

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ETOPOSIDE SANDOZ 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg etopozida.

Svaka bočica od 5 ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg etopozida.

Svaka bočica od 10 ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 200 mg etopozida.

Svaka bočica od 20 ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 400 mg etopozida.

Svaka bočica od 50 ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 1000 mg etoposida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml ETOPOSIDE SANDOZ 20 mg/ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg benzilnog alkohola.

1 ml ETOPOSIDE SANDOZ 20 mg/ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 260,60 mg etanola (96%).

Svaka bočica od 5 ml sadrži 100 mg benzilnog alkohola i 1,303 g etanola.

Svaka bočica od 10 ml sadrži 200 mg benzilnog alkohola i 2,606 g etanola.

Svaka bočica od 20 ml sadrži 400 mg benzilnog alkohola i 5,212 g etanola.

Svaka bočica od 50 ml sadrži 1 g benzilnog alkohola i 13,03 g etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bistra otopina svijetlo žute boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Rak testisa**

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutičima za prvu liniju liječenja, za liječenje recidiva ili refraktornog raka testisa u odraslih.

##### **Rak pluća malih stanica**

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutičima za liječenje raka pluća malih stanica u odraslih.

##### **Hodgkinov limfom**

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje Hodgkinovog limfoma u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

### **Non-Hodgkinov limfom**

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje non-Hodgkinovog limfoma u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

### **Akutna mijeloična leukemija**

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje akutne mijeloične leukemije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

### **Gestacijska trofoblastična neoplazija**

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je za prvu liniju i drugu liniju terapije u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje gestacijske trofoblastične neoplazije visokog rizika u odraslih.

### **Rak jajnika**

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje neepitelnog raka jajnika u odraslih.

ETOPOSIDE SANDOZ indiciran je za liječenje rezistentnog na platinu/refraktornog epitelnog raka jajnika u odraslih.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom ETOPOSIDE SANDOZ smije se započeti i provoditi samo pod nadzorom kvalificiranog liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičnih lijekova (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje

#### *Odrasla populacija*

Preporučena doza ETOPOSIDE SANDOZ je 50 do 100 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida) od 1. do 5. dana ili 100 do 120 mg/m<sup>2</sup> primijenjeno 1., 3. i 5. dana svaka 3 do 4 tjedna, u kombinaciji s ostalim lijekovima odobrenim za liječenje te bolesti. Dozu treba modificirati kako bi se uzeli u obzir mijelosupresivni učinci drugih lijekova u kombinaciji ili učinci prethodne radioterapije ili kemoterapije (vidjeti dio 4.4.), koji su mogli oštetiti rezervu koštane srži. Doze nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 stanica/mm<sup>3</sup> tijekom više od 5 dana. Osim toga, dozu treba prilagoditi kod pojave vrućice, infekcija ili ako je broj trombocita manji od 25 000 stanica/mm<sup>3</sup>, što nije uzrokovano bolešću. Daljnje doze treba prilagoditi u slučaju pojave toksičnosti 3. ili 4. stupnja ili ako su vrijednosti bubrežnog klirensa kreatinina manje od 50 ml/min. Kod sniženog klirensa kreatinina od 15 do 50 ml/min, preporučuje se smanjenje doze za 25 %.

Mjere opreza kod primjene: kao i s drugim potencijalno toksičnim spojevima, potreban je oprez kod rukovanja i pripreme otopine ETOPOSIDE SANDOZ. Mogu se pojaviti kožne reakcije povezane sa slučajnim izlaganjem lijeku ETOPOSIDE SANDOZ. Preporuča se nošenje rukavica. U slučaju kontakta lijeka ETOPOSIDE SANDOZ s kožom ili sluznicom, odmah operite kožu sapunom i vodom i isperite sluznicu vodom (vidjeti dio 6.6).

### *Starija populacija*

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi od > 65 godina), osim na osnovi bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Hodgkinov limfom; Non-Hodgkinov limfom; akutna mijeloična leukemija  
ETOPOSIDE SANDOZ u pedijatrijskih se bolesnika primjenjuje u rasponu od 75 do 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida) tijekom 2 do 5 dana u kombinaciji s drugim antineoplasticima. Režim liječenja potrebno je odabrati sukladno lokalnom standardu liječenja.

