

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etoposid Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține etopozidă 20 mg.

Fiecare flacon de 5 ml conține etopozidă 100 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține etopozidă 200 mg.

Fiecare flacon de 12,5 ml conține etopozidă 250 mg.

Fiecare flacon de 20 ml conține etopozidă 400 mg.

Fiecare flacon de 25 ml conține etopozidă 500 mg.

Fiecare flacon de 50 ml conține etopozidă 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Alcool benzilic: 30 mg/ml

Etanol anhidru: 240,64 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Medicamentul este o soluție limpede, incoloră până la galben pal, practic lipsită de particule.

pH: 3,0-4,0

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **Cancer testicular**

Etoposid Accord este indicat în asociere cu alți agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul de primă linie al cancerului testicular recurent sau refractar, la adulți.

##### **Cancer pulmonar cu celule mici**

Etoposid Accord este indicat în asociere cu alți agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici, la adulți.

##### **Limfom Hodgkin**

Etoposid Accord este indicat în asociere cu alți agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul limfomului Hodgkin, la pacienții adulți, adolescenți și copii.

##### **Limfom non-Hodgkin**

Etoposid Accord este indicat în asociere cu alți agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin la pacienții adulți, adolescenți și copii.

#### **Leucemie mieloidă acută**

Etoposid Accord este indicat în asociere cu alți agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul leucemiei mieloide acute, la pacienții adulți, adolescenți și copii.

#### **Neoplazie trofoblastică gestațională**

Etoposid Accord este indicat pentru terapia de primă linie și cea de-a doua linie în asociere cu alți agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul neoplaziei trofoblastice gestaționale cu risc crescut, la adulți.

#### **Cancer ovarian**

Etoposid Accord este indicat în asociere cu alți agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul cancerului ovarian non-epitelial, la adulți. Etoposid Accord este indicat pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial rezistent la terapia cu platină/refractor, la adulți.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Etoposid Accord trebuie administrat și monitorizat numai sub supravegherea unui medic calificat, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice (vezi pct. 4.4).

#### *Adulți*

Doza de etopozidă recomandată la pacienții adulți este de 50-100 mg/m<sup>2</sup>/zi în zilele 1 până la 5 sau 100 mg până la 120 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 3 și 5, la interval de 3 până la 4 săptămâni, în asociere cu alte medicamente indicate în boala care urmează să fie tratată. Doza trebuie modificată pentru a ține seama de efectele mielosupresoare ale altor medicamente administrate în asociere sau de efectele radioterapiei sau chimioterapiei anterioare (vezi pct. 4.4), care ar putea compromite rezervele de măduvă osoasă. Dozele utilizate după administrarea dozei inițiale trebuie ajustate dacă numărul de neutrofile este mai mic de 500 celule/mm<sup>3</sup> pentru mai mult de 5 zile. În plus, doza trebuie ajustată în caz de febră, infecții sau la un număr de trombocite sub 25000 celule/mm<sup>3</sup>, care nu este cauzat de boală. Următoarele doze trebuie ajustate în cazul apariției toxicității de gradul 3 sau 4 sau dacă clearance-ul creatininei renale este sub 50 ml/min. La un clearance al creatininei scăzut, cu valori de la 15 la 50 ml/min, se recomandă o reducere a dozei cu 25%.

#### Precauții pentru administrare:

La fel ca în cazul altor medicamente cu potențial toxic, se recomandă precauție în manipularea și prepararea etopozidei. Este posibil să apară reacții cutanate asociate cu expunerea accidentală la etopozidă. Se recomandă purtarea mănușilor. Dacă Etoposid Accord intră în contact cu pielea sau mucoasele, se spală imediat pielea și mucoasele cu apă și săpun din abundență și se clătesc mucoasele cu apă (vezi pct. 6.6).

#### Copii și adolescenți:

Acest medicament conține alcool benzilic. Pentru atenționări și precauții de luat în considerare înainte de a iniția ciclul de tratament (vezi pct. 4.4).

