

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Etopozida Kabi 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etopozidă 20 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține etopozidă 100 mg.

Fiecare flacon a 10 ml conține etopozidă 200 mg.

Fiecare flacon a 25 ml conține etopozidă 500 mg.

Fiecare flacon a 50 ml conține etopozidă 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare 1 ml conține alcool benzilic 30 mg.

Fiecare 1 ml conține etanol 241,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, de culoare galben deschis până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice****Cancer testicular**

Etopozida este indicată, în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul de primă linie, recurent sau refractar al cancerului testicular la adulți.

Cancer pulmonar cu celule mici

Etopozida este indicată, în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate, pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici.

Limfom Hodgkin

Etopozida este indicată, în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate, pentru tratamentul limfomului Hodgkin la adulți și la copii și adolescenți.

Limfom non-Hodgkin

Etopozida este indicată, în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate, pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin la adulți și la copii și adolescenți.

Leucemie mieloidă acută

Etopozida este indicată, în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate, pentru tratamentul

leucemiei mieloid acute la adulți și la copii și adolescenți.

Neoplazia trofoblastică gestațională

Etopozida este indicată, în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate, pentru tratamentul de primă și a doua linie al neoplaziei trofoblastice gestaționale cu risc crescut la adulți.

Cancer ovarian

Etopozida este indicată, în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate, pentru tratamentul cancerului ovarian non-epitelial la adulți.

Etopozida este indicată pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial rezistent la compuși ai platinei/refractor la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Adulți

Doza recomandată de etopozidă la pacienții adulți este de 50 până la 100 mg/m² și zi (echivalent cu etopozidă) din ziua 1 până în ziua 5 sau 100 până la 120 mg/m² în zilele 1, 3 și 5 la fiecare 3 până la 4 săptămâni în asociere cu alte medicamente indicate pentru tratamentul bolii respective. Doza trebuie modificată ținând cont de efectele mielosupresive ale altor medicamente administrate în asociere sau de efectele radioterapiei sau chimioterapiei administrate anterior (vezi pct. 4.4) care ar fi putut compromite rezerva medulară. Dozele ulterioare celei inițiale trebuie ajustate dacă numărul neutrofililor este mai mic de 500 celule/mm³ pentru mai mult de 5 zile. În plus, doza trebuie ajustată în cazul apariției febrei, infecțiilor sau când numărul trombocitelor este mai mic de 25000 celule/mm³, atunci când acestea nu sunt consecințe ale bolii. Dozele succesive trebuie ajustate dacă apare toxicitate de grad 3 sau 4 sau dacă clearance-ul renal al creatininei este mai mic de 50 ml/minut. Atunci când clearance-ul scăzut al creatininei este între 15 și 50 ml/minut, este recomandată reducerea dozei cu 25%.

Precauții la administrare: similar altor potențiali compuși toxici, soluția de etopozidă trebuie manipulată și preparată cu atenție. Pot apărea reacții cutanate asociate cu expunerea accidentală la etopozidă. Este recomandată folosirea mănușilor. Dacă soluția de etopozidă intră în contact cu tegumentele sau mucoasele, tegumentele trebuie spălate imediat cu săpun și apă, iar mucoasele trebuie spălate imediat cu apă din abundență (vezi pct. 6.6).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vârstă > 65 de ani), altfel decât pe baza funcției renale (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Limfom Hodgkin; limfom non-Hodgkin; leucemie mieloidă acută

Etopozida a fost folosită la copii și adolescenți în intervalul 75 până la 150 mg/m² și zi (echivalent cu etopozidă) timp de 2 până la 5 zile în asociere cu alte medicamente antineoplazice. Schema de tratament trebuie aleasă în funcție de protocoalele locale.

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

Siguranța și eficacitatea etopozidei administrată pacienților cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile momentan 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 mai mic de 15 ml/minut și care se află în curs de 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). Având în vedere că etopozida și metaboliții săi nu se pot dializa, aceasta poate fi administrată înainte și după efectuarea hemodializei (vezi pct. 4.9).