### Rak jajnika, rak pluća malih stanica, gestacijska trofoblastična neoplazija, rak testisa

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka ETOPOSIDE SANDOZ u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### *Oštećenje bubrega*

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, treba uzeti u obzir sljedeću modifikaciju početne doze na osnovi izmjerenog klirensa kreatinina.

<u>Izmjereni klirens kreatinina</u>	<u>Doza etopozidfosfata</u>
<u>&gt;50 ml/min</u>	<u>100% doze</u>
<u>15-50 ml/min</u>	<u>75% doze</u>

Kod bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 15 ml/min i koji su na dijalizi, vjerojatno će biti potrebno dodatno sniženje doze jer kod tih bolesnika dolazi do daljnjeg sniženja klirensa etopozida (vidjeti dio 4.4.). Naknadno doziranje kod umjerenog i teškog oštećenja bubrega treba temeljiti na podnošljivosti i kliničkom učinku u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4.). Budući da se etopozid i njegovi metaboliti ne mogu dijalizirati, može se primijeniti prije i nakon hemodijalize (vidjeti dio 4.9.).

### Način primjene

Etopozidfosfat primjenjuje se sporom intravenskom infuzijom (obično u trajanju od 30 do 60 minuta) (vidjeti dio 4.4.).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice ili drugih živih cjepiva kontraindicirana je u imunosuprimiranih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Dojenje (vidjeti dio 4.6.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Liječenje lijekom ETOPOSIDE SANDOZ smije se započeti i provoditi samo pod nadzorom kvalificiranog liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičnih lijekova. U svim slučajevima kada se za kemoterapiju razmatra primjena lijeka ETOPOSIDE SANDOZ, liječnik mora procijeniti potrebu i korist lijeka u odnosu na rizik od nuspojava. Većina tih nuspojava je reverzibilna ako se otkrije u ranoj fazi. Ako dođe do teških nuspojava, treba smanjiti dozu lijeka ili prekinuti primjenu te treba poduzeti odgovarajuće korektivne mjere u skladu s kliničkom procjenom liječnika. Ponovno uvođenje lijeka ETOPOSIDE SANDOZ treba provoditi oprezno i uz odgovarajuće razmatranje dalje potrebe za lijekom, te uz oprez zbog moguće ponovne pojave toksičnosti.

### ***Mijelosupresija***

Najznačajnija toksičnost povezana s terapijom lijekom ETOPOSIDE SANDOZ je supresija koštane srži koja ograničava dozu. Nakon primjene etopozidfosfata prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom. Bolesnike koji se liječe lijekom ETOPOSIDE SANDOZ mora se pažljivo i često kontrolirati i tijekom i nakon terapije zbog moguće mijelosupresije. Na početku terapije i prije svake sljedeće doze lijeka ETOPOSIDE SANDOZ treba izmjeriti sljedeće hematološke parametre: broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalnu krvnu sliku. Ako je prije početka liječenja etopozidom primjenjivana radioterapija ili kemoterapija, treba omogućiti odgovarajući vremenski interval za oporavak koštane srži. ETOPOSIDE SANDOZ ne smije se primjenjivati bolesnicima čiji je broj neutrofila manji od 1500 stanica/mm<sup>3</sup> ili je broj trombocita manji od 100 000 stanica/mm<sup>3</sup>, osim ako je to uzrokovano malignom bolešću. Doze koje se primjenjuju nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 stanica/mm<sup>3</sup> tijekom više od 5 dana ili je povezan s vrućicom ili infekcijom, ako broj trombocita padne na manje od 25000 stanica/mm<sup>3</sup> ili ako se razvije toksičnost 3. ili 4. stupnja ili ako je bubrežni klirens manji od 50 ml/min.

Može doći do teške mijelosupresije s posljedičnom infekcijom ili krvarenjem. Prije liječenja lijekom ETOPOSIDE SANDOZ, bakterijske infekcije treba dovesti pod kontrolu.

### ***Sekundarna leukemija***

Pojava akutne leukemije do koje može doći sa ili bez mijelodisplastičnog sindroma, opisana je kod bolesnika liječenih kemoterapijskim režimima koji sadrže etopozid. Nije poznat kumulativni rizik ni predisponirajući čimbenici povezani s razvojem sekundarne leukemije. Smatra se da ulogu mogu imati i raspored primjene i kumulativne doze etopozida, ali nije jasno definirano.

