

Sp. zn. sukls11399/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Etoposide Accord 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje etoposidum 20 mg.

Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje etoposidum 100 mg.

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje etoposidum 200 mg.

Jedna 12,5 ml injekční lahvička obsahuje etoposidum 250 mg.

Jedna 20 ml injekční lahvička obsahuje etoposidum 400 mg.

Jedna 25 ml injekční lahvička obsahuje etoposidum 500 mg.

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje etoposidum 1000 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

benzylalkohol: 30 mg/ml

bezdvořý ethanol: 240,64 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok, prakticky bez částic.

pH: 3,0 – 4,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Karcinom varlat

Přípravek Etoposide Accord je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutickými přípravky k první linii léčby recidivujícího nebo refrakterního karcinomu varlat u dospělých.

Malobuněčný karcinom plic

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

Hodgkinův lymfom

Přípravek Etoposide Accord je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě Hodgkinova lymfomu u dospělých a pediatrických pacientů.

Non-Hodgkinův lymfom

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

Akutní myeloidní leukemie

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

Gestační trofoblastická neoplazie

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

Karcinom vaječníků

Přípravek Etoposide Accord je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě neepitelového karcinomu vaječníků u dospělých. Přípravek Etoposide Accord je indikován k léčbě na platinu rezistentního/refrakterního epitelálního karcinomu vaječníků u dospělých.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Etoposide Accord může být podáván a monitorován pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušeností s použitím antineoplastických léčivých přípravků (viz bod 4.4)..

Dospělá populace

Doporučená dávka etoposidu u dospělých pacientů je 50 až 100 mg/m²/den v den 1 až 5 nebo 100 až 120 mg/m² v den 1, 3 a 5 každé 3 až 4 týdny v kombinaci s jinými léčivými indikovanými k léčbě daného onemocnění. Dávkování etoposidu je třeba upravit s ohledem na myelosupresivní účinky ostatních přípravků v kombinaci, či účinky předchozí radioterapie nebo chemoterapie, které mohly negativně ovlivnit rezervu kostní dřeně. Dávky následující po úvodní dávce je třeba upravit, jestliže je počet neutrofilů nižší než 500 buněk/mm³ po dobu delší než 5 dnů. Dávku je třeba upravit také v případě, že se objeví horečka, infekce nebo pokud počet trombocytů poklesne pod 25 000 buněk/mm³, přičemž tyto stavy nejsou způsobeny onemocněním. Následné dávky je třeba upravit v případě, že se objeví toxicity stupně 3 nebo 4 nebo jestliže je renální clearance kreatininu nižší než 50 ml/min. Při poklesu clearance kreatininu na 15 až 50 ml/min je doporučeno snížení dávky o 25 %.

Opatření pro podání: Stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je při zacházení s etoposidem a při jeho přípravě třeba opatrnosti. Při náhodné expozici etoposidu se mohou objevit kožní reakce. Doporučuje se použití rukavic. Jestliže se Etoposide Accord dostane do kontaktu s kůží, okamžitě kůži či sliznici pečlivě omyjte mýdlem a vodou a sliznici opláchněte vodou (viz bod 6.6).

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Bližší informace, které se musí vzít v potaz před započítáním léčebného cyklu (viz bod 4.4).

Hodgkinův lymfom; non-Hodgkinův lymfom; akutní myeloidní leukemie

U pediatrických pacientů byl přípravek Etoposide Accord používán v rozpětí 75 až 150 mg/m²/den po dobu 2 až 5 dnů v kombinaci s jinými cytostatickými přípravky. Léčebný režim je třeba zvolit dle místních standardních postupů.

Karcinom vaječníků; malobuněčný karcinom plic; gestační trofoblastická neoplazie; karcinom varlat
Bezpečnost a účinnost etoposidu u pacientů mladších než 18 let nebyla dosud stanovena. Data, která jsou v tuto chvíli k dispozici, jsou popsána v bodě 5.2, ale nelze vyvodit žádná doporučení ohledně dávkování.

Populace starších pacientů

Dávkování není u starších pacientů (věk > 65 let) třeba upravovat, pokud to nevyžaduje stav renální funkce (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba vzít v úvahu následující počáteční modifikaci na základě naměřené clearance kreatininu.