Mod de administrare

Etopozida este administrată prin perfuzare intravenoasă lentă (de obicei într-un interval de timp de 30 până la 60 de minute) (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind 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;
- Lactație (vezi pct. 4.6);
- Utilizarea concomitentă a vaccinului împotriva virusului febrei galbene sau a altor vaccinuri cu virusuri vii este contraindicată la pacienții cu imunosupresie (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu etopozidă trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În toate cazurile în care etopozida se ia în considerare pentru utilizarea în chimioterapie, medicul trebuie să evalueze necesitatea și utilitatea medicamentului în raport cu riscul de reacții adverse. Majoritatea acestor reacții adverse sunt reversibile în cazul în care sunt depistate timpuriu. Dacă apar reacții adverse severe, doza de medicament trebuie redusă sau oprită și trebuie instituite măsuri corective adecvate, potrivit discernământului clinic al medicului. Reluarea tratamentului cu etopozidă trebuie realizată cu grijă și după evaluarea adecvată a necesității medicamentului în viitor, precum și cu atenție sporită față de o eventuală recurență a toxicității.

Mielosupresie

Supresia medulară, care limitează doza, reprezintă toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu etopozidă. A fost raportată mielosupresie letală, ca urmare a administrării etopozidei. Pacienții tratați cu etopozidă trebuie monitorizați atent și frecvent pentru mielosupresie, atât în timpul cât și după încheierea tratamentului. La începutul tratamentului și înainte de fiecare doză ulterioară de etopozidă, trebuie măsurați următorii parametri hematologici: numărul trombocitelor, hemoglobina, numărul leucocitelor și formula leucocitară diferențiată. În cazul în care s-a efectuat radioterapie sau chimioterapie anterior tratamentului cu etopozidă, este necesar un interval de timp adecvat care să permită recuperarea măduvei. Etopozida nu trebuie administrată pacienților care au numărul neutrofilelor mai mic de 1500 celule/mm³ sau numărul trombocitelor mai mic de 100000 celule/mm³, cu excepția cazului în care acestea sunt cauzate de o boală malignă. Dozele ulterioare celei inițiale trebuie ajustate dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 500 celule/mm³, timp de mai mult de 5 zile

sau dacă se asociază cu febră sau infecție, dacă numărul trombocitelor este mai mic de 25000 celule/mm³, dacă apare orice alt tip de toxicitate de grad 3 sau 4 sau dacă clearance-ul renal este mai mic de 50 ml/minut.

Poate să apară mielosupresia severă având ca rezultat infecția sau hemoragia. Infecțiile bacteriene trebuie controlate înaintea inițierii tratamentului cu etopozidă.

Leucemie secundară

La pacienții care au fost tratați cu scheme chimioterapeutice care au inclus etopozidă, a fost semnalată apariția leucemiei acute, cu sau fără sindrom mielodisplazic. Nu se cunoaște nici riscul cumulativ, nici factorii care predispun la apariția leucemiei secundare. A fost sugerat atât rolul schemei de administrare, cât și al dozelor cumulative de etopozidă, însă acesta nu a fost definit în mod clar.

La unii dintre pacienții cu leucemie secundară cărora li s-au administrat epipodofilotoxine, s-a observat o anomalie cromozomială 11q23. Această anomalie a fost semnalată și la pacienții care au dezvoltat leucemie secundară după ce au fost tratați cu scheme chimioterapeutice fără epipodofilotoxine și la pacienții cu leucemie *de novo*. O altă caracteristică asociată leucemiei secundare în cazul pacienților tratați cu epipodofilotoxine pare a fi o scurtă perioadă de latență, valoarea mediană a timpului până la debutul leucemiei fiind, în medie, de aproximativ 32 de luni.

Hipersensibilitate

Medicii trebuie să fie conștienți de posibilitatea apariției unei reacții anafilactice din cauza etopozidei, care se manifestă prin frisoane, pirexie, tahicardie, bronhospasm, dispnee și hipotensiune arterială, care pot fi letale. Tratamentul este simptomatic. Administrarea etopozidei trebuie întreruptă imediat și trebuie administrate medicamente vasopresoare, corticosteroizi, antihistaminice sau medicamente pentru creșterea volumului plasmatic, conform recomandărilor medicului. S-a observat un risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate asociate perfuziei atunci când au fost utilizate filtre în linie în timpul administrării de etopozidă. Nu trebuie utilizate filtre în linie.

Hipotensiune arterială

Întrucât hipotensiunea arterială a fost raportată ca o posibilă reacție adversă la administrarea intravenoasă rapidă, soluția perfuzabilă de etopozidă trebuie administrată numai prin perfuzare intravenoasă lentă (de obicei, într-un interval de timp de 30 până la 60 de minute).

