

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Etoposid Ebewe 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 20 mg etoposidu.

Pomocné látky se známým účinkem: benzylalkohol (20 mg/ml), ethanol 96 % (v/v) (260,60 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Popis přípravku: čirý, světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikace

#### **Testikulární tumory**

Etoposid Ebewe je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky jako první volba k léčbě recidivujících nebo refrakterních testikulárních tumorů u dospělých.

#### **Malobuněčný karcinom plic**

Etoposid Ebewe je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě malobuněčného karcinomu plic u dospělých.

#### **Hodgkinův lymfom**

Etoposid Ebewe je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě Hodgkinova lymfomu u dospělých a pediatrických pacientů.

#### **Non-Hodgkinův lymfom**

Etoposid Ebewe je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě non-Hodgkinova lymfomu u dospělých a pediatrických pacientů.

#### **Akutní myeloidní leukemie**

Etoposid Ebewe je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě akutní myeloidní leukemie u dospělých a pediatrických pacientů.

#### **Gestační trofoblastická neoplazie**

Etoposid Ebewe je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky jako první a druhá volba k léčbě vysoce rizikové gestační trofoblastické neoplazie u dospělých.

#### **Ovariální tumory**

Etoposid Ebewe je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě neepiteliálních tumorů ovarií u dospělých.

Etoposid Ebewe je indikován k léčbě na platinu rezistentních/refrakterních epiteliálních tumorů ovarií u dospělých.

## 4.2. Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Dospělá populace*

Doporučená dávka přípravku Etoposid Ebewe u dospělých pacientů je 50 až 100 mg/m<sup>2</sup>/den (ekvivalentu etoposidu) 1. až 5. den, nebo 100 až 120 mg/m<sup>2</sup> 1., 3. a 5. den každé 3 až 4 týdny v kombinaci s dalšími přípravky indikovanými k léčbě daného onemocnění. Dávkování je třeba upravit s ohledem na myelosupresivní účinky ostatních přípravků v kombinaci či účinky předchozí radioterapie nebo chemoterapie (viz bod 4.4), které mohly negativně ovlivnit rezervu kostní dřeně. Dávky následující po počáteční dávce je třeba upravit, pokud je počet neutrofilů nižší než 500 buněk/mm<sup>3</sup> po dobu více než 5 dní. Navíc je třeba upravit dávku v případě výskytu horečky, infekcí nebo při počtu trombocytů pod 25 000 buněk/mm<sup>3</sup>, který není způsoben onemocněním. Následné dávky je třeba upravit v případě výskytu toxicity 3. nebo 4. stupně nebo pokud je renální clearance kreatininu nižší než 50 ml/min. Při poklesu clearance kreatininu na 15 až 50 ml/min se doporučuje snížit dávku o 25 %.

Zvláštní opatření při podávání: Stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je při zacházení s roztokem přípravku Etoposid Ebewe a při jeho přípravě potřeba dbát opatrnosti. Náhodná expozice přípravku Etoposid Ebewe může být provázena kožními reakcemi. Doporučuje se používat rukavice. Jestliže se přípravek Etoposid Ebewe dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, okamžitě kůži omyjte mýdlem a vodou a sliznici opláchněte vodou (viz bod 6.6).

#### *Starší populace*

Dávkování u starších pacientů (ve věku > 65 let) není třeba upravovat, kromě úpravy podle renální funkce (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

#### Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom, akutní myeloidní leukemie

Přípravek Etoposid Ebewe byl u pediatrických pacientů používán v rozmezí 75 až 150 mg/m<sup>2</sup>/den (ekvivalentu etoposidu) po dobu 2 až 5 dní v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky. Vhodný léčebný režim je třeba zvolit podle místních standardních postupů.

#### Ovariální tumory, malobuněčný karcinom plic, gestační trofoblastická neoplazie, testikulární tumory

Bezpečnost a účinnost přípravku Etoposid Ebewe u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit úpravu úvodní dávky podle naměřené clearance kreatininu.

