 1%. Тази левкемия се характеризира със сравнително кратък латентен период (средно 35 месеца), моноцитен или миело-моноцитен субтип (FAB), хромозомни аномалии на 11q23 в около 50% и добър отговор към химиотерапия. Тоталната кумулативна доза на етопозид (>2 g/m<sup>2</sup>) се асоциира с повишен риск.

Етопозид също се асоциира с развитието на остра промиелоцитна левкемия (APL). Високи дози етопозид (> 4 000 mg/m<sup>2</sup>) изглежда повишават риска от APL.

Рядко се съобщава за синдром на туморен лизис (понякога фатален) (вж. т. 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Много чести: дозо-зависими прояви на токсичност на етопозид са миелосупресия, предоминантно левкопения и тромбоцитопения (левкопения в 60 – 91%, тежка левкопения [ $<1000/\mu\text{l}$ ] в 7 – 17 %, тромбоцитопения в 28 – 41%, тежка тромбоцитопения [ $<50\,000/\mu\text{l}$ ] в 4 – 20% от пациентите). При 40% от пациентите се развива анемия.

Надир на левкоцитния брой настъпва приблизително между 7-ия и 14-ия ден след лечението, а тромбоцитния надир между 9-ия до 16-ия ден след приложението на лекарството. Костния мозък обикновено се възстановява напълно до 21-ия ден. При пациентите с потискане на костния мозък се съобщава за инфекции.

Чести: при пациенти с тежка миелосупресия се съобщава за кръвоизливи.

#### *Нарушения на имунната система:*

Чести: в 0,7-2% от пациентите, след приложение на етопозид се съобщава за реакции подобни на анафилактичните, които се проявяват с повишена температура, втрисания, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и хипотония. Тези реакции могат да възникнат след първото интравенозно приложение на етопозид.

Реакциите отговарят на прекратяване на лечението и прилагане на адреналин, антихистаминови средства и глюкокортикостероиди.

Докладвана е апнея със спонтанно възстановяване на дишането след спиране на терапията. При деца получавали дози по-високи от препоръчаните, появата на подобни на анафилактичните реакции е по-честа.

Освен това се наблюдават еритем, оток на лицето и езика, кашлица, изпотяване, цианоза, ларингоспазъм и хипертония. Кръвното налягане обикновено се връща в нормалните граници в рамките на няколко часа след спиране на лечението.

Етопозид-Тева 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа полисорбат 80. Във връзка с приложението на инжекционен разтвор на витамин Е, съдържащ полисорбат 80 на преждевременно родени деца, има съобщения за развитие на живота-застрашаващ синдром с чернодробна и бъбречна недостатъчност, нарушена белодробна функция, тромбоцитопения и асцит.

#### *Нарушения на нервната система*

Чести: нарушения на централната нервна система (отпадналост, сомнолентност) се наблюдават при 0 – 3% от пациентите.

Нечести: периферни невропатии, вероятно влошени от комбинираната терапия с винкристин се наблюдават при 0,7% от пациентите.

Редки: докладвани са инсулти, понякога асоциирани с реакции на свръхчувствителност. Има съобщения за астения.

#### *Нарушения на очите*

Редки: докладвани са преходна кортикална слепота и неврит на n.opticus.