#### Limfom Hodgkin; limfom non-Hodgkin; leucemie mieloidă acută

La copii și adolescenți, Etoposid Accord a fost utilizat în intervalul de doze de la 75 până la 150 mg/m<sup>2</sup>/zi timp de 2 până la 5 zile în asociere cu alți agenți antineoplazici. Regimul de tratament trebuie ales în conformitate cu standardul local de terapie.

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

Siguranța și eficacitatea etopozidei la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.2, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

#### *Pacienți vârstnici*

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

### ***Insuficiență renală***

La pacienții cu insuficiență renală, trebuie avută în vedere modificarea dozei inițiale în funcție de clearance-ul creatininei.

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

La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 15 ml/min și la cei care efectuează ședințe de dializă, este posibil să fie necesară o reducere suplimentară a dozei, deoarece clearance-ul etopozidei este redus în continuare la acești pacienți (vezi pct. 4.4). Schemele terapeutice ulterioare în caz de insuficiență renală moderată și severă trebuie să se bazeze pe toleranța pacientului și pe efectul clinic (vezi pct. 4.4). Întrucât etopozida și metaboliții săi nu sunt dializabili, aceasta poate fi administrată înainte și după hemodializă (vezi pct. 4.9).

### Mod de administrare

Etopozida este administrată prin perfuzie intravenoasă lentă (de obicei în decurs 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

Alăptare (vezi pct. 4.6)

Utilizarea concomitentă a vaccinului împotriva 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**

Etopozida trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic calificat, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În toate cazurile în care utilizarea etopozidei este luată în considerare pentru chimioterapie, medicul trebuie să evalueze necesitatea și utilitatea medicamentului comparativ cu riscul de reacții adverse. Majoritatea acestor reacții adverse sunt reversibile dacă sunt detectate devreme. Dacă apar reacții severe, trebuie redusă doza de medicament sau tratamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri corective adecvate, conform raționamentului clinic al medicului. Reinstituirea tratamentului cu etopozidă trebuie efectuată cu prudență și cu luarea în considerare a nevoii suplimentare de medicament și o atenție deosebită pentru posibila reapariție a toxicității.

### *Mielosupresie*

Supresia măduvei osoase care impune limitarea dozei este cea mai semnificativă toxicitate asociată cu tratamentul cu etopozidă. A fost raportată mielosupresie letală după administrarea etopozidei. Pacienții cărora li se administrează etopozidă trebuie monitorizați cu atenție și frecvent pentru mielosupresie atât în timpul cât și după tratament. Următorii parametri hematologici trebuie măsurați la începutul tratamentului și înainte de fiecare doză ulterioară de etopozidă: numărul de trombocite, hemoglobina, numărul de celule albe din sânge și numărul diferențiat de leucocite. Dacă a fost administrată radioterapie sau chimioterapie înainte de începerea tratamentului cu etopozidă, trebuie să se asigure un interval adecvat, pentru a permite recuperarea măduvei osoase. Etopozida nu trebuie administrată pacienților cu un număr de neutrofile mai mic de 1500 celule/mm<sup>3</sup> sau cu număr de trombocite mai mic de 100000 celule/mm<sup>3</sup>, cu excepția cazului în care sunt cauzate de afecțiuni maligne. Dozele utilizate după administrarea dozei inițiale trebuie ajustate dacă numărul de neutrofile este mai mic de

500 celule/mm<sup>3</sup> pentru mai mult de 5 zile sau este asociat cu febră sau infecție, dacă numărul trombocitelor este mai mic de 25000 celule/mm<sup>3</sup>, dacă apare o toxicitate de gradul 3 sau 4 sau dacă clearance-ul renal este mai mic de 50 ml/min. Poate apărea o mielosupresie severă, cu infecție sau hemoragie rezultante. Infecțiile bacteriene trebuie să fie controlate înainte de tratamentul cu etopozidă.

#### *Leucemie secundară*

Apariția leucemiei acute, precedate sau nu de sindrom mielodisplazic a fost descrisă la pacienții tratați cu regimuri chimioterapice care conțineau etopozidă.