#### **Naměřená clearance kreatininu**

>50 ml/min  
15 až 50 ml/min

#### **Dávka etoposidu**

100 % dávky  
75 % dávky

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min a pacientů na dialýze bude pravděpodobně zapotřebí další snížení dávky, protože u těchto pacientů je clearance etoposidu dále snížena (viz bod 4.4). Následné dávkování u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin musí být založeno na toleranci pacienta a klinickém účinku (viz bod 4.4). Protože etoposid a jeho metabolity nelze odstranit dialýzou, lze přípravek podat před hemodialýzou nebo po hemodialýze (viz bod 4.9).

## Způsob podání

Etoposid se podává pomalou intravenózní infuzí (obvykle trvající 30 až 60 minut) (viz bod 4.4).

Návod k ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3. Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné použití vakcíny proti žluté zimnici nebo jiných živých vakcín je u imunosuprimovaných pacientů kontraindikováno (viz 4.5).

Kojení (viz bod 4.6).

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Etoposid Ebewe smí podávat a monitorovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků nebo pod jeho dohledem. Ve všech případech, kdy se v rámci chemoterapie uvažuje o podání přípravku Etoposid Ebewe, musí lékař vyhodnotit potřebu a užitečnost přípravku v porovnání s rizikem nežádoucích účinků. Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny včas, je většina z nich reverzibilní. Pokud se objeví závažné reakce, je nutno snížit dávku přípravku, nebo jej vysadit, přičemž se musí přijmout vhodná nápravná opatření podle klinického úsudku lékaře. Opakované zahájení léčby přípravkem Etoposid Ebewe je nutno provádět opatrně, přičemž je nutno náležitě zvážit další potřebu podávání tohoto přípravku a věnovat patřičnou pozornost možnému opakovanému výskytu toxicity.

#### *Myelosuprese*

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou přípravkem Etoposid Ebewe, která omezuje dávku, je útlum kostní dřeně. Po podání etoposidu byla hlášena fatální myelosuprese. U pacientů léčených přípravkem Etoposid Ebewe musí být během léčby i po ní pečlivě a často sledován případný výskyt myelosuprese. Na začátku léčby a před každou následující dávkou přípravku Etoposid Ebewe je nutno změřit následující hematologické ukazatele: počet trombocytů, hemoglobin, počet leukocytů a diferenciální krevní obraz. Pokud byla před zahájením léčby etoposidem aplikována radioterapie nebo chemoterapie, musí se ponechat dostatečný odstup, aby se kostní dřeň mohla zotavit. Přípravek Etoposid Ebewe se nesmí podávat pacientům, kteří mají počet neutrofilů nižší než 1 500 buněk/mm<sup>3</sup>, nebo počet trombocytů nižší než 100 000 buněk/mm<sup>3</sup>, s výjimkou situací, kdy je tento stav způsoben maligním onemocněním. Dávky následující po počáteční dávce je třeba upravit, jestliže je počet neutrofilů nižší než 500 buněk/mm<sup>3</sup> více než 5 dní, nebo pokud je spojen s horečkou či infekcí, jestliže je počet trombocytů nižší než 25 000 buněk/mm<sup>3</sup>, jestliže se projeví toxicita 3. nebo 4. stupně nebo jestliže je renální clearance nižší než 50 ml/min.

Může vzniknout závažná myelosuprese s následnou infekcí nebo krvácením. Před zahájením léčby přípravkem Etoposid Ebewe je nutné dostat pod kontrolu bakteriální infekce.

#### *Sekundární leukemie*

U pacientů léčených chemoterapeutickými režimy zahrnujícími etoposid byl popsán výskyt akutní leukemie s myelodysplastickým syndromem nebo bez myelodysplastického syndromu. Ani kumulativní riziko, ani predisponující faktory související se vznikem sekundární leukemie nejsou známy. Předpokládá se, že roli může hrát jak schéma podávání, tak kumulativní dávky etoposidu, ale význam těchto faktorů nebyl jasně definován.

