

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etoposide-Teva 20 mg/ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etopozidă 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Soluție limpede, gălbuie, ușor vâscoasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Etopozide-Teva este un medicament antineoplazic care poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapice anticanceroase.

Cancer testicular

Etoposide-Teva este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului testicular de primă linie recurent sau refractar la adulți.

Cancer pulmonar cu celule mici

Etoposide-Teva este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici la adulți.

Limfom Hodgkin

Etoposide-Teva este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul limfomului Hodgkin la adulți și la copii și adolescenți.

Limfom non-Hodgkin

Etoposide-Teva este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin la adulți și la copii și adolescenți.

Leucemie mieloidă acută

Etoposide-Teva este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul leucemiei mieloidă acute la adulți și la copii și adolescenți.

Neoplazie trofoblastică gestațională

Etoposide-Teva este indicat pentru tratament de primă linie în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul neoplaziei trofoblastice gestaționale cu risc crescut la adulți.

Cancer ovarian

Etoposide-Teva este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului ovarian non-epitelial la adulți.

Etoposide-Teva este indicat pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial rezistent la chimioterapia pe bază de platină/refractor la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Etoposide-Teva trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice (vezi pct. 4.4).

Doze

Populația adultă

Doza recomandată de etopozidă la pacienții adulți este între 50 și 100 mg/m² și zi (echivalentul etopozidei) în zilele 1 până la 5 sau între 100 și 120 mg/m² în zilele 1, 3 și 5, la fiecare 3 până la 4 săptămâni în combinație cu alte medicamente indicate pentru afecțiunea aflată în curs de tratament. Doza trebuie modificată luându-se în considerare efectele mielosupresive ale celorlalte medicamente din combinație sau efectele radioterapiei sau chimioterapiei anterioare (vezi pct. 4.4) care ar fi putut compromite rezerva de măduvă osoasă. Dozele care urmează după doza inițială trebuie ajustate în cazul în care numărul neutrofilelor este mai mic de 500 celule/mm³ timp de peste 5 zile. În plus, doza trebuie ajustată în cazul apariției febrei, infecțiilor, sau în cazul în care numărul trombocitelor este mai mic de 25000 celule/mm³, fenomen care nu este cauzat de boală. Dozele de întreținere trebuie ajustate în cazul apariției toxicităților de gradul 3 sau 4 sau dacă nivelul clearance-ului creatininei renale este sub 50 ml/minut. Se recomandă o reducere a dozei cu 25% în cazul unui nivel al clearance-ului creatininei de 15 până la 50 ml/minut.

Precauții administrative: La fel ca și în cazul altor compuși potențial toxici, manipularea și prepararea soluției de etopozidă trebuie efectuate cu grijă. Pot apărea reacții cutanate asociate expunerii accidentale la etopozidă. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă soluția etoposide ajunge în contact cu pielea sau mucoasele, spălați imediat pielea cu apă și săpun și clătiți mucoasele cu apă (vezi pct. 6.6).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților în vârstă (peste 65 de ani), cu excepția celei în funcție de funcția renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Limfom Hodgkin; limfom non-Hodgkin; leucemie mieloidă acută

Etopozida a fost utilizată la pacienții copii și adolescenți în cantități între 75 și 150 mg/m² și zi (echivalent etopozidă) timp de 2 până la 5 zile în combinație cu alte medicamente antineoplazice. Pentru schema de tratament corespunzătoare consultați protocoalele specializate.

Cancer ovarian; cancer pulmonar cu celule mici; neoplazie trofoblastică gestațională; cancer testicular

Siguranța și eficacitatea etopozidei la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare următoarea modificare a dozei inițiale în funcție de valorile clearance-ului creatininei.