Nu se cunosc nici riscul cumulativ, nici factorii predispozanți asociați cu apariția leucemiei secundare. Au fost sugerate atât rolul schemelor de administrare, cât și al dozelor cumulative de etopozidă, însă nu au fost clar definite.

O anomalie a cromozomului 11q23 a fost observată în unele cazuri de leucemie secundară la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine. Această anomalie a fost constatată și la pacienții care au dezvoltat leucemie secundară după administrarea unor scheme terapeutice care nu includeau epipodofilotoxine, precum și în cazul leucemiei apărută *de novo*. Altă caracteristică asociată cu leucemia secundară la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine pare a fi o scurtă perioadă de latență, cu o medie a mediane timpului până la dezvoltarea leucemiei de aproximativ 32 de luni.

#### *Hipersensibilitate*

Medicii trebuie să fie conștienți de posibila apariție a unei reacții anafilactice la etopozidă, manifestată prin frisoane, pirexie, tahicardie, bronhospasm, dispnee și hipotensiune arterială, care poate fi letală. Tratamentul este simptomatic. Terapia cu etopozidă trebuie întreruptă imediat, urmată de administrarea de substanțe vasopresoare, corticosteroizi, antihistaminice sau expandante volemeice, conform deciziei medicului.

#### *Hipotensiune arterială*

Etopozida trebuie administrată numai prin perfuzie intravenoasă lentă (de obicei în decurs de 30 până la 60 de minute), deoarece hipotensiunea arterială a fost raportată ca o posibilă reacție adversă în cazul injecției intravenoase rapide.

#### *Reacție la locul de injecție*

Reacțiile la nivelul locului de injecție pot să apară în timpul administrării etopozidei. Având în vedere posibilitatea extravazării, se recomandă monitorizarea atentă a locului de perfuzie, pentru depistarea posibilei infiltrații în timpul administrării medicamentului.

#### *Albumină serică scăzută*

Albumina serică scăzută este asociată cu expunerea crescută la etopozidă. De aceea, pacienții cu albumină serică scăzută pot prezenta un risc crescut de toxicitate asociată cu etopozida.

#### *Disfuncție renală*

La pacienții cu insuficiență renală moderată ( $Cl_{Cr} = 15$  până la 50 ml/min) sau cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 15$  ml/min), etopozida trebuie administrată la o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Este necesară măsurarea parametrilor hematologici și ajustarea dozelor în ciclurile ulterioare pe baza toxicității hematologice și a efectului clinic la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă.

#### *Insuficiență renală acută*

Mai ales la copii, a fost raportată insuficiență renală acută reversibilă atunci când au fost utilizate doze mari (2220 mg/m<sup>2</sup> sau 60 mg/kg) de Etoposid Accord și iradiere corporală totală pentru transplantul de celule stem hematopoietice. Funcția renală trebuie evaluată înainte și după administrarea de Etoposid Accord până la recuperarea completă a funcției renale (vezi pct. 4.8).

#### *Disfuncție hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizată în mod regulat funcția hepatică, din cauza riscului de acumulare.

#### *Sindromul de liză tumorală*

Sindromul de liză tumorală (uneori letal) a fost raportat după administrarea de etopozidă în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Este necesară o monitorizare atentă a pacienților, pentru a detecta semnele precoce ale sindromului de liză tumorală, în special la pacienții cu factori de risc cum ar fi tumorile tratabile voluminoase și insuficiență renală. Trebuie luate în considerare și măsuri preventive adecvate la pacienții cu risc de această complicație a terapiei.

#### *Potențialul mutagen*

Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, este necesară o contracepție eficientă atât pentru pacienții de sex masculin cât și pentru cei de sex feminin în timpul tratamentului și până la 6 luni după terminarea tratamentului. Consultația genetică este recomandată dacă pacientul dorește să aibă copii după terminarea tratamentului, deoarece etopozida poate scădea fertilitatea masculină, conservarea spermatozoizilor poate fi luată în considerare, în scopul concepției ulterioare (vezi pct. 4.6).