V některých případech sekundární leukemie u pacientů, jimž byly podávány epipodofylotoxiny, byla pozorována abnormalita chromozomu 11q23. Tato abnormalita byla rovněž pozorována u pacientů, u nichž se vyvinula sekundární leukemie po léčbě chemoterapeutickými režimy, které epipodofylotoxiny neobsahovaly, a u leukemie vzniklé *de novo*. Zdá se, že další charakteristikou, která je spojována se

sekundární leukemií u pacientů léčených epipodofylotoxiny, je krátké období latence s průměrným mediánem přibližně 32 měsíců doby do vzniku leukemie.

#### *Hypersenzitivita*

Lékaři si musí být vědomi možnosti vzniku anafylaktické reakce při podávání přípravku Etoposid Ebewe, která se projevuje zimnicí, pyrexii, tachykardií, bronchospasmem, dušností a hypotenzí, a která může být fatální. Léčba je symptomatická. Podávání přípravku Etoposid Ebewe je nutno ihned ukončit a následně podle rozhodnutí lékaře podat presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminika nebo objemové expandéry. Pokud byly během podávání etoposidu použity in-line filtry, bylo pozorováno zvýšené riziko hypersenzitivních reakcí souvisejících s infuzí. In-line filtry se nemají používat.

#### *Hypotenze*

Přípravek Etoposid Ebewe se má podávat pouze pomalou intravenózní infuzí (obvykle trvající 30 až 60 minut), protože jako možný nežádoucí účinek rychlé intravenózní infuze byla hlášena hypotenze.

#### *Reakce v místě aplikace*

V průběhu podání přípravku Etoposid Ebewe se mohou objevit reakce v místě aplikace. Vzhledem k možnosti extravazace se doporučuje během podávání přípravku sledovat případný výskyt infiltrace v místě podání infuze.

#### *Nízké hladiny albuminu v séru*

Při nízkých hladinách albuminu v séru je expozice etoposidu zvýšena. Pacienti, kteří mají nízké hladiny albuminu v séru, proto mohou mít vyšší riziko výskytu toxicity související s etoposidem.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se středně těžkou ( $\text{CrCl} = 15$  až  $50$  ml/min) nebo těžkou ( $\text{CrCl} < 15$  ml/min) poruchou funkce ledvin na hemodialýze je nutno podávat sníženou dávku etoposidu (viz bod 4.2). Musí se měřit hematologické ukazatele a u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je nutno zvážit úpravu dávkování v následujících cyklech podle hematologické toxicity a klinického účinku.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je kvůli riziku akumulace nutné pravidelně sledovat jaterní funkce.

#### *Syndrom nádorového rozpadu*

Po použití etoposidu v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (v některých případech fatální). Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby bylo možné zjistit časné známky syndromu nádorového rozpadu, což platí zejména u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou rozsáhlé nádory citlivé na léčbu a renální insuficience. U pacientů s rizikem této komplikace léčby by také měla být zvážena vhodná preventivní opatření.

#### *Mutagenní potenciál*

S ohledem na mutagenní potenciál etoposidu se jak u pacientů, tak u pacientek během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení vyžaduje účinná antikoncepce. Pokud chce pacient/pacientka po ukončení léčby mít děti, doporučuje se konzultace s genetikem. Vzhledem k tomu, že etoposid může snižovat mužskou fertilitu, lze za účelem pozdějšího otcovství zvážit konzervaci spermatu (viz bod 4.6).

#### *Pomocné látky*

Etoposid Ebewe obsahuje polysorbát 80. U předčasně narozených dětí byl s injekčním vitamínem E obsahujícím polysorbát 80 spojen život ohrožující syndrom selhání jater a ledvin, zhoršení plicních funkcí, trombocytopenie a ascites.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg/ml benzylalkoholu.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Není známo, jaké nejmenší množství benzylalkoholu může způsobit

toxickou reakci.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje 31,7 obj. % alkoholu (ethanolu), což odpovídá:

2,5ml lahvička: 625 mg v jedné lahvičce. Množství alkoholu v jedné lahvičce tohoto léčivého přípravku odpovídá 16 ml piva nebo 7 ml vína.