#### *Сърдечни нарушения*

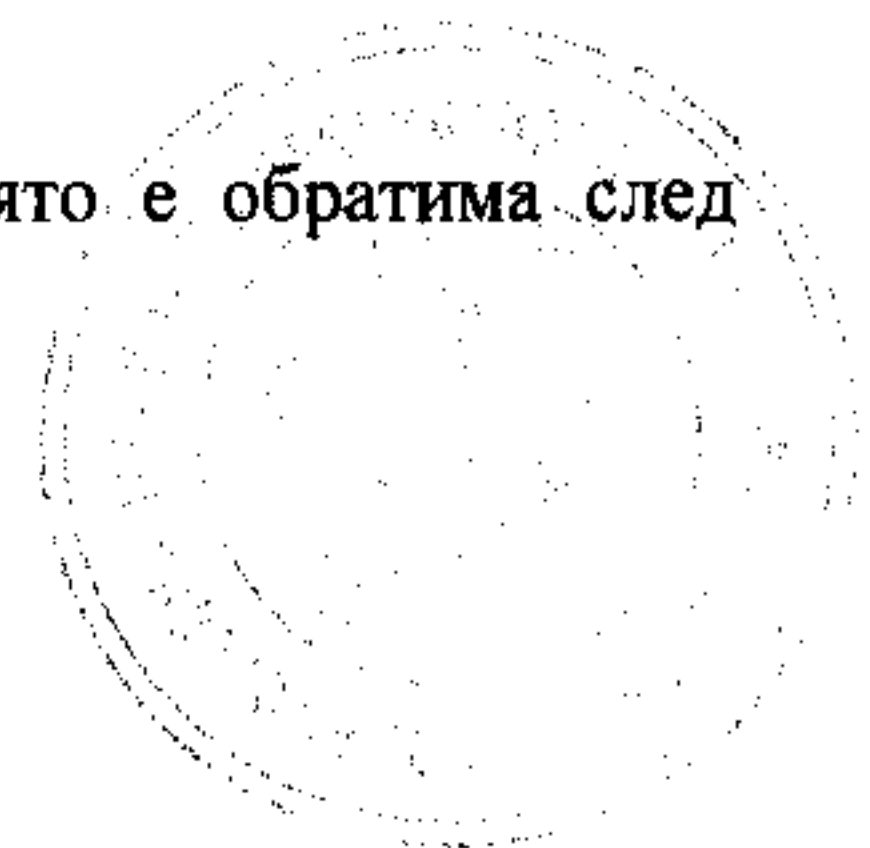
Нечести: има съобщения за случаи на аритмия и инфаркт на миокарда.

#### *Съдови нарушения*

Чести: след бърза интравенозна инфузия може да се развие хипотония, която е обратима след забавяне скоростта на инфузията.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Редки: интерстициален пневмонит или белодробна фиброза.





#### *Нарушения на стомашно-чревния тракт*

Много чести: най-големите прояви на стомашно-чревна токсичност са гадене и повръщане и се наблюдават при приблизително 30-40% от пациентите. За контролиране на тези нежелани реакции са полезни антиеметиците.

Анорексия.

Чести: често се наблюдават коремни болки и диария. При приблизително 1-6% от пациентите се наблюдава стоматит. Може да се появят мукозит и езофагит.

Редки: рядко се наблюдава констипация. Докладвани са случаи на дисфагия. Промени във вкуса.

#### *Хепато-билиарни нарушения*

Чести: при 0-3% от пациентите се наблюдава билиарна дисфункция. Високите дози етопозид може да причинят покачване на серумния билирубин, серумната глутамат-оксалацетат трансминаза (SGOT) и алкалната фосфатаза.

#### *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

Много чести: при приблизително 66% от пациентите се развива алоpecia, която е преходна и обратима при спиране на терапията.

Нечести: след приложение на етопозид има съобщения за обрив, уртикария, пигментация и пруритус.

Много редки: при един случай е съобщено за развитие на еритем и пруритус след радиотерапия и последващо приложение на етопозид в облъчваното поле. Освен това са докладвани два случая на синдрома на Stevens-Johnson, но не е установена причинно-следствена връзка. След лечение с етопозид има съобщения за токсична епидермална некролиза, от които един случай е бил фатален.

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Поради бързото разрушаване на злокачествените клетки е възможно да възникне хиперурикемия.

Повишена температура.

Установено е, че етопозид бързо достига високи концентрации в бъбреците и черния дроб, представлявайки по този начин потенциал за акумулация в случаите на функционално нарушение.

Редки: в редки случаи след болус инжекция на етопозид се наблюдава флебит.

Тази нежелана реакция може да бъде избегната чрез интравенозната инфузия за 30–60 минути. След екстравазация на лекарството се наблюдава раздразване на меките тъкани и възпаление.