#### **Excipient(ii) de care medicul trebuie să țină cont:**

##### Etanol

Etoposid Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține alcool etilic (etanol) 30,5%, corespunzând la 240,64 mg de etanol per ml de concentrat, adică până la 1,2 mg de etanol per flacon de 5 ml, echivalentul a 30 ml de bere sau 12,55 ml de vin și până la 3 mg de etanol per flacon de 12,5 ml, echivalentul a 75 ml de bere sau 31,4 ml de vin.

Există riscuri pentru sănătate în cazul pacienților cu probleme hepatice, alcoolism, epilepsie, boli cerebrale organice, în cazul femeilor gravide, al femeilor care alăptează și al copiilor, printre alții. Este posibil ca efectul altor medicamente să fie redus sau potențat.

##### Alcool benzilic

Etoposid Accord conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice. Alcoolul benzilic a fost asociat cu un risc de reacții adverse severe, incluzând probleme respiratorii (numite “sindrom gasping”) la copiii mici.

A nu se administra la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).

A nu se utiliza pe o perioadă mai mare de o săptămână la copiii mici (cu vârsta până la 3 ani).

Trebuie luate măsuri de precauție la gravide sau femei care alăptează sau la pacienții cu boli hepatice sau renale. Acest lucru este necesar deoarece cantitățile mari de alcool benzilic se pot acumula în organism și pot cauza reacții adverse (numite “acidoză metabolică”)

##### Polisorbat 80

Etoposid Accord conține polisorbat 80. La nou-născuți, un sindrom care pune în pericol viața, manifestat prin insuficiență hepatică, coleastăză, insuficiență renală, afectare a funcției pulmonare, trombocitopenie și ascită a fost asociat cu un produs injectabil cu vitamina E care conținea polisorbat 80.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii etopozidei*

Doză mare de ciclosporină, care duce la concentrații plasmatice peste 2000 ng/ml, administrată pe cale orală concomitent cu etopozidă a determinat creșterea cu 80% a expunerii la etopozidă (ASC), cu o scădere de 38% a clearance-ului total al etopozidei, în comparație cu etopozida administrată în monoterapie.

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

Tratamentul concomitent cu fenitoină sau fenobarbital este asociat cu creșterea clearance-ului etopozidei și reducerea eficacității acesteia. De asemenea, alte tratamente antiepileptice care au efect inductor enzimatic pot fi asociate cu clearance crescut al etopozidei și cu eficacitate redusă a acesteia.

*In vitro*, legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție de 97%. Fenilbutazona, salicilatul de sodiu și acidul acetilsalicilic pot deplasa etopozida de pe proteinele plasmatică.

#### *Efectul etopozidei asupra farmacocineticii altor medicamente*

Administrarea concomitentă a medicamentelor antiepileptice și a Etoposid Accord poate duce la scăderea controlului convulsiilor din cauza interacțiunilor farmacocinetice dintre medicamente.

Administrarea concomitentă de warfarină și etopozidă poate determina creșterea raportului internațional normalizat (INR). Se recomandă monitorizarea atentă a INR.

#### *Interacțiuni farmacodinamice*

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

Utilizarea anterioară sau concomitentă a altor medicamente cu acțiune mielosupresoare similară cu a etopozidei poate determina efecte aditive sau sinergice (vezi pct. 4.4). Rezistența încrucișată între antraciline și etopozidă a fost raportată în studiile preclinice.

#### Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu etopozidă. Etopozida s-a dovedit a fi teratogenă la șoareci și șobolani (vezi pct. 5.3). Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, este necesar un contraceptiv eficient atât pentru pacienții de sex masculin cât și pentru cei de sex feminin în timpul tratamentului și până la 6 luni după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.4). Consultația genetică este recomandată dacă pacientul dorește să aibă copii după terminarea tratamentului.

#### Sarcina

Nu există date sau informațiile privind utilizarea etopozidei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În general, etopozida poate avea efect nociv asupra fătului atunci când este administrată la gravide. Etoposid Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu etopozid. Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se recomande evitarea sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la 6 luni după tratament. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce se află sub tratament, pacienta trebuie să fie informată cu privire la potențialul pericol asupra fătului.