U nekim slučajevima sekundarne leukemije bolesnika koji su primali epipodofilotoksine primijećena je abnormalnost kromosoma 11q23. Ova abnormalnost također je primijećena u bolesnika kod kojih je došlo do razvoja sekundarne leukemije nakon liječenja kemoterapijskim režimima koji ne sadrže epipodofilotoksine i kod novonastale leukemije. Čini se da je druga karakteristika povezana sa sekundarnom leukemijom u bolesnika koji su primali epipodofilotoksine, kratko razdoblje latencije, s medijanom vremena do razvoja leukemije od približno 32 mjeseca.

### ***Preosjetljivost***

Liječnici moraju biti svjesni mogućnosti nastupa anafilaktičke reakcije na ETOPOSIDE SANDOZ, čiji su znakovi zimica, vrućica, tahikardija, bronhospazam, dispneja i hipotenzija, koja može imati smrtni ishod. Liječenje je simptomatsko. Odmah treba prekinuti primjenu ETOPOSIDE SANDOZ i nakon toga primijeniti presorne lijekove, kortikosteroide, antihistaminike ili ekspandere volumena, prema odluci liječnika. Prilikom primjene etopozida

kroz infuzijske linije s ugrađenim filtrima uočen je povećan rizik od reakcija preosjetljivosti povezanih s infuzijom. Ne smiju se koristiti ugrađeni filtri.

### ***Hipotenzija***

ETOPOSIDE SANDOZ smije se davati samo sporom intravenskom infuzijom (obično u trajanju od 30 do 60 minuta), jer je hipotenzija prijavljena kao moguća nuspojava brze intravenske injekcije.

### ***Reakcija na mjestu injekcije***

Reakcije na mjestu injekcije mogu se pojaviti za vrijeme primjene lijeka ETOPOSIDE SANDOZ. S obzirom na mogućnost ekstravazacije, preporuča se pomno praćenje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka.

### ***Niska koncentracija albumina u serumu***

Niska koncentracija albumina u serumu povezana je s većom izloženosti etopozidu. Zato bolesnici s niskom koncentracijom albumina u serumu mogu imati veći rizik od toksičnosti povezane s etopozidom.

### ***Oštećenje funkcije bubrega***

Bolesnicima s umjerenim ( $\text{CrCl} = 15$  do  $50$  ml/min) ili teškim ( $\text{CrCl} < 15$  ml/min) oštećenjem bubrega koji su na dijalizi, etopozid treba davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2). Treba izmjeriti hematološke parametre i prilagoditi dozu u uzastopnim ciklusima na temelju hematološke toksičnosti i kliničkog učinka kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega.

### ***Oštećenje funkcije jetre***

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre redovito trebaju kontrolirati funkciju jetre zbog opasnosti od nakupljanja.

### ***Sindrom lize tumora***

Sindrom lize tumora (ponekad sa smrtnim ishodom) zabilježen je nakon primjene etopozida s drugim kemoterapeutima. Potreban je poman nadzor bolesnika kako bi se otkrili rani znakovi sindroma lize tumora, pogotovo u bolesnika s faktorima rizika poput masivnih tumora osjetljivih na liječenje, i insuficijencijom bubrega. Također treba razmotriti odgovarajuće preventivne mjere u bolesnika s rizikom od ove terapijske komplikacije.

### ***Mutageni potencijal***

S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je učinkovita kontracepcija i muških i ženskih bolesnika tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnicima koji nakon završetka liječenja žele imati djecu preporučuje se genetičko savjetovanje. Budući da etopozid može smanjiti plodnost muškaraca, treba razmotriti pohranu sperme u svrhu kasnijeg očinstva (vidjeti dio 4.6).

### ***Pomoćne tvari***

Ovaj lijek sadrži 260,6 mg alkohola (etanola) u 1 ml koncentrata.

Količina alkohola u 1 ml ovog koncentrata odgovara količini koja se nalazi u 6,5 ml piva ili 2,6 ml vina .