Naměřená clearance kreatininu	Dávka etoposidu
> 50 ml/min	100 % dávky
15 – 50 ml/min	75 % dávky

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min a na dialýze bude pravděpodobně nutné dále upravit dávku, neboť u těchto pacientů je clearance etoposidu dále snížena (viz bod 4.4). Následné dávky u středně závažného a závažného selhání ledvin je třeba zvolit na základě pacientovy snášenlivosti a klinické účinnosti (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že etoposid a jeho metabolity nelze odstranit dialýzou, lze jej podat před 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 na ředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Kojení (viz bod 4.6)

Souběžné použití vakcíny proti žluté zimnici nebo jiné živé vakcíny je u imunosuprimovaných pacientů kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Etoposid je možné podávat a monitorovat pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušeností s použitím antineoplastických léčivých přípravků. Ve všech případech, kdy se v rámci chemoterapie uvažuje o podání etoposidu, musí lékař vyhodnotit potřebu a užitečnost léčiva v porovnání s rizikem nežádoucích účinků. Pokud jsou tyto nežádoucí účinky odhaleny včas, je většina z nich reverzibilní. Pokud se objeví závažné reakce, je nutno snížit dávku léku nebo jej vysadit, přičemž je nutné dle klinického úsudku lékaře přijmout vhodná nápravná opatření. Opakované zahájení léčby etoposidem je nutno provádět opatrně, přičemž je třeba náležitě zvážit další potřebu podávání tohoto přípravku a věnovat patřičnou pozornost možnému opakovanému výskytu toxicity.

Myelosuprese

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou etoposidem je dávku omezující útlum kostní dřeně. Po podání etoposidu byla hlášena fatální myelosuprese. U pacientů léčených etoposidem má být jak během léčby, tak po ní pečlivě a často sledován případný výskyt myelosuprese. Na začátku léčby a před každou následující dávkou etoposidu je nutno získat následující výsledky: počty trombocytů, hladiny hemoglobinu a celkový a diferenciální počet/počty leukocytů. Pokud byla před zahájením léčby etoposidem použita radioterapie nebo chemoterapie, je nutné nechat uplynout odpovídající dobu, aby mohlo dojít k obnově činnosti kostní dřeně. Etoposid nelze podávat pacientům, kteří mají počet neutrofilů nižší než 1500 buněk/mm³ nebo počet trombocytů nižší než 100 000 buněk/mm³, s výjimkou situací, kdy je tento stav vyvolán maligním onemocněním.

Dávky následující po úvodní dávce je třeba upravit, jestliže je počet neutrofilů nižší než 500 buněk/mm³ po dobu delší než 5 dnů nebo pokud je tento stav spojen s horečkou či infekcí, jestliže

je počet trombocytů nižší než 25 000 buněk/mm³, jestliže se rozvine jakákoli jiná toxicita 3. nebo 4. stupně nebo jestliže je renální clearance nižší než 50 ml/min.

Může dojít k těžké myelosupresi s následnou infekcí nebo krvácením.

Před zahájením léčby etoposidem 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. Zdá 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 abnormita na chromozomu 11q23. Tato abnormita byla rovněž pozorována u pacientů, u nichž se vyvinula sekundární leukemie po léčbě chemoterapeutickými režimy, které epipodofylotoxiny neobsahovaly, a u leukemie vzniklé *de novo*. Dalším rysem, který je spojován se sekundární leukemií u pacientů léčených epipodofylotoxiny, se zdá být krátké období latence, s průměrným mediánem doby do vzniku leukemie přibližně 32 měsíců.

Hypersenzitivita

Lékaři si musí být vědomi možnosti vzniku anafylaktické reakce při podávání etoposidu, která se projevuje zimnicí, horečkou, tachykardií, bronchospasmem, dušností a hypotenzí, a která může být fatální (viz bod 4.8). Léčba je symptomatická. Infuzi je nutno ihned ukončit, a následně podle rozhodnutí lékaře podat presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminika nebo plazmatické 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

Vzhledem k tomu, že jako možný nežádoucí účinek rychlé intravenózní infuze byla hlášena hypotenze, je etoposid třeba podat pomalou intravenózní infuzí (obvykle během 30 až 60 minut).