5ml lahvička: 1,25 g v jedné lahvičce Množství alkoholu v jedné lahvičce tohoto léčivého přípravku odpovídá 32 ml piva nebo 13 ml vína.

10ml lahvička: 2,5 g v jedné lahvičce. Množství alkoholu v jedné lahvičce tohoto léčivého přípravku odpovídá 63 ml piva nebo 26 ml vína.

20ml lahvička: 5 g v jedné lahvičce. Množství alkoholu v jedné lahvičce tohoto léčivého přípravku odpovídá 126 ml piva nebo 52 ml vína.

Dávka 120 mg/m<sup>2</sup> tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 39 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 6,5 mg/100 ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Alkohol v tomto přípravku může mít vliv na děti. Tyto účinky zahrnují pocit ospalosti a změny v chování. Alkohol může také ovlivnit jejich schopnost soustředit se a účastnit se fyzických aktivit.

Obsah alkoholu je nutno vzít v úvahu u těhotných žen a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Alkohol v tomto léčivém přípravku může změnit účinky jiných léků.

Množství alkoholu v tomto přípravku může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### *Vliv jiných přípravků na farmakokinetiku etoposidu*

Vysoká dávka cyklosporinu, vedoucí k plazmatickým koncentracím vyšším než 2 000 ng/ml, podaná s perorálním etoposidem, vedla v porovnání s etoposidem samotným k 80% nárůstu expozice etoposidu (AUC) s 38% poklesem celkové tělesné clearance etoposidu.

Souběžná léčba cisplatinou je spojena se sníženou celkovou tělesnou clearance etoposidu.

Souběžná léčba fenytoinem je spojena se zvýšenou clearance etoposidu a snížením účinnosti. Terapie jinými antiepileptiky, které jsou induktory enzymů, mohou být spojeny se zvýšenou clearance přípravku Etoposid Ebewe a sníženou účinností.

Vazba na plazmatické proteiny in vitro je 97 %. Fenylobutazon, natrium-salicylát a kyselina acetylsalicylová mohou etoposid z vazby na plazmatické proteiny vytěsnit.

##### *Vliv etoposidu na farmakokinetiku jiných přípravků*

Vzhledem k farmakokinetickým interakcím mezi léčivými může souběžné podávání antiepileptik a přípravku Etoposid Ebewe vést ke snížené kontrole záchvatů.

Souběžné podávání warfarinu a etoposidu může vést ke zvýšeným hodnotám mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Doporučuje se pečlivě sledovat INR.

#### *Farmakodynamické interakce*

Podání vakcíny proti žluté zimnici je spojeno se zvýšeným rizikem fatálního systémového vakcinačního onemocnění. U imunosuprimovaných pacientů jsou živé vakcíny kontraindikovány (viz bod 4.3).

Lze předpokládat, že předchozí nebo souběžné podávání jiných přípravků s podobným myelosupresivním účinkem, jako má etoposid, bude mít aditivní nebo synergické účinky (viz bod 4.4). V předklinických experimentech byla hlášena zkřížená rezistence mezi antracykliny a etoposidem.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby etoposidem používat účinnou antikoncepci k zabránění těhotenství. Bylo prokázáno, že etoposid je teratogenní pro myši a potkany (viz bod 5.3). S ohledem na mutagenní potenciál etoposidu se jak u pacientů, tak u pacientek během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení vyžaduje účinná antikoncepce (viz bod 4.4). Pokud chce pacient/pacientka po ukončení léčby mít děti, doporučuje se konzultace s genetikem.

#### Těhotenství

Údaje o podávání etoposidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Obecně může etoposid podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. Přípravek Etoposid Ebewe lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu etoposidem. Ženy ve fertilním věku je nutno poučít, aby se vyhnuly otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení. Pokud se tento přípravek používá během těhotenství nebo pokud během jeho používání pacientka otěhotní, je nutno pacientku obeznámit s potenciálním rizikem pro plod.

#### Kojení

Etoposid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek Etoposid Ebewe může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojených dětí. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo podávání přípravku Etoposid Ebewe (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Vzhledem k tomu, že etoposid může snižovat mužskou fertilitu, lze za účelem pozdějšího otcovství zvážit konzervaci spermií.

### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Etoposid může vyvolat nežádoucí účinky, které mají vliv na schopnost řídit či obsluhovat stroje, jako je únava, somnolence, nauzea, zvracení, kortikální slepota, reakce hypersenzitivity s hypotenzí. Pacientům, u nichž se objeví tyto nežádoucí účinky, je nutno doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje.

### **4.8. Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou přípravkem Etoposid Ebewe, která omezuje dávku, je útlum kostní dřeně. V klinických studiích, v nichž byl etoposid podáván v monoterapii v celkové dávce  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , byly nejčastějšími nežádoucími účinky bez ohledu na závažnost leukopenie (91 %),

neutropenie (88 %), anemie (72 %) trombocytopenie (23 %), astenie (39 %), nauzea a/nebo zvracení (37 %), alopecie (33 %) a zimnice a/nebo horečka (24 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích a po uvedení na trh byly u etoposidu hlášeny následující nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu, jež je definována následujícími kategoriemi: *velmi časté* ( $\geq 1/10$ ), *časté* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *méně časté* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *vzácné* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek (terminologie MedDRA)
<i>Infekce a infestace</i>	časté	infekce (včetně oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> )
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cisty a polypy)</i>	časté	akutní leukemie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	velmi časté	anemie, leukopenie, myelosuprese*, neutropenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	časté	anafylaktické reakce**
	není známo	angioedém, bronchospasmus
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	není známo	syndrom nádorového rozpadu
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrat
	méně časté	periferní neuropatie
	vzácné	tranzitorní kortikální slepota, neurotoxicita (např. somnolence a únava), optická neuritida, epileptické záchvaty***
<i>Srdeční poruchy</i>	časté	arytmie, infarkt myokardu
<i>Cévní poruchy</i>	časté	hypertenze, tranzitorní systolická hypotenze po rychlém intravenózním podání
	méně časté	hemoragie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	vzácné	intersticiální pneumonitida, plicní fibróza
	není známo	bronchospasmus
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	velmi časté	bolest břicha, anorexie, zácpa, nauzea a zvracení
	časté	průjem, mukozitida (včetně stomatitidy a ezofagitidy)
	vzácné	dysgeusie, dysfagie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	velmi časté	zvýšení alaninaminotransferázay, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšený bilirubin, hepatotoxicita
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	velmi časté	alopecie, pigmentace
	časté	pruritus, vyrážka, kopřivka
	vzácné	radiační „recall“ dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	není známo	neplodnost
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	velmi časté	astenie, malátnost
	časté	extravazace****, flebitida
	vzácné	pyrexie

\*Byla hlášena myelosuprese s fatálním zakončením  
\*\*Anafylaktické reakce mohou být fatální  
\*\*\*Alergická reakce je někdy provázena epileptickým záchvatem.  
\*\*\*\*Komplikace hlášené po uvedení na trh v případě extravazace zahrnovaly lokální toxicitu v měkkých tkáních, otok, bolest, celulitidu a nekrózu, včetně nekrózy kůže.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků v následujících odstavcích, uvedená jako průměrný procentuální podíl, vychází ze studií, které používaly etoposidu v monoterapii.

#### *Hematologická toxicita*

Po podání etoposidu byla hlášena myelosuprese s fatálním zakončením (viz bod 4.4). Myelosuprese většinou omezuje dávku. K úplné obnově funkce kostní dřeně obvykle dojde do 20. dne, přičemž kumulativní toxicita nebyla hlášena. K nejhlubšímu poklesu (tzv. nadir) hladin granulocytů a trombocytů obvykle dochází za 10 až 14 dní po podání etoposidu v závislosti na cestě podání a léčebném schématu. K největšímu poklesu obvykle dochází dříve při intravenózním podání než při perorálním podání. U 91 % pacientů léčených etoposidem byla pozorována leukopenie a u 17 % závažná leukopenie (méně než 1 000 buněk/mm<sup>3</sup>). U 23 % pacientů léčených etoposidem byla pozorována trombocytopenie a u 9 % závažná trombocytopenie (méně než 50 000 trombocytů/mm<sup>3</sup>). U pacientů s neutropenií léčených etoposidem byly rovněž velmi často hlášeny horečka a infekce. Bylo hlášeno krvácení.