## **4.9 Предозиране**

Предозирането може да е причина за тежка миелосупресия в рамките на една до две седмици. Специфичен антидот няма.

Обща доза от 2,4 до 3,5 g/m<sup>2</sup> етопозид, приложен интравенозно за 3 дни причинява мукозит и миелотоксичност.

След прилагане на дози по-високи от препоръчаната, има съобщения за метаболитна ацидоза и тежко чернодробно увреждане.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: цитостатици, деривати на подофилотоксина  
АТС код: L01CB01

Етопозид е полусинтетично производно на подофилотоксина.

Неговият ефект е главно върху G2 фазата на клетъчния цикъл. Възникват два дозо-зависими отговора: при високи концентрации (еквивалентни на или повече от 10 µg/ml) се наблюдава разрушаване на клетките в митоза; при ниски концентрации (0,3 – 10 µg/ml) се инхибира влизането на клетките в профаза. Главният макромолекулен ефект изглежда е инхибирането на синтеза на ДНК.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция/разпределение

След интравенозно приложение, разпределението на етопозид е двуфазен процес с живот на полу-разпределение около 1,5 часа и терминален елиминационен полуживот между 4-11 часа. Тоталния клирънс на етопозид от тялото варира между 33-48 ml/min и подобно на терминалния елиминационен полуживот е зависим от дозата. Областта под кривата на плазмената концентрация (AUC) и стойностите на максималната плазмена концентрация  $C_{max}$  се повишават линейно на дозата. След ежедневно интравенозно приложение на 100 mg/m<sup>2</sup> за 4-5 дни, етопозид не кумулира в плазмата. След интравенозна инфузия стойностите на AUC и  $C_{max}$  показват подчертана интер- и интра групова вариабилност. Средният обем на разпределение в стационарно състояние (*steady state*) е между 18 - 29L. Въпреки, че се открива и в ЦНС и в интрацеребрални тумори, концентрациите там са по-ниски отколкото в екстрацеребрални тумори и плазмата. Концентрациите на етопозид са по-високи в нормалната белодробна тъкан, отколкото при белодробни метастази и са подобни при първични тумори и нормалната тъкан на миометриума. *In vitro* етопозид се свързва във висока степен с плазмените протеини (97%). При деца е установена обратно пропорционална връзка между плазменото ниво на албумина и бъбречния клирънс.

### Метаболизъм/екскреция

По-малко от 50% от интравенозно приложения етопозид се екскретира с урината непроменен, със средно възстановяване 8-35% в рамките на 24 часа (приблизително 55% при деца). Средния бъбречен клирънс е 7-10 ml/min/m<sup>2</sup> или около 35% от общия телесен клирънс при доза от 80 - 600 mg/m<sup>2</sup>. Етопозид се очиства през бъбреците и посредством извънбъбречни процеси, т.е. метаболизъм и билиарна екскреция. При пациенти с бъбречна дисфункция се понижава плазмения клирънс на етопозид.

Само 6% от интравенозно приложена доза се открива в жлъчката като етопозид. Метаболизмът представлява по-голямата част от небъбречния клирънс. Главният метаболит в урината е хидроксикиселина. Етопозид под формата на глюкорониди или сулфатни конюгати се екскретира с урината и представлява 5 - 22% от приложената доза.

При възрастни общия клирънс на етопозид корелира с креатининовия клирънс, концентрацията на серумния албумин и небъбречния клирънс. При деца повишеното ниво на серумната аланин аминокиселина (ALT) се свързва с редуциран общ клирънс на лекарството. Предшестващата употреба на цисплатин може да доведе до понижаване на общия клирънс на етопозид.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове и мишки е установено, че етопозид е ембриотоксичен и тератогенен.