Reakce v místě podání

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

Nízké hladiny albuminu

Nízké hladiny albuminu v séru jsou spojeny s vyšší expozicí etoposidu. Pacienti, kteří mají nízké hladiny albuminu v séru, mohou mít vyšší riziko výskytu toxicit souvisejících s etoposidem

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně závažnou (CrCl =15 to 50 mL/min) nebo závažnou (CrCl <15ml/min) poruchou funkce ledvin na hemodialýze je etoposid třeba podat ve snížené dávce (viz bod 4.2).

S ohledem na hematologickou toxicitu a klinický účinek u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin je třeba měřit hematologické parametry a zvážit úpravu dávky v následujících cyklech.

Akutní selhání ledvin

Když byla k transplantaci krvetvorných buněk použita vysoká dávka (2 220 mg/m² nebo 60 mg/kg) Etoposidu Accord a ozáření celého těla, bylo převážně u dětí hlášeno reverzibilní akutní selhání ledvin. Před a po podání Etoposidu Accord je třeba vyšetřovat renální funkce, a to až do jejich úplného obnovení (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je třeba jaterní funkce pravidelně monitorovat z důvodu rizika akumulace.

Syndrom nádorového rozpadu

Po použití etoposidu společně s jinými chemoterapeutiky byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (někdy fatálního). Pacienty je třeba pečlivě sledovat tak, aby mohly být zjištěny časné příznaky syndromu nádorového rozpadu, obzvláště pak pacienty s rizikovými faktory, jako jsou větší, na léčbu citlivé nádory a renální nedostatečnost. U pacientů s rizikem této komplikace léčby je také třeba zvážit vhodná preventivní opatření.

Mutagení potenciál

S ohledem na mutagení potenciál etoposidu používají pacienti i pacientky během léčby, a až 6 měsíců po jejím ukončení, účinnou antikoncepci. Pokud chce pacient(ka) 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, které musí lékař brát v úvahu:

Ethanol

Etoposide Accord obsahuje 30,5 % alkoholu (ethanol), což odpovídá 240,64 mg ethanolu na ml koncentrátu, tj. až 1,2 g ethanolu na 5ml injekční lahvičku, což odpovídá 30 ml piva či 12,55 ml vína, a až 3 g ethanolu na 12,5ml injekční lahvičku, což odpovídá 75 ml piva či 31,4 ml vína.

Představuje zdravotní riziko mimo jiné pro pacienty s poruchou funkce jater, alkoholiky, epileptiky, pacienty s organickým onemocněním mozku, těhotné ženy, kojící ženy a děti. Účinek jiných léčivých přípravků může být snížen nebo zvýšen.

Benzylalkohol

Přípravek Etoposid Accord obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobovat alergické reakce. Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Nemá být podáván novorozencům (do 4 týdnů věku). U malých dětí (do 3 let) nemá být používáno déle než týden.

Těhotným nebo kojícím ženám a pacientům s poruchou jater nebo ledvin je třeba podávat se zvýšenou opatrností, protože větší množství benzylalkoholu se může v těle hromadit, což může vyvolávat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Polysorbát 80

Přípravek Etoposide Accord obsahuje polysorbát 80. U novorozenců byl s podáním injekčního vitamínu E obsahujícího polysorbát 80 spojen život ohrožující syndrom selhání jater, žlučníku a ledvin, zhoršení plicních funkcí, trombocytopenie a ascites.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku etoposidu

Souběžné podání cyklosporinu se sérovými koncentracemi nad 2000 ng/ml s perorálním etoposidem vedlo k 80% zvýšení expozice etoposidu (AUC) o a snížení celkové tělesné clearance etoposidu o 38 % v porovnání s monoterapií etoposidem.

Souběžná léčba cisplatinou je spojena se sníženou celkovou clearance etoposidu.

Souběžná léčba fenytoinem nebo fenobarbitalem je spojena se zvýšenou clearance etoposidu a snížením účinnosti, léčba ostatními antiepileptiky indukujícími enzymy může být spojena se zvýšenou clearance etoposidu a sníženou účinností.