Doza od  $150$  mg/m<sup>2</sup> ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine od  $70$  kg rezultirat će izloženosti etanolu od  $46,5$  mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko  $8$  mg/100 ml.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili  $500$  ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko  $50$  mg/100 ml.

Ovaj lijek sadrži 20 mg benzilnog alkohola u svakom ml što odgovara 180 mg po prosječnoj dozi (9 ml).

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnost.

Ovaj lijek se ne smije koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine) zbog povećanog rizika od akumulacije.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku etopozidfosfata*

Visoka doza ciklosporina koja uzrokuje koncentracije u plazmi iznad 2000 ng/ml, primijenjena s oralnim etopozidom, dovela je do 80%-tnog povećanja izloženosti etopozidu (AUC) s 38%-tnim smanjenjem ukupnog tjelesnog klirensa etopozida u usporedbi s monoterapijom etopozidom.

Istodobna primjena cisplatina povezana je sa sniženim ukupnim tjelesnim klirensom etopozida.

Istodobno liječenje fenitoinom povezano je s povećanim klirensom etopozida i smanjenom djelotvornošću, a liječenje drugim antiepilepticima koji induciraju enzime može biti povezano s povećanjem klirensa lijeka ETOPOSIDE SANDOZ te smanjenom djelotvornošću.

Budući da etopozidfosfat prelazi *in vivo* u etopozid procesom fosforilacije, potreban je oprez kod primjene etopozidfosfata s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju aktivnost fosfataze, jer takva kombinacija može smanjiti djelotvornost etopozidfosfata.

Veživanje na proteine plazme *in vitro* je 97 %. Fenilbutazon, natrijev salicilat i aspirin mogu istisnuti etopozid s proteina plazme.

##### *Učinak etopozidfosfata na farmakokinetiku drugih lijekova*

Istodobna primjena antiepileptičkih lijekova i lijeka ETOPOSIDE SANDOZ može dovesti do smanjenja kontrole napadaja zbog farmakokinetičkih interakcija između tih lijekova.

Istodobna primjena varfarina i etopozida može rezultirati povišenim međunarodnim normaliziranim omjerom (INR). Preporuča se pažljivo praćenje INR-a.

##### *Farmakodinamičke interakcije*

Postoji povećan rizik od fatalne sistemske vakcinalne bolesti uslijed primjene cjepiva protiv žute groznice. Primjena živih cjepiva je kontraindicirana u imunosuprimiranih bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

Može se očekivati da će prethodna ili istodobna primjena drugih lijekova sa sličnim mijelosupresivnim djelovanjem kao etopozid imati aditivne ili sinergijske učinke (vidjeti dio 4.4.).

U pretkliničkim ispitivanjima zabilježena je križna rezistencija između antraciklina i etopozida.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere za izbjegavanje trudnoće tijekom terapije etopozidom. Pokazalo se da je etopozid teratogen u miševa i štakora (vidjeti dio 5.3.). S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je učinkovita kontracepcija i kod muških i kod ženskih bolesnika tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.4.). Bolesnicima koji nakon završetka liječenja žele imati djecu preporučuje se genetičko savjetovanje.

#### Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primjeni etopozidfosfata u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Etopozid općenito može imati štetne posljedice po fetus kad se daje trudnicama. ETOPOSIDE SANDOZ ne smije se primjenjivati u trudnoći osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje etopozidom. Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja. Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primanja ovog lijeka, treba je informirati o mogućoj opasnosti za plod.

#### Dojenje

Etopozid se izlučuje u majčinom mlijeku kod ljudi. Postoji mogućnost ozbiljnih nuspojava lijeka ETOPOSIDE SANDOZ kod dojenčadi. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom ETOPOSIDE SANDOZ, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku (vidjeti dio 4.3.).

#### Plodnost

Budući da etopozid može smanjiti plodnost kod muškaraca, potrebno je razmotriti pohranu sperme u svrhu kasnijeg oćinstva.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Etopozidfosfat može uzrokovati nuspojave koje utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, poput umora, somnolencije, mućnine, povraćanja, kortikalne sljepoće, reakcija preosjetljivosti s hipotenzijom. Bolesnicima koji imaju takve nuspojave treba savjetovati da izbjegavaju voćnju i rad sa strojevima

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najznačajnija toksičnost povezana s terapijom lijekom ETOPOSIDE SANDOZ je supresija koćtane srži koja ogranićava dozu. U klinićkim ispitivanjima u kojima se ETOPOSIDE SANDOZ primjenjivao kao monoterapija u ukupnoj dozi od  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , najćećće nuspojave bilo kojeg stupnja tećine bile su leukopenija (91%), neutropenija (88%), anemija

(72%) trombocitopenija (23%), astenija (39%), mučnina i/ili povraćanje (37%), alopecija (33%) i zimica i/ili vrućica (24%).