#### Alăptarea

Etopozida este excretată în laptele matern. Există potențial de reacții adverse grave provocate de etopozidă la sugari. Trebuie luată o decizie asupra întreruperii alăptării sau a tratamentului cu Etoposid Accord, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapeutic pentru femeie (vezi pct. 4.3).

Probabil că alcoolul benzilic este excretat în laptele matern și poate fi absorbit pe cale orală de sugar.

#### Fertilitate

Deoarece etopozida poate reduce fertilitatea masculină, bărbații pot avea în vedere conservarea spermei în vederea procreării ulterioare.

### **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 cauza reacții adverse care afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, precum oboseală, somnolență, greață, vărsături, cecitate corticală, reacții de hipersensibilitate cu hipotensiune arterială. Pacienții care prezintă astfel de reacții adverse trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Supresia măduvei osoase care impune limitarea dozei este cea mai semnificativă toxicitate asociată cu tratamentul cu etopozidă. În studiile clinice în care etopozida a fost administrată ca singur medicament la o doză totală  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , cele mai frecvente reacții adverse 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%).

##### Sumarul tabelar al reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate din studiile clinice cu etopozidă și experiența după punerea pe piață. Aceste reacții adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, care este definită de următoarele categorii:

- foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )
- mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )
- rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )
- cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția 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 anafilactice**
	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	cecitate corticală temporară, neurotoxicități (de exemplu, somnolență, oboseală), nevrită optică, convulsii***
<i>Tulburări cardiace</i>	frecvente	aritmie, infarct miocardic
<i>Tulburări vasculare</i>	frecvente	hipertensiune arterială, hipotensiune arterială sistolică temporară în urma administrării intravenoase rapide
	mai puțin frecvente	haemoragie
<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	diaree, mucozită (inclusiv stomatită și esofagită)
	rare	disgeuzie, disfagie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	foarte frecvente	creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale aspartat amino transferazei, creștere a bilirubinemiei, hepatotoxicitate
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	foarte frecvente	alopecie, pigmentare
	frecvente	prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
	rare	Reactivare a dermatitei de iradiere, sindrom Stevens-Johnsons, necroliză epidermică toxică
<i>Tulburări renale și urinare</i>	cu frecvență necunoscută	insuficiență renală acută
<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
<p>* A fost raportată mielosupresie cu rezultat letal  ** Reacțiile anafilactice pot fi letale  *** Convulsia este ocazional asociată cu reacții alergice.  **** Complicațiile raportate după punerea pe piață referitoare la extravazare au inclus toxicitate locală la nivelul țesuturilor moi, tumefiere, durere, celulită și necroză, inclusiv necroza pielii.</p>		

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

În paragrafele de mai jos incidența evenimentelor adverse, date ca procentaj mediu, este derivată din studii în care s-a utilizat etopozidă în monoterapie .

#### *Toxicitate hematologică*

După administrarea de etopozidă, s-a raportat mielosupresie (vezi pct. 4.4) cu rezultate leatale. Mielosupresia este cel mai adesea limitatoare de doză. În mod normal, refacerea măduvei osoase este completă până în ziua 20, și nu a fost raportată toxicitate cumulativă.

Numărul minim absolut pentru granulocite și trombocite tinde să fie atins la circa 10-14 zile de la administrarea etopozidei, în funcție de calea de administrare și de schema terapeutică. Numărul minim absolut tinde să fie atins mai devreme în cazul administrării intravenoase, în comparație cu administrarea pe cale orală.

Leucopenia și leucopenia severă (mai puțin de 1000 celule/mm<sup>3</sup>) au fost observate la 91% și, respectiv 17%, în cazul administrării de etopozidă. Trombocitopenia și trombocitopenia severă (mai puțin de 50000 trombocite/mm<sup>3</sup>) au fost observate la 23% și, respectiv 9%, în cazul administrării de etopozidă. De asemenea, au fost raportate foarte frecvent febra și infecțiile la pacienții neutropenici tratați cu etopozidă. A fost raportată sângerare.