In vitro vazba na plazmatické bílkoviny je 97%. Fenylbutazon, natrium-salicylát a kyselina acetylsalicylová mohou etoposid z vazby na plazmatické proteiny vytěsnit.

Vliv etoposidu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Souběžná léčba antiepileptiky a přípravkem Etoposide Accord může, vzhledem k farmakokinetickým interakcím mezi těmito léčivy, vést ke snížené kontrole záchvatů.

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

Farmakodynamické interakce

Při použití vakcíny proti žluté zimnici existuje zvýšené riziko fatální systémové vakcinační nemoci. Živé vakcíny jsou u imunosuprimovaných pacientů kontraindikovány (viz bod 4.3).

Předchozí nebo souběžné použití jiných léčivých přípravků s podobným myelosupresivním účinkem jako etoposid bude pravděpodobně mít aditivní nebo synergický účinek (viz bod 4.4). V předklinických studiích byla hlášena zkřížená rezistence mezi antracykliny a etoposidem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze na dospělých.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody, aby v průběhu léčby etoposidem nedošlo k otěhotnění. Bylo prokázáno, že etoposid je u myši a potkanů teratogenní (viz bod 5.3). S ohledem na mutagení potenciál etoposidu se jak u pacientů, tak u pacientek během léčby, a až 6 měsíců po jejím ukončení, vyžaduje použití účinné antikoncepce. Pokud chce pacient(ka) po ukončení léčby mít děti, doporučuje se konzultace s genetikem.

Těhotenství

K dispozici nejsou žádná nebo jen omezená data o použití etoposidu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Etoposid podaný těhotným ženám může poškodit plod. Pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu etoposidem, přípravek Etoposide Accord nesmí být v těhotenství podáván. Ženy ve fertilním věku je nutno poučít, aby se vyhnuly otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Pokud je tento léčivý přípravek používán během těhotenství nebo pokud během jeho používání pacientka otěhotní, je nutno pacientku obeznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Etoposid je vylučován do lidského mateřského mléka.

Etoposid může u kojenců vyvolávat závažné nežádoucí účinky. Je nutno se rozhodnout, zda ukončit kojení nebo vysadit přípravek Etoposide Accord, přičemž je nutné vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku (viz bod 4.3).

Benzylalkohol je pravděpodobně vylučován do mateřského mléka a může být kojencem perorálně absorbován.

Fertilita

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

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly uskutečněny žádné studie týkající se účinku etoposidu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Etoposid může způsobovat nežádoucí účinky, které ovlivňují schopnost řídit a obsluhovat stroje, jako jsou únava, somnolence, nauzea, zvracení, kortikální slepota a akutní hypersenzitivní reakce s hypotenzí. Pacienty, u nichž se takové reakce objeví, je třeba poučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou etoposidem je dávku omezující útlum kostní dřeně. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakékoli závažnosti v klinických hodnoceních, ve kterých byl etoposid podáván v monoterapii v celkové dávce $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, byly leukopenie (91 %), nauzea a/nebo zvracení (37 %), alopecie (33 %) a zimnice a/nebo horečka (24 %).

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V klinických hodnoceních s etoposidem a po uvedení přípravku na trh byly nahlášeny následující nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a četnosti, která je definována následujícími kategoriemi: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí reakce (MedDRA termíny)
<i>Infekce a infestace</i>	časté	infekce*****
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	časté	akutní leukemie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	velmi časté	anémie, 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	závratě
	méně časté	periferní neuropatie
	vzácné	přechodná kortikální slepota, neurotoxicity (např., ospalost, únava), zánět optického nervu, křeče***,
<i>Srdeční poruchy</i>	časté	arytmie, infarkt myokardu,
<i>Cévní poruchy</i>	časté	hypertenze, přechodná systolická hypotenze po rychlém intravenózním podání
	méně časté	krvácení
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	vzácné	intersticiální pneumonitida, plicní fibróza
	není známo	bronchospasmus
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	velmi časté	bolest břicha, zácpa, nauzea a zvracení, anorexie
	časté	průjem, zánět sliznic (včetně stomatitidy a esofagitidy),