#### *Gastrointestinální toxicita*

Hlavními gastrointestinálními toxicitami etoposidu jsou nauzea a zvracení. Nauzeu a zvracení lze obvykle zvládnout antiemetickou léčbou.

#### *Alopecie*

Reverzibilní alopecie, někdy progredující do úplné holohlavosti, byla pozorována až u 44 % pacientů léčených etoposidem.

#### *Hypotenze*

U pacientů léčených etoposidem byla po rychlém intravenózním podání hlášena přechodná hypotenze, která nebyla spojena se srdeční toxicitou, ani se změnami elektrokardiogramu. Hypotenze obvykle reaguje na přerušení infuze etoposidu a/nebo na jinou vhodnou podpůrnou léčbu. Při obnovení infuze je nutno zvolit pomalejší podávání. Pozdní hypotenze nebyla zaznamenána.

#### *Hypertenze*

V klinických studiích s etoposidem byly hlášeny epizody hypertenze. Pokud se u pacientů léčených etoposidem objeví klinicky významná hypertenze, je nutno zahájit vhodnou podpůrnou léčbu.

#### *Hypersenzitivita*

Během nebo ihned po intravenózním podání etoposidu byly hlášeny anafylaktické reakce. Role, kterou při rozvoji anafylaktických reakcí hraje koncentrace nebo rychlost infuze, není jasná. Krevní tlak se obvykle normalizuje během několika hodin po ukončení infuze. Při úvodní dávce etoposidu se mohou objevit anafylaktické reakce.

U 3 % pacientů léčených etoposidem (7 z 245 pacientů léčených etoposidem v 7 klinických studiích) byly hlášeny anafylaktické reakce (viz bod 4.4), které se projevovaly zimnicí, tachykardií, bronchospasmem, dušností, pocením, horečkou, pruritem, hypertenzí nebo hypotenzí, synkopou, nauzeou a zvracením. U 2 % pacientů bylo hlášeno zarudnutí obličeje a u 3 % kožní vyrážka. Tyto reakce obvykle rychle reagovaly na ukončení infuze a podání presorických látek, kortikosteroidů, antihistaminik nebo objemových expandérů, podle toho, co bylo vhodné.

U etoposidu byly hlášeny akutní fatální reakce spojené s bronchospasmem. Rovněž byla hlášena apnoe se spontánním obnovením dýchání po přerušení infuze.

#### *Metabolické komplikace*

Po použití etoposidu v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (v některých případech fatální) (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Předpokládá se, že bezpečnostní profil u pediatrických a dospělých pacientů je stejný.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

### **4.9. Předávkování**

Celkové dávky 2,4 g/m<sup>2</sup> až 3,5 g/m<sup>2</sup> podané intravenózně během tří dní vedly k těžké mukozitidě a myelotoxicitě.

U pacientů léčených vyššími, než doporučenými intravenózními dávkami etoposidu byla hlášena metabolická acidóza a případy závažné jaterní toxicity. Podobnou toxicitu lze očekávat u perorální lékové formy.

Specifické antidotum není k dispozici. Léčba proto musí být symptomatická a podpůrná a pacient musí být pečlivě sledován.

Etoposid a jeho metabolity nelze odstranit dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, deriváty podofylotoxinu, ATC kód: L01CB01

Hlavní účinek etoposidu se projevuje v pozdní S a časně G<sub>2</sub> fázi buněčného cyklu savčích buněk. Vyskytují se dvě odpovědi závislé na dávce: Při vysokých koncentracích (10 mikrogramů/ml nebo vyšších) dochází k lýze buněk vstupujících do mitózy; při nízkých koncentracích (0,3 až 10 mikrogramů/ml) je inhibován vstup buněk do profáze. Tvorba mikrotubulů není ovlivněna. Hlavním makromolekulárním účinkem etoposidu je ruptura dvojitého vlákna šroubovice, která je důsledkem interakce s DNA-topoizomerázou II nebo důsledkem tvorby volných radikálů. Bylo prokázáno, že u kuřecích fibroblastů etoposid způsobuje zástavu v metafázi.

### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po intravenózní infuzi nebo perorálním podání tobolek vykazují hodnoty C<sub>max</sub> a AUC výraznou inter a intraindividuální variabilitu.

#### Distribuce

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu je 18 až 29 litrů. Penetrace etoposidu do mozkomíšního moku je nízká. *In vitro* se etoposid ve vysoké míře (97 %) váže na proteiny lidské plazmy.

Poměr vazby etoposidu u pacientů s rakovinou i u zdravých dobrovolníků přímo koreluje s hladinou albuminu v séru (viz bod 4.4). U pacientů rakovinou nenavázaná frakce etoposidu významně koreluje s bilirubinem.

#### Biotransformace

V moči dospělých i dětí byl zjištěn metabolit, kterým je hydroxykyselina [4' dimethyl-epipodofylová kyselina-9-(4,6 0-ethyliden-β-D-glukopyranosid)]. Tento metabolit vzniká otevřením laktonového kruhu. Je přítomen také v lidské plazmě, patrně jako transizomer. Do moči se u člověka také vylučují glukuronidové a/nebo sulfátové konjugáty etoposidu. Navíc prostřednictvím dráhy izoenzymu CYP450 3A4 dochází k O-demethylaci dimethoxyfenolového prstence a vzniku odpovídajícího katecholu.

#### Eliminace

Po intravenózním podání lze dispozici etoposidu nejlépe popsat jako bifazický proces s distribučním poločasem kolem 1,5 hodiny a terminálním eliminačním poločasem v rozmezí 4 až 11 hodin. Hodnoty celkové tělesné clearance leží v rozmezí 33 až 48 ml/min nebo 16 až 36 ml/min/m<sup>2</sup> a stejně jako terminální eliminační poločas jsou nezávislé na dávce v dávkovém rozmezí 100 až 600 mg/m<sup>2</sup>. Po intravenózním podání etoposidu značeného <sup>14</sup>C (100 až 124 mg/m<sup>2</sup>) se za 120 hodin do moči v průměru vyloučilo 56 % radioaktivity (45 % dávky se vyloučilo jako etoposid) a do stolice 44 % radioaktivity z podané dávky.

#### Linearita/nelinearita

V rozmezí 100 až 600 mg/m<sup>2</sup> jsou celková tělesná clearance a terminální eliminační poločas nezávislé na dávce. Ve stejném rozmezí dávek se plochy pod křivkami plazmatické koncentrace versus čas (AUC) a hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) zvyšují lineárně s dávkou.

#### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin, kteří užívají etoposid, měli sníženou celkovou tělesnou clearance, zvýšenou AUC a vyšší distribuční objem v rovnovážném stavu (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s rakovinou a dysfunkcí jater není celková tělesná clearance etoposidu snížena.

#### Starší populace

Ačkoli byly pozorovány menší rozdíly mezi pacienty ve věku ≤65 let a >65 let ve farmakokinetických parametrech, tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

#### Pediatrická populace

U dětí se během 24 hodin přibližně 55 % dávky vyloučí do moči jako etoposid. Průměrná renální clearance etoposidu je 7 až 10 ml/min/m<sup>2</sup> nebo přibližně 35 % celkové tělesné clearance v rozmezí dávek 80 až 600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposid je tedy vylučován jak renálními, tak nerenálními procesy, tedy metabolizací a biliární exkrecí. Vliv onemocnění ledvin na plazmatickou clearance etoposidu u dětí není znám. U dětí jsou zvýšené hladiny ALT (SGPT) v séru spojeny se snížením celkové tělesné clearance léčiva. Předchozí použití cisplatinu může rovněž vést ke snížení celkové tělesné clearance etoposidu u dětí.

U dětí byl zjištěn inverzní vztah mezi hladinami albuminu v plazmě a renální clearance etoposidu.