#### Tablični sažetak nuspojava

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su sljedeće nuspojave lijeka ETOPOSIDE SANDOZ. Te nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, koja se definira sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava (pojmovi po MedDRA-i)</b>
<i>Infekcije i infestacije</i>	često	infekcija*****
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	često	akutna leukemija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	vrlo često	anemija, leukopenija, mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	često	anafilaktičke reakcije**
	nepoznato	angioedem, bronhospazam
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	nepoznato	sindrom lize tumora
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	omaglica
	manje često	periferna neuropatija
	rijetko	prolazna kortikalna sljepoća, neurotoksičnost ( <i>npr.</i> , somnolencija i umor), optički neuritis, napadaj***
<i>Srčani poremećaji</i>	često	aritmija, infarkt miokarda
<i>Krvožilni poremećaji</i>	često	hipertenzija, prolazna sistolička hipotenzija nakon brze intravenske primjene
	manje često	krvarenje
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	rijetko	intersticijski pneumonitis, plućna fibroza
	nepoznato	bronhospazam
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	vrlo često	bolovi u abdomenu, anoreksija, konstipacija, mučnina i povraćanje
	često	proljev, mukozitis (uključujući stomatitis i ezofagitis)
	rijetko	disgeuzija, disfagija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin, hepatotoksičnost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	vrlo često	alopecija, pigmentacija
	često	pruritus, osip, urtikarija
	rijetko	odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. radiation recall), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza



<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	nepoznato	neplodnost
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	astenija, malaksalost
	često	ekstravazacija****, flebitis
	rijetko	pireksija
<p>*Prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom  **Anafilaktičke reakcije mogu biti smrtonosne  ***Napadaj je povremeno povezan s alergijskim reakcijama.  **** Komplikacije ekstravazacije prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključivale su lokalnu toksičnost za meko tkivo, oticanje, bol, celulitis i nekrozu, uključujući nekrozu kože.  ***** Uključujući oportunističke infekcije kao što je <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonija</p>		

### Opis odabranih nuspojava

U sljedećim odlomcima, incidencija nuspojava prikazana kao srednji postotak, dobivena je iz ispitivanja u kojima se ETOPOSIDE SANDOZ koristio kao monoterapija.

#### *Hematološka toksičnost*

Mijelosupresija (vidjeti dio 4.4.) sa smrtnim ishodom prijavljena je nakon primjene etopozidfosfata. Mijelosupresija najčešće ograničava dozu. Potpuni oporavak koštane srži obično nastupa do 20. dana, a kumulativna toksičnost nije zabilježena. Najniže vrijednosti broja granulocita i trombocita javljaju se za 10 do 14 dana nakon primjene etopozidfosfata, ovisno o putu primjene i terapijskoj shemi. Najniže vrijednosti se ranije javljaju kod intravenske primjene u usporedbi s peroralnom primjenom. Leukopenija i teška leukopenija (manje od 1000 stanica/mm<sup>3</sup>) zabilježene su kod 91%, odnosno 17% bolesnika, za etopozidfosfat. Trombocitopenija i teška trombocitopenija (manje od 50 000 trombocita/mm<sup>3</sup>) zabilježene su kod 23%, odnosno 9% bolesnika, za etopozidfosfat. Prijave vrućice i infekcije također su bile vrlo česte u bolesnika s neutropenijom liječenih etopozidfosfatom. Prijavljeno je krvarenje.

#### *Gastrointestinalna toksičnost*

Glavne gastrointestinalne toksičnosti etopozidfosfata su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje obično se mogu kontrolirati terapijom antiemeticima.

#### *Alopecija*

Reverzibilna alopecija, ponekad uznapredovala do potpune ćelavosti, zabilježena je kod do 44% bolesnika liječenih etopozidfosfatom.