	vzácné	dysgeuzie, dysfagie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	velmi časté	zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu, hepatotoxicita
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	velmi časté	alopecie, pigmentace
	časté	vyrážka, kopřivka, svědění
	vzácné	radiační „recall“ dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza,
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	není známo	akutní selhání ledvin
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	není známo	neplodnost
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	velmi časté	astenie, únava
	časté	extravazace****, flebitida
	vzácné	pyrexie
<p>*Byly hlášeny případy fatální myelosuprese **Anafylaktické reakce mohou být fatální ***Záchvat je v ojedinělých případech kauzálně spojen s alergickými reakcemi ****Komplikace spojené s extravazací nahlášené po uvedení přípravku na trh zahrnovaly lokální toxicitu měkké tkáně, otok, bolest, celulitidu s nekrózou, včetně kožní nekrózy ***** Včetně oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená <i>pneumocystis jirovecii</i>.</p>		

Popis vybraných nežádoucích reakcí

V odstavcích níže vycházejí incidence nežádoucích příhod, uváděné jako průměrné procento, ze studií, ve kterých byla používána monoterapie etoposidem.

Hematologická toxicita

Po podání etoposidu byla hlášena fatální myelosuprese (viz bod 4.4). Myelosuprese většinou omezuje dávku. K úplné obnově funkce kostní dřeně obvykle dojde do 20. dne, přičemž kumulativní toxicita hlášena nebyla.

Minima granulocytů a trombocytů se obvykle objeví přibližně 10 až 14 dní po podání etoposidu v závislosti na cestě podání a léčebném schématu. Tato minima se obvykle objeví dříve při intravenózním podání než při perorálním podáním.

U 91 %, respektive 17 % pacientů byla u etoposidu zjištěna leukopenie a závažná leukopenie (méně než 1000 buněk na mm³), Trombocytopenie a závažná trombocytopenie (méně než 50000 destiček/mm³) byly zjištěny u 23 %, respektive 9 % pacientů léčených etoposidem. 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 zvládat antiemetickou terapií,

Alopecie

Reverzibilní alopecie, někdy progredující do úplné holohlavosti, byla pozorována až u 66 % pacientů léčených etoposidem.

Hypotenze

U pacientů léčených etoposidem byla po rychlém intravenózním podání hlášena přechodná hypotenze, která nebyla spojena se srdeční toxicitou ani změnami EKG. Hypotenze obvykle reaguje na přerušení

infuze etoposidu a/nebo jinou vhodnou podpůrnou léčbu. Při obnovování infuze je nutno zvolit pomalejší podávání. Pozdní hypotenze zaznamenána nebyla.

Hypertenze

V klinických studiích s injekčním 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 rovněž hlášeny reakce anafylaktického typu. Role, již při vzniku reakcí anafylaktického typu 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 reakce anafylaktického typu.

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, diaforézou, pyrexíí, svěděním, hypertenzí nebo hypotenzí, synkopou, nauzeou a zvracením. Zrudnutí ve tváři bylo hlášeno u 2 % pacientů a kožní reakce u 3 %. Tyto reakce obvykle rychle odpovídaly na ukončení infuze a podání presorických látek, kortikosteroidů, antihistaminik nebo objemových expandérů dle jejich vhodnosti.

U etoposidu byly hlášeny akutní fatální reakce spojené s bronchospasmem. Byla rovněž hlášena apnoe se spontánní obnovou dýchání po ukončení infuze.

Akutní selhání ledvin

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno reverzibilní akutní selhání ledvin (viz bod 4.4).

Metabolické komplikace

Po podání etoposidu spolu s dalšími chemoterapeutiky byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (někdy fatální) (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Očekává se, že bezpečnostní profil u pediatrických pacientů a dospělých je podobný.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9. Předávkování