Reacții la nivelul locului de injectare

În timpul administrării etopozidei pot apărea reacții la nivelul locului de injectare. Având în vedere posibilitatea de extravazare, se recomandă supravegherea atentă a locului de injectare pentru identificarea eventualelor infiltrații în timpul administrării.

Concentrație scăzută de albumină serică

Concentrația scăzută de albumină serică este asociată expunerii crescute la etopozidă. Prin urmare, pacienții cu concentrații scăzute de albumină serică pot prezenta un risc de toxicitate asociată cu etopozida.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl = 15 până la 50 ml/minut) sau severă (CrCl < 15 ml/minut), care participă la ședințe de hemodializă, etopozida trebuie administrată în doză redusă (vezi pct. 4.2).

Parametrii hematologici trebuie mășurați, iar dozele din ciclurile următoare trebuie ajustate în funcție de toxicitatea hematologică și efectul clinic, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, funcția hepatică trebuie monitorizată cu regularitate, din cauza riscului de acumulare.

Sindrom de liză tumorală

A fost semnalat sindromul de liză tumorală (uneori letal), ca urmare a utilizării etopozidei în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a detecta din timp semne ale sindromului de liză tumorală, mai ales la pacienții cu factori de risc de genul tumorilor masive sensibile la tratament și insuficiență renală. Trebuie luate în considerare măsuri de precauție adecvate pentru pacienții care prezintă riscul de a dezvolta această complicație a tratamentului.

Potențial mutagen

Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, este necesar ca atât pacienții de sex masculin, cât și cei de sex feminin să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 6 luni după încheierea tratamentului. Sunt recomandate consultațiile genetice, dacă pacientul dorește să aibă copii după încheierea tratamentului. Întrucât etopozida poate scădea fertilitatea masculină, trebuie luată în considerare conservarea spermei, pentru scopul ulterior al paternității (vezi pct. 4.6).

Excipient(ți) de care medicul trebuie să țină cont:

Etanol

Acest medicament conține 241,4 mg de alcool (etanol) per 1 ml, echivalent cu 24,14% m/v. Cantitatea per o doză de 10,38 ml din acest medicament este echivalentă cu 62,64 ml bere sau 25,06 ml vin.

Are efecte nocive asupra persoanelor care suferă de alcoolism.

A se lua în considerare la gravide sau la femeile care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de 1 oră, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

Alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic 30 mg per 1 ml. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice.

Volumele mari trebuie folosite cu grijă și numai dacă este necesar, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Administrarea intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave și deces la nou-născuți (sindromul gasping). Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic care poate induce toxicitatea.

Polisorbat 80

Etopozida Kabi 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține polisorbat 80. La nou-născuții prematuri, un sindrom potențial letal de insuficiență hepatică și renală, deteriorare pulmonară, trombocitopenie și ascită a fost corelat cu administrarea unui medicament injectabil cu vitamina E care conține polisorbat 80.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin, de exemplu, propilenglicol sau etanol poate duce la acumularea de etanol și poate duce la apariția reacțiilor adverse, în special la copiii mici cu metabolizare redusă sau imatură.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii etopozidei

Doze mari de ciclosporină, având ca rezultat valori ale concentrației plasmatice mai mari de 2000 ng/ml, administrate în asociere cu etopozidă pe cale orală, au determinat o creștere a expunerii la etopozidă (ASC) cu 80% și o scădere a clearance-ului total al etopozidei cu 38%, comparativ cu administrarea etopozidei în monoterapie.

Tratamentul concomitent cu cisplatină este asociat cu scăderea clearance-ului total al etopozidei.

Tratamentul concomitent cu fenitoină este asociat cu creșterea clearance-ului etopozidei și scăderea eficacității acesteia, iar alt tratament cu medicamente antiepileptice inductoare enzimatică poate fi asociat cu un clearance crescut al etopozidei și reducerea eficacității.

Se recomandă prudență atunci când etopozida se administrează împreună cu medicamente care reduc eficacitatea etopozidei.

Legarea de proteinele plasmatice *in vitro* este de 97%. Fenilbutazona, salicilatul de sodiu și acidul acetilsalicilic pot deplasa etopozida de pe situsurile de legare ale proteinelor plasmatice.

Efectele etopozidei asupra farmacocineticii altor medicamente

Administrarea concomitentă a medicamentelor antiepileptice împreună cu etopozida poate duce la un control scăzut al convulsiilor din cauza interacțiunilor farmacocinetice dintre medicamente.