#### *Hipotenzija*

Prolazna hipotenzija nakon brze intravenske primjene prijavljena je u bolesnika liječenih etopozidfosfatom i nije bila povezana sa srčanom toksičnošću ni elektrokardiografskim promjenama. Hipotenzija obično reagira na prestanak davanja infuzije etopozidfosfata i/ili na drugu suportivnu terapiju, prema potrebi. Kod ponovnog započinjanja infuzije, treba je davati manjom brzinom. Nije zabilježena odgođena pojava hipotenzije.

#### *Hipertenzija*

U kliničkim ispitivanjima koja uključuju etopozidfosfat, prijavljene su epizode hipertenzije. Ako dođe do klinički značajne hipertenzije u bolesnika koji primaju etopozidfosfat, treba započeti odgovarajuću suportivnu terapiju.

#### *Preosjetljivost*

Prijavljena je pojava anafilaktičkih reakcija tijekom ili neposredno nakon intravenske primjene etopozidfosfata. Nije pouzdano utvrđena uloga koju u razvoju anafilaktičke reakcije igra koncentracija ili brzina davanja infuzije. Krvni tlak obično se normalizira u roku od nekoliko sati nakon prekida davanja infuzije. Anafilaktičke reakcije mogu se pojaviti kod prve doze etopozidfosfata.

Anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4.), koje se manifestiraju zimicom, tahikardijom, bronhospazmom, dispnejom, dijaferezom, pireksijom, pruritusom, hipertenzijom ili hipotenzijom, sinkopom, mučninom i povraćanjem prijavljene su u 3% (7 od 245 bolesnika liječenih lijekom ETOPOSIDE SANDOZ u 7 kliničkih ispitivanja) bolesnika liječenih lijekom ETOPOSIDE SANDOZ. Navale crvenila lica prijavljene su u 2% bolesnika, a osip na koži u 3%. Te reakcije obično su brzo reagirale na prekid davanja infuzije i primjenu presornih lijekova, kortikosteroida, antihistaminika ili ekspandera volumena, prema potrebi.

Akutne smrtonosne reakcije povezane s bronhospazmom, također su prijavljene s etopozidfosfatom. Također je prijavljena apneja sa spontanom povratom disanja nakon prekida davanja infuzije.

#### *Metaboličke komplikacije*

Sindrom lize tumora (ponekad sa smrtnim ishodom) zabilježen je nakon primjene etopozidfosfata s drugim kemoterapeutcima (vidjeti dio 4.4.).

#### Pedijatrijska populacija

Očekuje se sličan sigurnosni profil kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

Ukupne doze od 2,4 do 3,5 g/m<sup>2</sup>, primijenjene intravenski tijekom 3 dana, uzrokovale su teški mukozitis i mijelotoksičnost. U bolesnika koji su primali intravenske doze etopozida doze veće od preporučenih, prijavljene su metabolička acidoza i slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti. Slične toksičnosti mogu se očekivati s peroralnom formulacijom. Nema raspoloživog specifičnog protulijeka. Liječenje stoga treba biti simptomatsko i suportivno, a bolesnike se mora pažljivo nadzirati. Etopozid i njegovi metaboliti ne mogu se dijalizirati.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Citostatici, biljni alkaloidi i drugi prirodni pripravci, derivati podofilotoksina, ATK oznaka: L01CB01

#### Mehanizam djelovanja

Etopozidfosfat metabolizira se *in vivo* u djelatnu tvar etopozid procesom defosforilacije. Smatra se da etopozidfosfat ima isti mehanizam djelovanja kao etopozid.

Čini se da se glavni učinak etopozida odvija u kasnoj S i ranoj G2 fazi staničnog ciklusa u stanicama sisavaca. Zabilježena su dva odgovora ovisna o dozi: u visokim koncentracijama (10 µg/ml ili više), dolazi do lize stanica koje ulaze u mitozu; u niskim koncentracijama (0,3 do 10 µg/ml), stanicama je zapriječen ulazak u profazu. Nema utjecaja na mikrotubularne strukture. Čini se da je glavni makromolekularni učinak etopozida taj što izaziva pucanja dvostruke uzvojnice DNK interakcijom s DNK topoizomerazom II ili stvaranjem slobodnih radikala. Pokazalo se da etopozid izaziva zastoj diobe pilećih fibroblasta u metafazi.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Bilo nakon intravenske infuzije ili peroralne primjene kapsule, vrijednosti  $C_{max}$  i AUC pokazuju značajnu varijabilnost unutar pojedinog bolesnika i među različitim bolesnicima.