Celkové dávky 2,4 - 3,5 g/m² podané intravenózně během 3 dnů vedly k závažné mukozitidě a myelotoxicitě. U pacientů, kterým byly podávány vyšší než doporučené intravenózní dávky etoposidu, byla hlášena metabolická acidóza a případy závažné jaterní toxicity. Specifické antidotum není k dispozici. Léčba proto musí být symptomatická a podpůrná a pacient musí být pečlivě sledován. Etoposid a jeho metabolity nelze dialyzovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Zdá se, že etoposid působí v pozdní S a časné G₂ fázi buněčného cyklu savčích buněk. Objevují se dvě na dávce závislé odpovědi: při vysokých koncentracích (10 µg/ml a více) lze pozorovat lýzu buněk vstupujících do mitózy; nízké koncentrace (0,3 až 10 µg /ml) zabraňují buňkám ve vstupu do profáze. Hlavním makromolekulárním účinkem se zdá být inhibice DNA syntézy. Řazení mikrotubulů není ovlivněno. Hlavním makromolekulárním účinkem etoposidu je pravděpodobně ruptura dvoušrobovice interakcí s DNAtopoisomerázou II nebo vytvořením volných radikálů. Bylo prokázáno, že etoposid způsobuje zastavení metafáze v kuřecích fibroblastech.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Distribuční objemy v rovnovážném stavu se pohybují v rozmezí 18 až 29 litrů. Etoposid vykazuje nízkou penetraci do mozkomíšního moku. *In vitro* se etoposid významně váže na lidské bílkoviny krevní plazmy (97 %). U pacientů s nádorovým onemocněním a u zdravých jedinců koreluje poměr vazby etoposidu přímo se sérovým albuminem (viz bod 4.4). U pacientů s nádorovým onemocněním koreluje nevázaná frakce etoposidu významně s bilirubinem.

Po intravenózní infuzi vykazují hodnoty C_{max} a AUC výraznou intra- a interindividuální variabilitu.

Biotransformace

Otevřením laktonového kruhu vzniká metabolit v podobě hydroxykyseliny [4' dimethyl-epipodofylová kyselina-9-(4,6 0-ethyliden-β-D-glukopyranosid)], kterou lze zjistit v moči dospělých a dětí. Je rovněž přítomna v lidské plazmě, pravděpodobně jako transizomer. Do lidské moči jsou vylučovány rovněž glukuronidové a/nebo sulfátové konjugáty etoposidu. Prostřednictvím cesty zahrnující isoenzym CYP450 3A4 navíc dochází k O-demetylacii dimetoxylového kruhu, což vede k tvorbě příslušného katecholu.

Eliminace

Po intravenózním podání lze dispozici etoposidu nejlépe popsat jako bifazický proces s distribučním poločasem přibližně 1,5 hodiny a terminálním eliminačním poločasem v rozmezí 4 -11 hodin. Hodnoty celkové tělesné clearance se pohybují od 33 do 48 ml/min, neboli 16-36 ml/minutu/m², přičemž je clearance, stejně jako terminální eliminační poločas, nezávislá na dávce v rozmezí dávek 100-600 mg/m². Po intravenózním podání 14C etoposidu (100 – 124 mg/m²), bylo po 120 hodinách z podané dávky v moči zjištěno průměrně 56 % radioaktivity (45 % dávky bylo vyloučeno jako etoposid) a ve stolici 44 % radioaktivity.

Linearita/nelinearita

Celková tělesná clearance a terminální eliminační poločas jsou nezávislé na dávce v rozmezí 100 – 600 mg/m². Ve stejném rozmezí dávek hodnoty plochy pod křivkou koncentrace v čase (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) lineárně narůstají s dávkou.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým byl podáván etoposid, bylo zjištěno snížení celkové tělesné clearance, zvětšení AUC a vyšší distribuční objem v rovnovážném stavu (viz bod 2.2).

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a poruchou funkce jater není celková tělesná clearance etoposidu snížena.

Populace starších pacientů

Přestože byly zjištěny mírné rozdíly ve farmakokinetických parametrech mezi pacienty < 65 let a > 65 let, nejsou považovány za klinicky významné.

Pediatrická populace

U dětí je přibližně 55 % dávky vyloučeno během 24 hodin v moči jako etoposid. Průměrná renální clearance etoposidu je 7 až 10 ml/min/m², neboli přibližně 35 % celkové tělesné clearance v rozmezí dávek 80 až 600 mg/m². Etoposid je tedy eliminován jak renálními tak nerenálními procesy, tedy metabolizací a exkrecí do žluče. Vliv renálního onemocnění na plazmatickou clearance etoposidu není u dětí znám. U dětí jsou zvýšené hladiny SGPT spojeny s nižší celkovou tělesnou clearance léčiva. Předchozí léčba cisplatinou může rovněž vést ke snížení celkové tělesné clearance etoposidu u dětí. U dětí byl zjištěn inverzní vztah mezi hladinami plazmatických bílkovin a renální clearance etoposidu.