Clearance-ul creatininei	Doza de etopozidă
>50 ml/minut	100% din doză
15-50 ml/minut	75% din doză

La pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml/minut și care se află în tratament prin dializă, este foarte probabil să fie necesară reducerea suplimentară a dozei, întrucât clearance-ul etopozidei este și mai redus în cazul acestor pacienți. (vezi pct. 4.4). Dozările ulterioare în cazul insuficienței renale moderate până la severe trebuie să se bazeze pe toleranța pacientului și efectul clinic (vezi pct. 4.4). Întrucât etopozida și metabolizii acesteia nu pot fi supuși dializei, aceasta poate fi administrată înainte și după efectuarea hemodializei (vezi pct. 4.9).

Mod de administrare

Etopozida se administrează prin perfuzie intravenoasă lentă (de obicei într-o perioadă 30 până la 60 de minute) (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă a vaccinului pentru febră galbenă sau alte vaccinuri vii este contraindicată la pacienții imunodeprimați (vezi pct. 4.5).

Lactația (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Etoposide-Teva trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În toate circumstanțele în care utilizarea Etoposide-Teva se ia în considerare pentru chimioterapie, medicul trebuie să evalueze necesitatea și utilitatea medicamentului comparativ cu riscul reacțiilor adverse. Majoritatea acestor reacții adverse sunt reversibile în cazul în care sunt detectate timpuriu. Dacă apar reacții severe, doza de medicament trebuie redusă sau oprită și trebuie luate măsurile de remediere adecvate, la latitudinea opiniei clinice a medicului. Reluarea terapiei cu Etoposide-Teva trebuie efectuate cu grijă, prin aprecierea adecvată a necesității de administrare în continuare a medicamentului și cu acordarea unei atenții sporite unei posibile reveniri a toxicității.

Mielosupresie

Supresia măduvei osoase care limitează doza este toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu etopozidă. Mielosupresia letală a fost raportată în urma administrării de etopozidă. Pacienții care se află în tratament cu etopozidă trebuie monitorizați pentru mielosupresie cu atenție și

în mod frecvent, atât în timpul, cât și după tratament. Următorii parametri hematologici trebuie măsurați la începutul tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze ulterioare de etopozidă: numărul trombocitelor, hemoglobina, numărul leucocitelor și formula leucocitară diferențiată. Dacă înainte de a se începe tratamentul cu etopozidă s-a administrat radioterapie sau chimioterapie, trebuie să se aștepte o perioadă de timp adecvată pentru a permite refacerea măduvei osoase. Etopozida nu trebuie administrat pacienților dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 1500 celule/mm³ sau dacă numărul trombocitelor este mai mic de 100000 celule/mm³, cu excepția cazului în care acestea sunt cauzate de o boală malignă. Dozele ulterioare dozei inițiale trebuie ajustate dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 500 celule/mm³ timp de mai mult de 5 zile sau dacă este asociat febrei sau infecției, dacă numărul trombocitelor este mai mic decât 25000 celule/mm³, dacă se dezvoltă orice toxicitate de grad 3 sau 4 sau dacă clearance-ul renal este mai mic de 50 ml/minut.

Poate apărea mielosupresia severă împreună cu infecția sau hemoragia rezultată din aceasta. Infecțiile bacteriene trebuie controlate înainte de a se începe tratamentul cu etopozidă.

Leucemia secundară

Apariția leucemiei acute, care se poate dezvolta cu sau fără sindromul mielodisplazic, a fost descrisă în cazul pacienților care au fost tratați cu etopozidă cu conținut de scheme chimioterapeutice. Nu se cunosc nici riscul cumulativ, nici factorii de predispoziție asociați dezvoltării leucemiei secundare. S-a sugerat atât rolul schemelor de administrare și dozelor cumulative de etopozidă, însă acesta nu a fost definit cu claritate.

S-a observat o anomalie pe segmentul cromozomial 11q23 în unele cazuri de leucemie secundară la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine. Această anomalie s-a observat și la pacienții care au dezvoltat anemie secundară după ce au fost tratați cu scheme de chimioterapie care nu au conținut epipodofilotoxine și în cazul leucemiei de novo. O altă caracteristică care a fost asociată leucemiei secundare la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine pare să fie o perioadă de latență scurtă, cu perioada medie mijlocie până la dezvoltarea leucemiei de aproximativ 32 de luni.