Administrarea concomitentă a warfarinei cu etopozida poate provoca creșterea raportului internațional normalizat (INR). Se recomandă monitorizarea atentă a INR.

Interacțiuni farmacodinamice

Există un risc crescut de boală vaccinală sistemică letală, corelat cu utilizarea vaccinului împotriva virusului febrei galbene. Vaccinurile cu virusuri vii sunt contraindicate la pacienții cu imunosupresie (vezi pct. 4.3).

Este de așteptat ca utilizarea în prealabil sau concomitentă a altor medicamente cu acțiune mielosupresivă similară cu cea a etopozidei, să aibă efecte aditive sau sinergice (vezi pct. 4.4).

În cadrul experimentelor preclinice, a fost raportată rezistența încrucișată între antraciline și etopozidă.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente pentru a evita o eventuală sarcină în timpul tratamentului cu etopozidă. S-a demonstrat că etopozida are efecte teratogene la șoarece și șobolan (vezi pct. 5.3). Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, este necesar ca atât pacienții de sex masculin, cât și cei de sex feminin să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 6 luni după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.4). Sunt recomandate consultațiile genetice dacă pacientul dorește să aibă copii după încheierea tratamentului.

Sarcina

Datele privind utilizarea de etopozidă 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 dăuna fătului, atunci când este administrată femeilor gravide. Etopozida nu trebuie utilizată în

timpul sarcinii, decât în situația în care starea de sănătate a femeii necesită tratament cu etopozidă. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 6 luni după încheierea acestuia. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, ea trebuie să fie informată cu privire la eventualul pericol pentru făt.

Alăptarea

Etopozida este excretată în laptele uman. 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).

Există probabilitatea ca alcoolul benzilic să fie excretat în laptele matern și poate fi absorbit pe cale orală de către sugar.

Fertilitatea

Întrucât etopozida poate scădea fertilitatea masculină, trebuie luată în considerare conservarea spermei, pentru scopul ulterior al paternității.

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

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Etopozida poate provoca reacții adverse care afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje precum oboseală, somnolență, greață, varsături, cecitate corticală, reacții de hipersensibilitate cu hipotensiune arterială. Pacienții care prezintă astfel de reacții adverse trebuie sfătuiți să evite să conducă sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Supresia măduvei osoase care limitează doza este cea mai importantă toxicitate asociată cu tratamentul cu etopozidă. În studiile clinice în care etopozida a fost administrată în monoterapie la o doză totală $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, cele mai frecvente reacții adverse indiferent de 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).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	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	mielosupresie**, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie, anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Frecvente	reacții de tip anafilactic***
	Cu frecvență necunoscută	angiodem, 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	crize convulsive****, nevrită optică, cecitate corticală tranzitorie, neurotoxicități (de exemplu, somnolență, oboseală)
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	infarct miocardic, aritmie
<i>Tulburări vasculare</i>	Frecvente	hipotensiune arterială sistolică tranzitorie după administrarea intravenoasă rapidă, hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	hemoragie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Rare	fibroză pulmonară, pneumonită interstițială
	Cu frecvență necunoscută	bronhospasm
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Foarte frecvente	durere abdominală, constipație, greață și vărsături, anorexie
	Frecvente	mucozită (inclusiv stomatită și esofagită), diaree
	Rare	disfagie, disgeuzie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Foarte frecvente	hepatotoxicitate, valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale aspartataminotransferazei, valori crescute ale bilirubinei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Foarte frecvente	alopecie, pigmentare
	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
	Rare	sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită de iradiere
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	Cu frecvență necunoscută	infertilitate
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	astenie, stare generală de rău
	Frecvente	extravazare*****, flebită
	Rare	pirexie
* Inclusiv infecții oportuniste cum este pneumonia cu <i>Pneumocystis jirovecii</i>. **A fost raportată mielosupresie cu evoluție letală. ***Reacțiile de tip anafilactic pot fi letale. ****Crizele convulsive sunt asociate ocazional cu reacții alergice. *****Complicațiile raportate după punerea pe piață în legătură cu extravazarea includ toxicitate locală a țesuturilor moi, umflare, durere, celulită și necroză, inclusiv necroză a tegumentelor.		