Pohlaví

Přestože byly zjištěny mírné rozdíly ve farmakokinetických parametrech mezi pohlavími, nejsou považovány za klinicky významné.

Lékové interakce

Pouze fenylbutazon, salicylát sodný a kyselina acetylsalicylová vyvázaly ve studii účinku jiných léčivých přípravků na *in vitro* vazbu ¹⁴C etoposidu na lidské sérové bílkoviny, etoposid z jeho vazby na bílkoviny v koncentracích dosahovaných *in vivo* (viz bod 4.5).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita

U potkanů a myši byla zjištěna anémie, leukopenie a trombocytopenie, u psů pak bylo pozorováno mírné reverzibilní zhoršení jaterních a ledvinových funkcí. V předklinických studiích byl násobek dávky (dle mg/m² dávkování) pro tato zjištění v situaci, kdy se nežádoucí účinek ještě neprojevil, ≥ přibližně 0,05násobkem nejvyšší klinické dávky. Historicky jsou předklinické druhy citlivější na cytotoxické látky než lidští jedinci. U potkanů a myši byla hlášena testikulární atrofie, přerušení spermatogeneze a útlum růstu.

Mutagenita

Etoposid je pro savčí buňky mutagenní

Reprodukční toxicita

Ve studiích na zvířatech bylo podávání etoposidu spojeno s na dávce závislou embryotoxicitou a teratogenitou.

Kancerogenní potenciál

Vzhledem k mechanismu účinku je třeba etoposid u lidí považovat za potenciální kancerogen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

bezvodá kyselina citronová
benzylalkohol
polysorbát 80
makrogol 300
bezvodý ethanol

6.2. Inkompatibility

Etoposide Accord se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, než je uvedeno v bodě 6.6

6.3. Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění na koncentraci 0,2 mg/ml a 0,4 mg/ml byla prokázána na dobu 96 hodin v injekčním roztoku chloridu sodného 0,9 % w/v a 48 hodin v injekčním roztoku glukosy 5 % w/v při teplotě 20-25 °C.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v zodpovědnosti uživatele. Neuchovávejte naředěný přípravek v chladničce (2-8 °C), může dojít k precipitaci.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Upozornění na uchovávání naředěného roztoku viz 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Koncentrát je naplněn v 5 ml, 10 ml, 12,5ml, 20 ml, 25 ml nebo 50 ml skleněných injekčních lahvičkách s teflonovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Velikost balení:

1x5 ml injekční lahvička

1x10 ml injekční lahvička

1x12,5 ml injekční lahvička

1x20 ml injekční lahvička

1x25 ml injekční lahvička

1x50 ml injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je třeba postupovat dle pokynů pro správné zacházení s protinádorovými léčivými a pro jejich likvidaci.

Při zacházení s cytostatickými přípravky je třeba opatrnosti. Vždy postupujte tak, aby se předešlo expozici. Stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je při zacházení s a přípravě roztoků etoposidu třeba opatrnosti. Při náhodné expozici etoposidu se mohou objevit kožní reakce. Doporučuje se použití rukavic. Jestliže se etoposid dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, okamžitě kůži pečlivě omyjte mýdlem a vodou a sliznici opláchněte vodou.

Roztok je v případě, že vykazuje známky precipitace či obsahuje viditelné částice, třeba zlikvidovat. Etoposide Accord je třeba před použitím naředit roztokem chloridu sodného (0,9 % w/v) nebo injekčním roztokem glukosy (5 % w/v) na koncentraci 0,2 mg/ml (tedy 1 ml koncentráту na 100 ml ředícího roztoku) až 0,4 mg/ml (tedy 2 ml koncentráту na 100 ml ředícího roztoku). Koncentrace naředěného roztoku nesmí z důvodu rizika precipitace překročit 0,4 mg/ml. Během přípravy a rekonstituce se musí striktně dodržovat aseptické podmínky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/275/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 8. 2014
Datum prodloužení registrace: 20. 9. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 1. 2024