Hipersensibilitatea

Medicii trebuie să fie pregătiți pentru eventualitatea apariției unei reacții anafilactice în cazul etopozidei, manifestată prin frisoane, pirexie, tahicardie, bronhospasm, dispnee și hipotensiune arterială, care pot fi letale. Tratamentul este simptomatic. Administrarea etopozidă trebuie întreruptă imediat și urmată de administrarea de agenți presori, corticosteroizi, antihistaminice sau expansiune volemică la latitudinea opiniei clinice a medicului.

Hipotensiune arterială

Etopozida trebuie administrată numai prin perfuzie intravenoasă lentă (de obicei într-o perioadă de 30 până la 60 de minute), întrucât hipotensiunea a fost raportată ca fiind o reacție adversă posibilă a injectării intravenoase rapide.

Reacția la locul injectării

Reacții la locul injectării pot avea loc în timpul administrării etopozidei. Având în vedere posibilitatea extravazării, se recomandă monitorizarea îndeaproape a zonei de perfuzie în cazul unei posibile infiltrații în timpul administrării medicamentului.

Concentrație mică de albumină serică

Concentrația mică de albumină serică este asociată expunerii crescute la etopozidă. În consecință, pacienții cu concentrații mici de albumină serică pot prezenta un risc crescut de toxicitate asociată cu etopozida.

Funcția renală diminuată

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{CrCl} = 15$ până la 50 ml/minut) sau severă ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/minut}$) în tratament prin hemodializă, etopozida trebuie administrată într-o doză redusă (vezi pct. 4.2). În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată și severă, trebuie măsurați parametrii hematologici și trebuie să se ia în considerare ajustarea dozelor în curele ulterioare în funcție de toxicitatea hematologică și efectul clinic.

Funcția hepatică diminuată

Pacienților cu funcție hepatică afectată trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică în mod periodic din cauza riscului de acumulare a medicamentului.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (uneori letal) a fost raportat după utilizarea etopozidei în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Este necesară monitorizarea atentă a pacienților pentru a se putea detecta semnele timpurii ale sindromului de liză tumorală, în special în cazul pacienților care prezintă factori de risc de genul tumorilor masive sensibile la tratament și insuficienței renale. De asemenea, trebuie să se ia în considerare măsurile preventive corespunzătoare la pacienții care prezintă riscul de a dezvolta această complicație la tratament.

Potențial mutagen

Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, contracepția eficientă este necesară atât la pacienții bărbați, cât și la paciențe în timpul tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia. Consultația genetică este recomandată dacă pacientul/pacienta dorește să procreze după încheierea tratamentului. Deoarece etopozida poate scădea fertilitatea masculină, conservarea spermei poate fi luată în considerare pentru scopul ulterior al paternității (vezi pct. 4.6).

Insuficiență renală acută

La utilizarea dozelor mari de etopozidă (2220 mg/m^2 sau 60 mg/kg) și iradierea totală a corpului pentru transplantul de celule stem hematopoietice a fost raportată insuficiența renală acută reversibilă, cu precădere la copii. Funcția renală trebuie evaluată înainte de și după administrarea etopozidei până la recuperarea completă a funcției renale (vezi pct. 4.8).

Etoposide-Teva 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține polisorbate 80. La nou-născuți, un sindrom care pune în pericol viața, manifestat prin insuficiență hepatică, insuficiență renală, afectarea funcției pulmonare, trombocitopenie și ascită a fost asociat cu un produs injectabil cu vitamina E care conținea polisorbate 80.