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 consecințe letale a fost raportată după administrarea de etopozidă. Cel mai adesea, mielosupresia limitează doza. În mod normal, refacerea măduvei osoase este completă în a 20-a zi și nu a fost raportată toxicitate cumulativă. Concentrațiile granulocitelor și trombocitelor ating valori minime după aproximativ 10-14 zile după administrarea etopozidei, în funcție de calea de administrare și schema de tratament. Există o tendință de atingere a valorilor minime mai rapid în cazul administrării intravenoase, comparativ cu administrarea pe cale orală. Leucopenia și leucopenia severă (mai puțin de 1000 celule/mm³) au fost observate la 91% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați cu etopozidă. Trombocitopenia și trombocitopenia severă (mai puțin de 50000 trombocite/mm³) au fost observate la 23% și, respectiv, 9% dintre pacienții tratați cu etopozidă. Raportările de febră și infecții au fost, de asemenea, foarte frecvente la pacienții cu neutropenie tratați cu etopozidă. Au fost

raportate hemoragii.

Toxicitate gastro-intestinală

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

Alopecie

Alopecia reversibilă, care progresează uneori până la calviție totală, a fost observată la până la 44% dintre pacienții tratați cu etopozidă.

Hipotensiune arterială

La pacienții care urmează tratament cu etopozidă a fost raportată hipotensiune arterială tranzitorie, ca urmare a administrării intravenoase rapide și care nu a fost asociată cu toxicitate cardiacă sau cu modificări ale electrocardiogramei. Hipotensiunea arterială se remite, de obicei, după oprirea perfuziei cu etopozidă și/sau după instituirea unui alt tip de tratament de susținere. La reluarea perfuziei se recomandă o viteză de administrare mai mică.

Nu a fost semnalată hipotensiune arterială întârziată.

Hipertensiune arterială

În cadrul studiilor clinice în care s-a administrat etopozidă, au fost raportate episoade de hipertensiune arterială. Dacă apare hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere clinic la pacienții tratați cu etopozidă, trebuie instituit un tratament adecvat de susținere.

Hipersensibilitate

Reacțiile anafilactice au fost semnalate în timpul sau imediat după administrarea intravenoasă a etopozidei. Nu este clar rolul pe care îl are concentrația sau viteza de perfuzare în apariția reacțiilor anafilactice. Tensiunea arterială revine la normal, de obicei, în decursul a câteva ore după oprirea perfuziei. Reacțiile anafilactice pot apărea la administrarea dozei inițiale de etopozidă.

Reacțiile anafilactice, care se manifestă prin frisoane, tahicardie, bronhospasm, dispnee, diaforeză, pirexie, prurit, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială, sîcînopă, greață și vărsături, au fost raportate cu o incidență de 3% la pacienții tratați cu etopozidă. Eritemul facial a fost raportat la 2% din pacienți, erupții cutanate tranzitorii la 3%. În general, aceste reacții au răspuns prompt la încetarea perfuziei și administrarea de medicamente vasopresoare, corticosteroizi, antihistaminice sau medicamente pentru creșterea volumului plasmatic, după nevoie.

Au fost raportate reacții acute letale, cu bronhospasm, asociate cu administrarea etopozidei. A fost raportată apnee cu reluarea spontană a respirației după încetarea perfuziei.

Complicații metabolice

A fost semnalat sindromul de liză tumorală (uneori letal) ca urmare a utilizării etopozidei în asociere cu alte medicamente chimioterapice (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca profilul de siguranță pentru copii și adolescenți să fie asemănător cu cel pentru adulți.

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 la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Mucozita și mielotoxicitatea severă au apărut după administrarea intravenoasă, pe o perioadă de trei zile, a unor doze totale de etopozidă de 2,4 g/m² până la 3,5 g/m². Au fost raportate acidoză metabolică și cazuri de toxicitate hepatică gravă la pacienții cărora li s-au administrat intravenos doze de etopozidă mai mari decât cele recomandate. Sunt de așteptat toxicități similare și în cazul formelor farmaceutice orale. Nu există un antidot specific. Prin urmare, se va asigura 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: medicamente citostatice, alcaloizi din plante și alte produse naturale; derivați de podofilotoxină, codul ATC: L01CB01.