#### *Toxicitatea gastro-intestinală*

Greața și vărsăturile sunt principalele toxicități gastro-intestinale induse de etopozidă. Greața și vărsăturile pot fi, de obicei, controlate prin terapie antiemetică.

#### *Alopecie*

Alopecie reversibilă, care progresează uneori până la calviție totală, a fost observată la maximum 44% din pacienții tratați cu etopozidă.

#### *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 electrocardiografei. În mod normal, hipotensiunea arterială răspunde la oprirea administrării perfuziei cu etopozidă și/sau la alte măsuri de suport, după caz. Atunci când rezultă din viteza de perfuzare, trebuie utilizat un debit mai mic. Nu a fost observată hipotensiunea arterială tardivă.

#### *Hipertensiune arterială*

În studiile clinice cu etopozidă administrată injectabil au fost raportate episoade de hipertensiune arterială. Dacă la pacienții tratați cu Etoposid Accord apare hipertensiunea arterială semnificativă clinic, trebuie inițiat tratamentul de suport adecvat.

#### *Hipersensibilitate*

S-a raportat apariția unor reacții de tip anafilactic în timpul administrării intravenoase de etopozidă sau imediat după aceasta. Rolul jucat de concentrație sau de viteza de perfuzare în apariția reacțiilor de tip anafilactic este incert. De obicei, tensiunea arterială revine la normal în termen de câteva ore de la întreruperea perfuziei. Reacțiile anafilactice pot apărea de la prima doză de etopozidă.

Au fost raportate reacții anafilactice (vezi pct. 4.4), manifestate prin frisoane, tahicardie, bronhospasm, dispnee, diaforeză, pirexie, prurit, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială, sincopă, greață și vărsături la 3% (7 din 245 pacienți tratați cu etopozidă în 7 studii clinice) din pacienții tratați cu etopozidă. Eritemul facial a fost raportat la 2% dintre pacienți și erupțiile cutanate la 3%. Aceste reacții au răspuns, de obicei, cu promptitudine la oprirea perfuziei și administrarea de substanțe vasopresoare, corticosteroizi, antihistaminice sau expandante volemice, după caz.

Reacții letale acute asociate cu bronhospasmul au fost raportate la administrarea etopozidei. De asemenea, a fost raportată apnee, cu revenirea spontană a respirației după oprirea perfuziei.

#### *Insuficiență renală acută*

În experiența postcomercializare a fost raportată insuficiență renală acută reversibilă (vezi pct. 4.4).

#### *Complicații metabolice*

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

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la copii și adolescenți se așteaptă să fie similar cu cel observat la 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

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Dozele totale de etopozidă 2,4-3,5 g/m<sup>2</sup> administrate intravenos timp de 3 zile au dus la apariția mucozitei severe și a mielotoxicității severe. Acidoza metabolică și cazuri severe de toxicitate hepatică au fost raportate la pacienții la care s-au administrat doze de etopozidă mai mari decât cele recomandate. Nu există antidot specific. Ca urmare, se va administra tratament simptomatic și de susținere, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Etopozida și metaboliții săi nu sunt dializabili.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: citostatice, alcaloizi din plante și alte produse naturale, derivați de podofilotoxină; codul ATC: L01CB01

#### Mecanism de acțiune

Principalul efect al etopozidei are loc, se pare, tardiv în faza S și precoce în faza G<sub>2</sub> a ciclului celular în celulele de mamifere. Au fost observate două răspunsuri dependente de doză: la concentrații mari (10 μg/ml sau mai mult), se observă liza celulelor aflate în stadiile incipiente ale mitozei; la concentrații scăzute (0,3 până la 10 μg/ml), celulele sunt inhibitate în profază. Ansamblul microtubulilor nu este afectat. Efectul macromolecular predominant al etopozidei pare să fie ruperea catenei duble, printr-o interacțiune cu ADNtopoizomeraza II sau prin formarea de radicali liberi. S-a demonstrat că etopozida provoacă stoparea metafazei la fibroblastele de pui.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Volumele medii de distribuție la starea de echilibru variază de la 18 până la 29 de litri. Etopozida prezintă o penetrare scăzută în LCR. *In vitro*, etopozida se leagă în proporție mare (97%) de proteinele plasmatică umane. Rata de legare a etopozidei se corelează direct cu albumina serică la pacienții cu cancer și la voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.4). Frațiunea ne-legată de etopozidă se corelează semnificativ cu bilirubinemia la pacienții cu cancer.