Acest medicament conține etanol $24\% \text{ m/v}$. Fiecare flacon a 5 ml conține până la $1,2 \text{ g}$ alcool, fiecare flacon a 25 ml conține până la 6 g alcool. Există riscuri pentru sănătate în cazul pacienților cu probleme hepatice, alcoolism, epilepsie, boli cerebrale organice, a femeilor gravide și a copiilor. Este posibil ca efectul altor medicamente să fie redus sau potențat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii etopozidei

Dozele mari de ciclosporină, care determină concentrații peste 2000 ng/ml , administrate oral împreună cu etopozidă au determinat o creștere cu 80% a expunerii la etopozidă (ASC) cu o scădere cu 38% a clearance-ului total al etopozidei în organism, comparativ cu etopozida administrată în monoterapie.

Administrarea concomitentă a cisplatinei este asociată cu scăderea clearance-ului total din organism al etopozidei.

Tratamentul concomitent cu fenitoină este asociat cu creșterea clearance-ului etopozidei și eficacitatea scăzută, iar alte tratamente antiepileptice cu inducere de enzime pot fi asociate cu creșterea clearance-ului etopozidei și cu eficacitatea scăzută.

În procesul *in vivo* de transformare a fosfatului de etopozidă în etopozidă prin fosforilare, trebuie manifestată prudență la administrarea etopozidei împreună cu medicamente despre care se știe că inhibă activitatea fosfatazei, întrucât o astfel de combinație poate reduce eficacitatea fosfatului de etopozidă.

Legarea de proteinele plasmatice in vitro este de 97%. Fenilbutazona, salicilatul de sodiu și aspirina pot deplasa etopozida de pe proteinele plasmatice.

Efectul etopozidei asupra farmacocineticii altor medicamente

Administrarea concomitentă de medicamente antiepileptice și etopozidă poate duce la un control scăzut al convulsiilor din cauza interacțiunilor farmacocinetice dintre medicamente.

Administrarea concomitentă de warfarină și etopozidă poate determina creșterea valorilor INR (international normalized ratio). Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor INR.

Interacțiuni farmacodinamice

Există un risc crescut de afectare sistemică letală ca urmare a administrării vaccinului împotriva febrei galbene. Vaccinurile vii sunt contraindicate la pacienții imunosupresați (vezi pct. 4.3).

Este de așteptat ca administrarea anterioară sau concomitentă a altor medicamente cu acțiune mielosupresivă similară etopozidei să aibă efecte aditive sau sinergice (vezi pct. 4.4). Rezistența încrucișată între antraciline și etopozidă a fost raportată în experimente preclinice.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsurile contraceptive adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu etopozidă. S-a demonstrat că etopozida este teratogenă la șoarece și șobolan (vezi pct. 5.3). Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, contracepția eficientă este necesară atât la pacienții bărbați, cât și la paciente în timpul tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia (vezi pct. 4.4). Se recomandă consultația genetică dacă pacientul/pacienta dorește să procreze după încheierea tratamentului.

Sarcina

Datele privind utilizarea etopozidei la femeile gravide sunt limitate sau inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În general, etopozida poate avea efecte potențial nocive asupra fătului dacă se administrează femeilor gravide. Etopozida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția situației în care condiția clinică a femeii necesită tratament cu etopozidă. Femeilor cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să evite sarcina. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și timp de până la 6 luni după încetarea tratamentului. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce se află sub tratament, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Etopozida este excretată în laptele matern. Există potențialul apariției unor reacții adverse grave la sugari, cauzate de etopozidă. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe

tratamentul cu etopozidă, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Deoarece etopozida poate reduce fertilitatea masculină, conservarea spermei poate fi luată în considerare pentru scopul ulterior al paternității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu etopozidă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Etopozida poate cauza reacții adverse care afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, cum ar fi oboseală, somnolență, greață, vărsături, cecitate corticală, reacții de hipersensibilitate cu hipotensiune arterială. Pacienții care prezintă acest tip de reacții adverse trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Supresia măduvei osoase care limitează doza este toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu etopozidă. În studiile clinice în care etopozida a fost administrată drept agent în monoterapie într-o doză totală ≥ 450 mg/m², reacțiile adverse cele mai frecvente de orice severitate au fost leucopenie (91%), neutropenie (88%), anemie (72%) trombocitopenie (23%), astenie (39%), greață și/sau vărsături (37%), alopecie (33%) și frisoane și/sau febră (24%).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în urma studiilor clinice cu etopozidă și experienței după punerea pe piață. Următoarele reacții adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, care este definită de următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasă sisteme de organe	Frecvența	Reacție adversă (Termeni MedDRA)
<i>Infecții și infestări</i>	Frecvente	Infecție
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Frecvente	Leucemie acută
<i>Tulburări hematologice și limfatice*</i>	Foarte frecvente	Anemie, leucopenie, mielosupresie*, neutropenie, trombocitopenie,
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Frecvente	Reacții de tip anafilactic****
	Cu frecvență necunoscută	Angioedem, bronhospasm
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de liză tumorală
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Neuropatie periferică
	Rare	cecitare corticală tranzitorie, neurotoxicități (de ex. somnolență, fatigabilitate), nevrită optică, crize convulsive***,
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	Aritmie, infarct miocardic

<i>Tulburări vasculare</i>	Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială sistolică tranzitorie ulterior administrării intravenoasă rapidă,
	Mai puțin frecvente	Hemoragie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Rare	Pneumonită interstițială, fibroză pulmonară
	Cu frecvență necunoscută	Bronhospasm
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Foarte frecvente	Durere abdominală, anorexie, constipație, greață și vărsături
	Frecvente	Mucozită (inclusiv stomatită și esofagită), diaree
	Rare	Disfagie, disgeuzie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Foarte frecvente	Nivel crescut al alaninaminotransferazei, nivel crescut al fosfatazei alcaline, nivel crescut al aspartataminotransferazei, nivel crescut al bilirubinei, hepatotoxicitate
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Foarte frecvente	Alopecie, pigmentare
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
	Rare	Reactivarea dermatitei de iradiere, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Cu frecvență necunoscută	Infertilitate
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	Astenie, stare general de rău
	Frecvente	Extravazare****, flebită
	Rare	Pirexie
<i>Tulburări renale și urinare</i>	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală acută
*S-a raportat mielosupresie cu evoluție letală. **Reacțiile de tip anafilactic pot fi letale. ***Convulsiile se asociază ocazional cu reacții alergice. ****Complicații apărute după punerea pe piață raportate pentru extravazare au inclus toxicitatea la nivelul țesuturilor moi locale, tumefiere, durere, celulită și necroză, inclusiv necroza pielii.		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În paragrafele de mai jos, incidența reacțiilor adverse, exprimată în procente medii, este obținută din studiile în care s-a utilizat etopozidă în monoterapie.

Toxicitate hematologică

Mielosupresia (vezi pct. 4.4) cu consecință letală a fost raportată după administrarea de etopozidă. Cel mai adesea mielosupresia este aceea care limitează doza. În mod normal, refacerea măduvei osoase este completă în a 20-a zi și nu a fost raportată toxicitate cumulativă. Limita inferioară pentru granulocite și trombocite apare de obicei la 10 până la 14 zile după administrare etopozidei fosfat, în funcție de modul de administrare și regimul de tratament. Limita inferioară apare de obicei mai devreme în cazul administrării intravenoase comparativ cu cea orală. Leucopenia și leucopenia severă (mai puțin de 1000 celule/mm³) au fost observate la 91% și respectiv 17% în cazul fosfatului de etopozidă. Trombocitopenia și trombocitopenia severă (mai puțin de 50000 trombocite/mm³) au fost observate la 23% și respectiv 9% în cazul fosfatului de etopozidă. Raportările de febră și infecții au fost, de asemenea, foarte frecvente la pacienții cu neutropenie tratați cu etopozidă. A fost raportată sângerarea.

Toxicitatea gastro-intestinală

Greața și vărsăturile constituie cele mai importante reacții gastro-intestinale asociate etopozidei. Greața și vărsăturile pot fi controlate, de obicei, prin tratament cu antiemetice.