### Distribucija

Srednji volumeni distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kreću se u rasponu od 18 do 29 litara. Etopozid slabo prodire u CSF. *In vitro*, etopozid je velikim dijelom vezan za proteine ljudske plazme (97%).

Omjer vezanja etopozida izravno korelira s razinom albumina u serumu u bolesnika s rakom i zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.4). Nevezana frakcija etopozida značajno korelira s bilirubinom kod bolesnika s rakom.

### Biotransformacija

Metabolit hidroksi kiseline [4'-dimetil-epipodofilna kiselina-9-(4,6-O-etiliden-β-D-glukopiranozid)], nastao otvaranjem laktonskog prstena, nađen je u urinu odraslih i djece. Također je prisutan u ljudskoj plazmi, vjerojatno kao trans izomer. Glukuronid i/ili sulfatni konjugati etopozida se također izlučuju u ljudskom urinu. Nadalje, O-demetilacija dimetoksifenolnog prstena događa se posredstvom CYP450 3A4 izoenzima da se stvori odgovarajući katehol.

### Eliminacija

Nakon intravenske primjene, dispozicija etopozida najbolje je opisana kao proces koji se odvija u dvije faze, s poluvijekom distribucije od oko 1,5 sata i terminalnim poluvijekom eliminacije u rasponu od 4 do 11 sati. Vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa kreću se u rasponu od 33 do 48 ml/min ili od 16 do 36 ml/min/m<sup>2</sup> te, kao i terminalni poluvijek eliminacije, ne ovise o dozi u rasponu od 100 do 600 mg/m<sup>2</sup>. Nakon intravenske primjene <sup>14</sup>C-etopozida (100 do 124 mg/m<sup>2</sup>), prosječna pronađena radioaktivnost u mokraći iznosila je 56% (45% doze se izlučilo u obliku etopozida) i pronađena radioaktivnost u stolici iznosila je 44% primijenjene doze nakon 120 sati.

### Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa i terminalnog poluvijeka eliminacije ne ovise o dozi u rasponu od 100 do 600 mg/m<sup>2</sup>. U tom rasponu doza, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi/vrijeme (AUC) i vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) povećavaju se linearno s dozom.

### Oštećenje bubrega

Pokazalo se da bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega koji primaju etopozid imaju smanjeni ukupni tjelesni klirens, povećani AUC i veći volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 4.2.).

### Oštećenje jetre

U odraslih onkoloških bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, ukupni tjelesni klirens etopozida nije smanjen.

#### Starija populacija

Iako su zabilježene manje razlike farmakokinetičkih parametara kod bolesnika ≤65 godina i >65 godina, ne smatraju se klinički značajnima.

#### Pedijatrijska populacija

U djece se otprilike 55% doze izluči mokraćom u obliku etopozida u 24 sata. Srednji bubrežni klirens etopozida je 7 do 10 ml/min/m<sup>2</sup> ili oko 35% ukupnog tjelesnog klirensa u rasponu doze od 80 do 600 mg/m<sup>2</sup>. Etopozid se, stoga, eliminira kako putem bubrega, tako i nebubrežnim procesima, tj. metabolizmom i izlučivanjem putem žuči. Nije poznato kako bolest bubrega utječe na klirens etopozida iz plazme u djece. U djece su povišene razine ALT-a povezane sa smanjenim ukupnim tjelesnim klirensom etopozida. Prethodna primjena cisplatina također može izazvati smanjeni ukupni tjelesni klirens etopozida u djece. Obrnuti odnos između razina albumina u plazmi i bubrežnog klirensa etopozida utvrđen je kod djece.

#### Spol

Iako su zabilježene manje razlike farmakokinetičkih parametara među spolovima, ne smatraju se klinički značajnima.