Mecanism de acțiune

Efectul principal al etopozidei pare să se exercite în perioada tardivă a fazei S și în cea inițială a fazei G₂ a ciclului celular în celulele mamiferelor. Două răspunsuri dependente de doză pot fi observate: 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 ruperea celor două catene interacționând cu ADN-topoizomeraza II sau prin formarea de radicali liberi. S-a demonstrat că etopozida întrerupe metafaza în fibroblaștii de pui de găină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

Volumele medii de distribuție la starea de echilibru variază între 18 și 29 de litri. În LCR, etopozida indică o pătrundere 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 pacienți cu cancer și la voluntari sănătoși (vezi pct. 4.4). Frația 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 CYP450 3A4, rezultând catecolul corespunzător.

Eliminare

În cazul administrării intravenoase, eliminarea etopozidei se descrie cel mai bine drept un proces bifazic, cu un timp de înjumătățire al distribuției 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/min 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 a etopozidei marcate cu ¹⁴C (100 – 124 mg/m²), recuperarea medie a radioactivității în urină a fost 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, ariile de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și valorile maxime ale concentrației plasmatice (C_{max}) cresc liniar în raport 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).

Insuficiență hepatică

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

Pacienți vârstnici

Deși au fost observate diferențe minore ale parametrilor 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, sub formă de etopozidă. Clearance-ul renal mediu al etopozidei este cuprins între 7 și 10 ml/min/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 ALT s-au asociat cu scăderea clearance-ului total al medicamentului. La copii și adolescenți, administrarea anterioară a cisplatinei 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 ale 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 etopozidei marcate cu ¹⁴C 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 vivo* (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 $\geq$ 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 reproductive

În studiile efectuate la animale, etopozida a fost asociată cu embriotoxicitatea și teratogenitatea 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

Macrogol 300
Polisorbat 80 (E433)
Alcool benzilic (E1519)
Etanol
Acid citric anhidru (E330)

6.2 Incompatibilități

S-a raportat spargerea dispozitivelor din plastic confecționate din polimeri acrilici sau ABS, atunci când acestea sunt utilizate cu etopozidă nediluată. Acest efect nu a fost raportat în cazul etopozidei, după ce concentratul pentru soluție perfuzabilă este diluat conform instrucțiunilor.

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul înainte de deschidere

2 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării, a soluției diluate până la o concentrație de 0,2 mg/ml sau 0,4 mg/ml, a fost demonstrată pentru până la 24 ore, la 15°C-25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 12 ore la 15°C-25°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra medicamentul diluat la frigider (2°C-8°C), deoarece poate precipita. Soluțiile care prezintă orice semn de precipitare nu trebuie utilizate.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane turnate, din sticlă incoloră tip I, cu capacitatea de 5 ml, 10 ml, 30 ml și 50 ml, închise cu dopuri din cauciuc bromobutil de 20 mm și sigilate cu capse detașabile din aluminiu de 20 mm (culoare verde, albastră, roșie și, respectiv, galbenă).

Mărimi de ambalaj: Etopozida este disponibilă în ambalaje care conțin 1 flacon a 5 ml, 10 ml, 25 ml sau 50 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Etopozida trebuie diluată imediat înainte de a fi utilizată cu glucoză 50 mg/ml (5%) soluție apoasă sau cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%, pentru a atinge o concentrație finală cuprinsă între 0,2 mg/ml și 0,4 mg/ml. La concentrații mai mari etopozida poate precipita.

Soluțiile care prezintă orice semn de precipitare nu trebuie utilizate. Etopozida **NU TREBUIE ADMINISTRATĂ PRIN INJECTARE INTRAVENOASĂ RAPIDĂ**.

Pentru eliminarea deșeurilor și pentru informații privind siguranța, trebuie urmate ghidurile privind manipularea în condiții de siguranță a medicamentelor antineoplazice. Trebuie evitat orice contact cu soluția. În timpul pregătirii și reconstituirii, trebuie utilizată o tehnică de lucru strict aseptică; măsurile de protecție trebuie să includă utilizarea mănușilor, măștii, ochelarilor de protecție și a echipamentului de protecție. Se recomandă utilizarea unei nișe cu flux de aer laminar vertical (LAF).

În timpul administrării trebuie purtate mănuși. Femeile gravide din rândul personalului medical nu trebuie să manipuleze medicamente citotoxice. Procedurile de eliminare a deșeurilor trebuie să aibă în vedere natura citotoxică a acestui medicament.

Dacă etopozida intră în contact cu tegumentele, mucoasele sau ochii, acestea trebuie spălate imediat cu apă din abundență. Pentru curățarea tegumentelor, se poate folosi săpunul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12301/2019/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024