Alopecia

Alopecia reversibilă, care progresează uneori până la calviție totală, a fost observată până la 44% dintre pacienți.

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială tranzitorie în urma administrării intravenoase rapide a fost raportată la pacienții tratați cu etopozidă și nu a fost asociată cu toxicitate cardiacă sau modificări ale electrocardiografelei. Hipotensiunea arterială răspunde, de regulă, la oprirea perfuziei cu fosfat de etopozidă și/sau la un alt tratament de susținere, după caz. La reînceperea perfuziei trebuie utilizat un ritm de administrare mai lent. Nu s-a observat hipotensiune arterială întârziată.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu etopozidă injectabilă, au fost raportate episoade de hipertensiune arterială. Trebuie inițiate măsurile adecvate de tratament de susținere în cazul în care hipertensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic se manifestă la pacienții cărora li se administrează etopozidă.

Hipersensibilitatea

S-a raportat apariția reacțiilor de tip anafilactic în timpul sau imediat după administrarea intravenoasă a etopozidei. Nu se cunoaște sigur rolul jucat de concentrația sau viteza perfuziei în dezvoltarea reacțiilor de tip anafilactic. Tensiunea arterială revine de obicei la valori normale în câteva ore după oprirea perfuziei. La doza inițială de etopozidă pot apărea reacții de tip anafilactic.

S-a raportat că reacțiile de tip anafilactic (vezi pct. 4.4), manifestate prin frisoane, tahicardie, bronhospasm, dispnee, diaforeză, pirexie, prurit, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială, sincopă, greață și vărsături au loc la 3% (7 din 245 de pacienți tratați cu etopozidă în cadrul a 7 studii clinice) dintre pacienții tratați cu etopozidă. S-a raportat înroșirea feței la 2% din pacienți și erupții cutanate la 3%. Aceste reacții au răspuns de obicei prompt la oprirea perfuziei și administrarea agenților presori, corticosteroizilor, antihistaminicelor sau expansiunii volemice, după caz.

Au fost raportate reacții acute letale asociate cu bronhospasm în cazul utilizării etopozidei. A fost, de asemenea, raportată apnee cu reluarea spontană a respirației în urma opririi perfuziei.

Complicații metabolice

Sindromul de liză tumorală (uneori letal) a fost raportat după utilizarea etopozidei în asociere cu alte medicamente chimioterapice (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Se preconizează că profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți și cei adulți este același.

Insuficiența renală acută

În experiența de după punerea pe piață a etopozidei a fost raportată insuficiența renală acută reversibilă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Dozele totale de 2,4 g/m² până la 3,5 g/m² administrate intravenos, pe o perioadă de peste trei zile au dus la mucozită și mielotoxicitate severe. Acidoza metabolică și cazuri severe de toxicitate hepatică au fost raportate la pacienți cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate de etopozidă. Toxicitate asemănătoare se poate preconiza în cazul formulării orale. Nu există un antidot specific. Se va administra tratament simptomatic și de susținere, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Etopozida și metaboliții acesteia nu se pot dializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Citostatice, alcaloizi din plante și alte medicamente din plante, derivați de podofilotoxină, codul ATC: L01CB01

Mecanism de acțiune

Etopozida se metabolizează *in vivo* în substanța activă etopozidă printr-un proces de defosforilare. Se consideră că mecanismul acțiunii fosfatului de etopozidă este același ca și al etopozidei.

Efectul principal al etopozidei pare să se exercite în perioada tardivă a fazei S și în cea inițială a fazei G2 2 a ciclului celular în celulele mamiferelor. S-au observat două răspunsuri diferite în funcție de doză: La concentrații plasmatice mari (10 mcg/ml sau mai mult) s-a observat liza celulelor în mitoză; la concentrații plasmatice mici (0,3 -10 mcg/ml), celulele sunt inhibitate în profază. Ansamblul microtubular nu este afectat. Efectul macromolecular predominant al etopozidei pare a fi modificarea desfacerii ADN printr-o interacțiune cu ADN-topoizomeraza II sau prin formarea de radicali liberi. S-a demonstrat că etopozida determină oprirea în metafază a fibroblaștilor de pui.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fie după perfuzie intravenoasă, fie după administrare orală de capsule, valorile C_{max} și ASC prezintă variabilitate intra- și interindividuală.