După administrarea fie prin perfuzie intravenoasă, valorile  $C_{max}$  și ASC prezintă variabilitate marcată intra- și inter-subiect.

### Metabolizare

Metabolitul hidroxiacid [4'-dimetil-epipodofilic-9- (4,6-O-etiliden- $\beta$ -Dglucopiranozid)], format prin deschiderea inelului lactonic, se găsește în urina adulților și a copiilor. Este, de asemenea, prezent în plasmă umană, probabil ca izomer trans. De asemenea, glucuronoconjugății și/sau conjugății sulfat ai etopozidei sunt excretați în urină la om. În plus, O-demetilarea inelului dimetoxifenolic are loc prin intermediul izoenzimelor CYP450 3A4 pentru a produce catecolul corespunzător.

### Eliminare

La administrarea intravenoasă, dispunerea etopozidei este cel mai bine descrisă ca un proces bifazic, cu un timp de înjumătățire prin distribuție de aproximativ 1,5 ore și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare variind între 4-11 ore. Valorile clearance-ului total variază de la 33 la 48 ml/min sau 16-36 ml/minut/m<sup>2</sup> și, similar timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, sunt independente de doză, într-un interval de doze de 100-600 mg/m<sup>2</sup>. După administrarea intravenoasă de etopozidă  $C^{14}$  (100 până la 124 mg / m<sup>2</sup>), recuperarea medie a substanței marcate radioactiv în urină a fost de 56% (45% din doză a fost excretată ca etopozidă) și recuperarea substanței marcate radioactiv în materiile fecale a fost de 44% din doza administrată, la momentul de evaluare de la 120 ore.

### Liniaritate/non-liniaritate

Clearance-ul total și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare sunt independente de doză, într-un interval de doze de 100 până la 600 mg/m<sup>2</sup>. În același interval de doze, aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și valorile concentrației plasmatică maxime ( $C_{max}$ ) cresc liniar cu doza.

### Insuficiență renală

Pacienții cu disfuncție renală tratați cu etopozidă au prezentat un clearance total redus, creștere a ASC și un volum de distribuție la starea de echilibru mai mare (vezi pct. 4.2).

### Disfuncție hepatică

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

### Vârșnici

Deși au fost observate diferențe minore în parametrii farmacocinetici între pacienți cu vârsta  $\leq 65$  ani și  $> 65$  ani, acestea nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic.

### Copii și adolescenți

La copiii, aproximativ 55% din doză se excretă în urină ca etopozidă în 24 de ore. Clearance-ul renal mediu al etopozidei este de 7 până la 10 ml/min/m<sup>2</sup> sau aproximativ 35% din clearance-ul total într-un interval de doze de 80 până la 600 mg/m<sup>2</sup>. Etopozida, prin urmare, este eliminată atât prin procesele renale, cât și prin cele nerenale, adică prin metabolizare și excreție biliară. Efectul bolii renale asupra clearance-ului plasmatic al etopozidei nu este cunoscut la copii. La copii, valorile crescute ale SGPT sunt asociate cu o scădere a clearance-ului total al medicamentului. Utilizarea prealabilă a cisplatinei poate duce, de asemenea, la o scădere a clearance-ului total al etopozidei la copii. O relație inversă între valorile plasmatică ale albuminei și clearance-ul renal al etopozidei se observă la copii.

### Gen

Deși au fost observate diferențe minore în parametrii farmacocinetici între sexe, acestea nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic.