#### Pohlaví

Ačkoli byly pozorovány menší rozdíly mezi pohlavími ve farmakokinetických parametrech, tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Ve studii, která hodnotila vliv jiných léčivých látek na vazbu <sup>14</sup>C značeného etoposidu na lidské sérové proteiny *in vitro*, byl při koncentracích běžně dosahovaných *in vivo* vázáný etoposid vytěšňován pouze fenylbutazonem, natrium-salicylátem a kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.5).

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### ***Chronická toxicita***

U potkanů a myši byly pozorovány anemie, leukopenie a trombocytopenie, u psů se vyskytovalo lehké reverzibilní zhoršení funkcí jater a ledvin. Dávka (založená na dávkování v mg/m<sup>3</sup>) u těchto nálezů, na

úrovni, při které nebyly v preklinických studiích pozorovány žádné nežádoucí účinky, byla přibližně  $\geq 0,05$  násobkem nejvyšší klinické dávky. Historicky byly živočišné druhy používané v předklinických studiích ve srovnání s člověkem citlivější na cytotoxické látky. U potkanů a myší byla hlášena atrofie varlat, zástava spermatogeneze a růstová retardace.

### ***Mutagenita***

Etoposid má mutagenní účinek na savčí buňky.

### ***Reprodukční toxicita***

Ve studiích na zvířatech byla prokázána embryotoxicita a teratogenita etoposidu související s dávkou.

### ***Kancerogenní potenciál***

Vzhledem k mechanismu účinku je nutno považovat etoposid za kancerogenní pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol  
Ethanol 96 % (v/v)  
Kyselina citronová  
Makrogol 300  
Polysorbát 80

### **6.2. Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Bylo zjištěno, že plastové pomůcky vyrobené z akrylátu či ABS polymerů praskají při kontaktu s neředěným koncentrátem pro infuzní roztok Etoposid Ebewe. Tento účinek nebyl pozorován u etoposidu po naředění na koncentraci pro intravenózní podání dle pokynů.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

#### Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění do infuse 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného na koncentraci 0,2 mg/ml byla prokázána po dobu nejméně 7 dnů, po naředění do infuse 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného na koncentraci 0,3 mg/ml po dobu nejméně 2 dnů a po naředění do infuse 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného na koncentraci 0,4 mg/ml po dobu nejméně 24 hodin při uchovávání v chladničce (2-8 °C) s ochranou před světlem a při pokojové teplotě (20-25 °C) s ochranou nebo bez ochrany před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z hnědého skla třídy I, s nebo bez ochranného plastického přebalu. Lahvičky jsou uzavřeny chlorobutylovou zátkou potaženou fluoropolymerem, hliníkový uzávěr, papírová krabička.

Velikost balení: 2,5 ml; 5 ml; 10 ml; 20 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

Je nutno dodržovat zásady pro správné zacházení s protinádorovými přípravky a jejich likvidaci.

Při každé manipulaci s cytostatickými přípravky je nutno dbát opatrnosti. Vždy postupujte tak, abyste zamezili expozici. Stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je při zacházení s roztokem přípravku Etoposid Ebewe a při jeho přípravě třeba dbát opatrnosti. Náhodná expozice přípravku Etoposid Ebewe může být provázena kožními reakcemi. Doporučuje se používat rukavice. Jestliže se etoposid dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, okamžitě kůži omyjte mýdlem a vodou a sliznici opláchněte vodou.

Koncentrát pro infuzní roztok se nesmí použít neředěný.

Přípravek má být ředěn pouze fyziologickým roztokem nebo izotonickým roztokem glukózy. Koncentrace etoposidu po naředění nemá překročit 0,4 mg/ml.

Těhotné ženy nesmí manipulovat s cytotoxickými látkami.

Přípravky podávané parenterální cestou se musejí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo nedošlo ke změně jejich barvy. Je-li zjištěna změna barvy nebo přítomnost částic, rekonstituovaný roztok se musí zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ebewe Pharma Ges m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach, Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/395/99-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. 6. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 12. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 1. 2024