Distribuție

Volumele medii de distribuție la starea de echilibru variază între 18 și 29 litri. În LCR, etopozida indică o penetrație scăzută. *In vitro*, etopozida se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție mare (97%).

Proporția de legare a etopozidei se corelează în mod direct cu concentrația serică a albuminei la pacienții cu cancer și la voluntarii normali (vezi pct. 4.4). Fracția de etopozidă nelegată se corelează semnificativ cu bilirubina la pacienții cu cancer.

Metabolizare

Hidroxiacidul metabolitului [4'-dimetil-epipodofilic acid-9-(4,6-O-etiliden-β-D-glucopiranozidă)], format prin deschiderea inelului lactonic, se găsește în urină atât la adulți, cât și la copii și adolescenți. Este, de asemenea, prezent în plasma umană, probabil sub formă de izomer trans. Conjugatii glucuronidă și/sau sulfat ai etopozidei sunt, de asemenea, excretați în urina umană. În plus, O-demetilarea inelului dimetoxifenol se produce cu izoenzima CYP3A4 a citocromului P450 rezultând catecolul corespunzător.

Eliminare

În cazul administrării orale, eliminarea etopozidei se descrie cel mai bine drept un proces bifazic, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 1,5 ore și un timp de înjumătățire de eliminare terminal care

variază între 4 și 11 ore. Valorile clearance-ului total variază între 33 și 48 ml/minut sau 16 și 36 ml/minut/m² și, ca și timpul de înjumătățire de eliminare final, sunt independente de doză care variază între 100 și 600 mg/m². După administrarea intravenoasă de ¹⁴C de etopozidă (100 - 124 mg/m²), recuperarea medie a radioactivității în urină a fost de 56% (45% din doză a fost excretată ca etopozidă), iar recuperarea fecală a radioactivității a fost de 44% din doza administrată la 120 de ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Valorile clearance-ului total și timpul de înjumătățire de eliminare final sunt independente de doza care variază între 100 și 600 mg/m². În același interval al dozei, zonele sub concentrația plasmatică comparativ cu curbele timpului de parcurgere (ASC) și valorile maxime ale concentrației plasmatice (C_{max}) cresc liniar în rând cu doza.

Insuficiență renală

Pacienții cu funcție renală afectată cărora li se administrează etopozidă, au prezentat un clearance total redus, ASC mărită și un volum de distribuție mai mare la starea de echilibru (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții adulți cu cancer, cu disfuncție hepatică, clearance-ul total al etopozidei nu a fost redus.

Vârșnici

Deși au fost observate diferențe minore în parametri farmacocinetici între pacienții cu vârsta ≤ 65 ani și > 65 ani, acestea nu sunt considerate semnificative clinic.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți aproximativ 55% din doză se excretă în urină în 24 ore ca etopozidă. Clearance-ul renal mediu al etopozidei este cuprins între 7 și 10 ml/minut/m² sau aproximativ 35% din clearance-ul total la un interval de doză de 80 până la 600 mg/m². În consecință, etopozida se elimină atât pe cale renală, cât și non-renală, adică prin metabolizare și excreție biliară. Efectul bolii renale asupra clearance-ului etopozidei plasmatice nu este cunoscut la copii și adolescenți. La copii și adolescenți, concentrații crescute ale SGPT s-au asociat cu scăderea clearance-ului total al medicamentului. La copii și adolescenți, administrarea anterioară de cisplatină poate, de asemenea, să determine scăderea clearance-ului total al etopozidei. La copii și adolescenți are loc o relație inversă între nivelurile albuminei plasmatice și clearance-ul renal al etopozidei.