#### Interakcije s drugim lijekovima

U ispitivanju učinaka drugih terapijskih sredstava na *in vitro* vezivanje <sup>14</sup>C etopozida za proteine u ljudskom serumu, samo su fenilbutazon, natrijev salicilat i aspirin istisnuli etopozid vezan za proteine pri koncentracijama koje se općenito postižu *in vivo* (vidjeti dio 4.5).

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### ***Kronična toksičnost***

Kod štakora i miševa zapažena je anemija, leukopenija i trombocitopenija, dok su psi imali blago reverzibilno propadanje jetrene i bubrežne funkcije. Višekratnik doze (na osnovu doza u mg/m<sup>2</sup>) za te nalaze pri razini bez opaženog štetnog učinka u pretkliničkim ispitivanjima iznosio je ≥ približno 0,05 puta u usporedbi s najvišom kliničkom dozom. Povijesno gledano, pretkliničke vrste bile su osjetljivije na citotoksična sredstva u usporedbi s ljudima. Atrofija testisa, zastoj spermatogeneze i usporen rast prijavljeni su kod štakora i miševa.

#### ***Mutagenost***

Etopozid je mutagen u stanicama sisavaca.

#### ***Reproduktivna toksičnost***

U ispitivanjima na životinjama etopozid je bio povezan s embriotoksičnošću i teratogenošću povezanima s dozom.

#### ***Kancerogeni potencijal***

S obzirom na mehanizam djelovanja, etopozidfosfat treba smatrati potencijalno kancerogenim za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Benzilni alkohol (20 mg/ml)  
Etanol 96 postotni (v/v) (260,60 mg/ml)  
Citratna kiselina, bezvodna  
Makrogol 300  
Polisorbat 80

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Napuknuće plastičnih medicinskih proizvoda od akrilnih ili ABS polimera je prijavljeno kada se Etoposide Sandoz 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju koristio nerazrijeđen. Ovaj učinak etopozida nije prijavljen nakon što je koncentrat za otopinu za infuziju razrijeđen prema uputama.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost nakon otvaranja je dokazana kroz 24 sata na sobnoj temperaturi. S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, uvjeti čuvanja su odgovornost korisnika.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđe staklene bočice tipa I prema Ph. Eur., nominalnog kapaciteta 5 ml (50 mg/2,5 ml; 100 mg/5 ml), 10 ml (200 mg/10 ml), 20 ml (400 mg/20 ml) i 50 ml (1000 mg/50 ml) sa ili bez plastične zaštite (Onco-Safe ili navlaka).  
Bočice su zatvorene čepovima od klorobutil gume prema Ph. Eur. obloženima fluoropolimerom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Potrebno je slijediti procedure za pravilno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova.

Oprez je nužan kod svakog rukovanja citostatičkim lijekovima. Uvijek poduzmite mjere za sprječavanje izloženosti. Kao i s drugim potencijalno toksičnim spojevima, potrebno je postupati s oprezom kod rukovanja i pripreme otopine lijeka ETOPOSIDE SANDOZ. Mogu se pojaviti kožne reakcije povezane sa slučajnim izlaganjem lijeku ETOPOSIDE SANDOZ. Preporuča se nošenje rukavica. U slučaju kontakta etopozidfosfata s kožom ili sluznicama, odmah operite kožu sapunom i vodom i isperite sluznicu vodom.

ETOPOSIDE SANDOZ mora se pripremati u aseptičkim uvjetima.

Prije primjene, sadržaj svake bočice mora se rekonstituirati s 5 ml ili 10 ml:

- vode za injekcije ili,
- 5%-tne otopine glukoze ili,
- 0,9%-tne otopine natrijevog klorida.

To će dati zalihu rekonstituirane otopine koja sadrži 20 mg/ml ili 10 mg/ml etopozida.

Otopina se nakon rekonstitucije može primijeniti bez dodatnog razrjeđivanja ili se može dodatno razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, kako bi se postigle koncentracije od najmanje 0,1 mg/ml etopozida.

Lijekovi koji se primjenjuju parenteralnim putem, prije primjene moraju se vizualno provjeriti zbog prisutnosti čestica ili promjene boje. Ukoliko se uoči promjena boje ili prisutnost čestica, rekonstituirana otopina mora se baciti.

ETOPOSIDE SANDOZ namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-578166910

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibanja 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

3.1.2024.