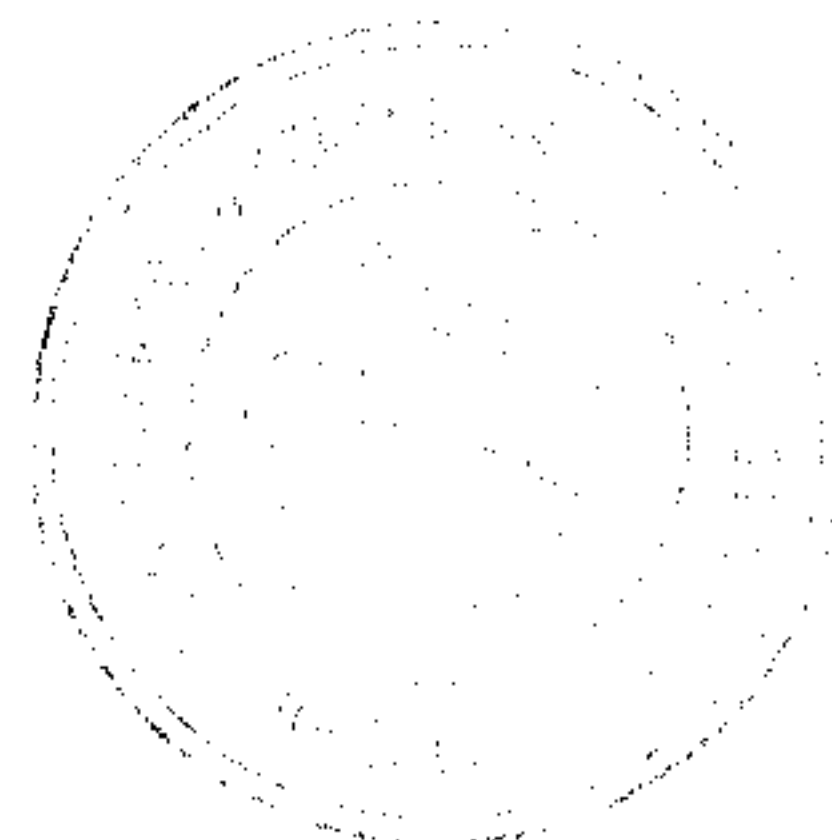
Известни са позитивни резултати от *in vitro* и *in vivo* тестове по отношение на генни и хромозомни мутации индуцирани от етопозид. Резултатите потвърждават подозрението за мутагенен ефект при хора.

Тестове за карциногенност не са провеждани с лабораторни животни. Базирайки се на ДНК-увреждащия ефект и мутагенния потенциал се счита, че етопозид е потенциален карциноген за хора.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

- лимонена киселина
- полисорбат 80
- етанол
- макрогол 300



## **Важна информация относно някои от съставките на Етопозид-Тева 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор**

Етопозид-Тева 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа като помощно вещество полисорбат 80. Във връзка с приложението на други лекарства, съдържащи полисорбат 80, има съобщения за развитие на живото-заstrашаващи състояния (тежко увреждане на черния дроб и бъбреците, намалена функция на белите дробове, намален брой червени кръвни клетки и асцит) на преждевременно родени деца.

### **6.2 Несъвместимости**

**При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.**

### **6.3 Срок на годност**

Срок на годност на лекарствения продукт опакован за продажба: 3 години.

Срок на годност след разреждане: 8 часа.

Установено е, че инфузионният разтвор е физически и химически стабилен до 120 часа при температура 25°C. От микробиологична гледна точка се препоръчва инфузионния разтвор да се приготви в централната болнична аптека и да се използва в рамките на 8 часа.

Етопозид Тева 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е стабилен до 72 часа (3 дни) след пробиване на гумената запушалка при температура 25°C. Затова е подходящ за многодозова употреба.

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

Специални условия за съхранение на лекарствения продукт, както е опакован за продажба:

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Специални условия на съхранение на лекарствения продукт след разреждане:

Да се съхранява под 25°C.

Специални условия на съхранение след първо отваряне на концентрата за разтвор:

Да се съхранява под 25°C.

#### Многократна употреба:

Етопозид Тева 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е стабилен до 72 часа (3 дни) на 25°C след пробиване на гумената запушалка.