### Interacțiuni medicamentoase

Într-un studiu al efectelor altor agenți terapeutici asupra legării *in vitro* a etopozidei C<sup>14</sup> de proteine plasmatică umane, numai fenilbutazona, salicilatul de sodiu și acidul acetilsalicilic au deplasat etopozida legată de proteine, la concentrații obținute în general *in vivo* (vezi pct. 4.5).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### *Toxicitate cronică*

Anemia, leucopenia și trombocitopenia au fost observate la șobolani și șoareci, în timp ce câinii au avut o ușoară deteriorare reversibilă a funcțiilor hepatice și renale. În studiile preclinice, dozele repetate (bazate pe doze mg/m<sup>2</sup>) care au indus aceste rezultate, din punct de vedere al valorii dozei la care nu se observă efecte adverse au fost  $\geq$  de aproximativ 0,05 ori, comparativ cu cea mai mare doză clinică. Din punct de vedere istoric, speciile incluse în studiile preclinice au fost mai sensibile, comparativ cu oamenii, față de agenții citotoxici. Atrofia testiculară, stoparea spermatogenezei și întârzierea creșterii au fost raportate la șobolani și șoareci.

### *Mutagenitate*

Etopozida este mutagenă pe celulele de mamifere.

### *Toxicitate asupra funcției de reproducere*

În studiile la animale, etopozida a fost asociată cu embriotoxicitate și teratogenitate, dependente de doză.

### *Potențialul carcinogen*

Având în vedere mecanismul său de acțiune, etopozida trebuie să fie considerată ca o posibilă substanță carcinogenă la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid citric anhidru  
Alcool benzilic  
Polisorbat 80  
Macrogol 300  
Etanol anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Etoposid Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu alte medicamente atunci când este administrat.

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul nedeschis: 3 ani

După diluare:

Stabilitatea fizico-chimică a soluției diluate până la o concentrație de 0,2 mg/ml și 0,4 mg/ml a fost demonstrată în cazul diluării cu soluție de clorură de sodiu (0,9 % m/v) și cu soluție de glucoză (5% m/v), timp de maximum 96 de ore și, respectiv, 48 de ore, la temperatura de 20-25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare a medicamentului diluat și condițiile anterioare utilizării sunt

responsabilitatea utilizatorului. A nu se păstra medicamentul diluat în frigider (la temperaturi de 2-8 °C), deoarece se poate produce precipitarea.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Concentratul este disponibil în flacoane de 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml sau 50 ml, din sticlă transparentă, cu dop din cauciuc acoperit cu teflon și sigiliu din Al tip capsă detașabilă.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon × 5 ml

1 flacon × 10 ml

1 flacon × 12,5 ml

1 flacon × 20 ml

1 flacon × 25 ml

1 flacon × 50 ml

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Trebuie urmate procedurile pentru manipularea și eliminarea adecvată a medicamentelor anticanceroase.

Trebuie luate măsuri de precauție de fiecare dată când se manipulează medicamente citostatice. Se vor lua întotdeauna măsuri pentru a preveni expunerea. Ca și în cazul altor substanțe potențial toxice, trebuie luate măsuri de precauție în manipularea și prepararea soluțiilor de etopozidă. Pot apărea reacții cutanate asociate cu expunerea accidentală la etopozidă. Utilizarea mănușilor este recomandată. Dacă etopozida intră în contact cu pielea sau mucoasele, se spală imediat pielea cu săpun și apă și se clătesc mucoasele cu apă.

Etoposid Accord trebuie utilizat în conformitate cu instrucțiunile privind medicamentele citotoxice.

Dacă soluția prezintă semne de precipitare sau conține particule vizibile trebuie eliminată.

Înainte de utilizare, Etoposid Accord trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu (0,9 % m/v) sau cu soluție de glucoză (5% m/v) până la concentrația de 0,2 mg/ml (adică 1 ml de concentrat la 100 ml de solvent), respectiv până la 0,4 mg/ml (adică 2 ml de concentrat la 100 ml de solvent). Concentrația soluției diluate nu trebuie să depășească 0,4 mg/ml, din cauza riscului de precipitare. În cursul preparării și reconstituirii trebuie utilizate tehnici stricte de asepsie.

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14197/2021/01-06

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2014

Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023