Sex

Deși au fost observate diferențe minore ai parametrilor farmacocinetici între sexe, acestea nu sunt considerate semnificative clinic.

Interacțiuni între medicamente

Într-un studiu privind efectele altor medicamente asupra legării in vitro a ¹⁴C etopozidei de proteinele serice umane, numai fenilbutazona, salicilatul de sodiu și aspirina au putut deplasa etopozida de pe proteinele plasmatice la concentrații care de obicei se obțin in vitro (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

S-au observat anemie, leucopenie și trombocitopenie la șobolan și șoarece, în timp ce la câine s-a manifestat o deteriorare ușoară și reversibilă a funcțiilor hepatică și renală. Dozele repetate (pe baza dozelor în mg/m²) asociate acestor observații la nivelul la care reacțiile adverse sunt neobservate în studiile preclinice au fost ≥ de aproximativ 0,05 ori comparativ cu cea mai mare doză clinică. Din punct de vedere istoric, speciile preclinice au fost mai sensibile la medicamentele citotoxice în comparație cu oamenii. S-au raportat atrofie testiculară, întreruperea spermatogenezei și întârzierea creșterii la șobolan și șoarece.

Mutagenitate

Etopozida este mutagenă în celulele mamiferelor.

Toxicitate reproductivă

În studiile la animale, etopozida a fost asociată cu embriotoxicitatea și teratogenicitatea aferente dozei.

Potențial carcinogen

Dat fiind mecanismul său de acțiune, etopozida trebuie considerată un posibil carcinogen la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric
Polisorbat 80
Etanol anhidru
Macrogol 300

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis, în ambalaj original: 3 ani
Pentru soluția diluată: 120 ore. Totuși, din considerente microbiologice, se recomandă pregătirea perfuziei în farmacia spitalului și administrarea în maxim 8 ore.

A fost demonstrat că soluția perfuzabilă este stabilă din punct de vedere fizico-chimic timp de până la 120 de ore la 25°C. Cu toate acestea, având în vedere considerente microbiologice, se recomandă ca perfuzia să fie preparată central în farmacia de spital și trebuie aruncată în decurs de 8 ore.
Etopozida sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă este stabilă timp de până la 72 de ore (3 zile) la 25 °C după perforarea dopului de cauciuc. Prin urmare, este adecvată pentru utilizarea în mai multe doze.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon (tip 8R) din sticlă incoloră, conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Cutie cu un flacon (tip 10R) din sticlă incoloră, conținând 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Cutie cu un flacon (tip 20R) din sticlă incoloră, conținând 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Cutie cu un flacon (tip 50ml) din sticlă incoloră, conținând 50 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Cutie cu un flacon (tip 8 ml) din sticlă incoloră, conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Cutie cu un flacon (tip 50R) din sticlă incoloră, conținând 50 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Trebuie respectate procedurile de manipulare și eliminare a medicamentelor antineoplazice.

Trebuie avută grijă ori de câte ori se manipulează medicamente citostatice. Luați întotdeauna măsuri pentru a preveni expunerea. În mod similar altor compuși potențial toxici, manipularea și prepararea etopozidă trebuie efectuate cu grijă. Se recomandă prepararea într-o încăpere specială prevăzută cu un curent de aer laminar vertical. În timpul administrării se vor purta mănuși.

Pot apărea reacții cutanate asociate expunerii accidentale la etopozidă. Dacă etopozida intră în contact cu pielea sau mucoasele, spălați imediat pielea cu apă și săpun și clătiți mucoasele cu apă.

Soluția etopozidă trebuie preparată în condiții aseptice.

Etopozida nu se va utiliza nediluat.

Medicamentele administrate pe cale parenterală trebuie examinate vizual pentru a verifica dacă există particule sau decolorare înainte de administrare. Dacă se observă orice decolorare sau particule, soluția reconstituită trebuie eliminată.

Etopozida este exclusiv de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache, Nr. 11-13
Corp C1, Parter, Biroul P30, Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11908/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.