#### След разреждане:

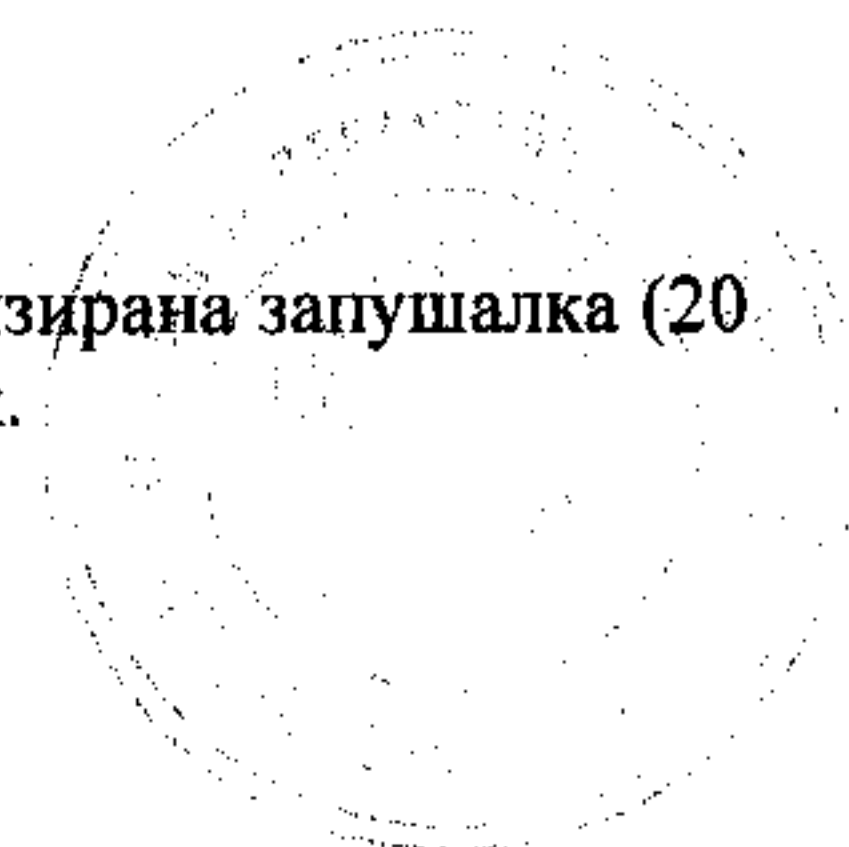
Установено е, че инфузионният разтвор е физически и химически стабилен до 120 часа на 25°C. От микробиологична гледна точка се препоръчва инфузионния разтвор да се приготви в централната болнична аптека и да се използва в рамките на 8 часа.

### **6.5 Данни за опаковката**

Флакон от прозрачно безцветно стъкло, затворен с хлорбутилова сива силиконизирана запушалка (20 mm, покрита с черен тефлон), укрепена с алуминиева обкатка и пластмасов диск.

*Флакони, съдържащи 20 mg/ml етопозид, както следва:*

100 mg етопозид/5 ml





200 mg етопозид /10 ml  
400 mg етопозид/20 ml  
500 mg етопозид/25 ml  
1000 mg етопозид/50 ml

*Големина на опаковките:*

Всички форми са опаковани в индивидуални флакони.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Да не се автоклавира.

Етопозид не трябва да се използва без разреждане. Разтвори, показващи някакви белези на преципитация да не се използват. За унищожаване и информация относно безопасност, трябва да се спазват ръководствата за безопасно изхвърляне на антинеопластични лекарства. Да се избягва всеки контакт с разтвора. По време на подготовката и разреждането да се спазват правилата на антиспеткита. Да се спазват предпазни мерки, като употреба на ръкавици, маска, предпазни очила и защитно облекло. Препоръчва се използването на вертикален ламинарен бокс или камина. Ръкавиците да се носят и по време на прилагането. Ако етопозид влезе в контакт с кожа, лигавици или очи, засегнатите повърхности незабавно да се измият внимателно с вода. За почистване на кожата може да се използва сапун. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1  
1124 София  
България

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9600170

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

Първо разрешаване за употреба: 13.08.1996 г.  
Подновяване на РУ: 03.07.2003 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Август 2005 г.

