

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |                    |
|------------------------------------------------|--------------------|
| НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |                    |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                    |
| 20140353                                       |                    |
| Разрешение №                                   |                    |
| BG/MA/MP -                                     | 64763 / 23-02-2024 |
| Сборник №                                      |                    |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Етопозид Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Etoposide Accord 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 20 mg етопозид (*etoposide*).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 100 mg етопозид (*etoposide*).  
Всеки флакон от 10 ml съдържа 200 mg етопозид (*etoposide*).  
Всеки флакон от 12,5 ml съдържа 250 mg етопозид (*etoposide*).  
Всеки флакон от 20 ml съдържа 400 mg етопозид (*etoposide*).  
Всеки флакон от 25 ml съдържа 500 mg етопозид (*etoposide*).  
Всеки флакон от 50 ml съдържа 1000 mg етопозид (*etoposide*).

Помощни вещества с известно действие:

Бензилов алкохол: 30 mg/ml

Етанол, безводен: 240,64 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Продуктът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици.

pH: 3,0 – 4,0

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Рак на тестисите

Етопозид Акорд е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за първа линия на лечение, рецидивиращ или рефрактерен рак на тестисите при възрастни.

##### Дребноклетъчен рак на белия дроб

Етопозид Акорд е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на дребноклетъчен рак на белия дроб при възрастни.

##### Ходжкинов лимфом

Етопозид Акорд е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на лимфом на Ходжкин при възрастни и педиатрични пациенти.

##### Неходжкинов лимфом

Етопозид Акорд е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на неходжкинов лимфом при възрастни и педиатрични пациенти.



### **Остра миелоидна левкемия**

Етопозид Акорд е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на остра миелоидна левкемия при възрастни и педиатрични пациенти.

### **Гестационна трофобластна неоплазия**

Етопозид Акорд е показан за първа линия и втора линия на лечение в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на високорискова гестационна трофобластна неоплазия при възрастни.

### **Овариален карцином**

Етопозид Акорд е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на неепителен овариален карцином при възрастни.

Етопозид Акорд е показан за лечение на резистентен на платина/рефрактерен епителен овариален карцином при възрастни.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Етопозид Акорд трябва да се прилага и проследява само под наблюдението на квалифициран лекар с опит в употребата на антинеопластични лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

### **Популация възрастни**

Препоръчителната доза етопозид при възрастни пациенти е 50 до 100 mg/m<sup>2</sup>/ден в дни 1 до 5 или 100 до 120 mg/m<sup>2</sup> в дни 1, 3 и 5 на всеки 3 до 4 седмици в комбинация с други лекарства, показани при лекуваното заболяване. Дозировката следва да се промени, за да се вземат предвид миелосупресивните ефекти на други лекарства в комбинацията или ефектите от предшестваща лъчетерапия или химиотерапия (вж. точка 4.4), което може да доведе до компрометиране на резерва на костния мозък. Дозите след началната доза трябва да се коригират, ако броят на неутрофилите е под 500 клетки/mm<sup>3</sup> за повече от 5 дни. Освен това, дозата трябва да се коригира в случай на появата на треска, инфекции или при брой на тромбоцитите под 25 000 клетки/mm<sup>3</sup>, което не е причинено от заболяването. Последващите дози трябва да се коригират в случай на възникване на токсичност от степен 3 или 4 или ако бъбречният креатининов клирънс е под 50 ml/min. При понижен креатининов клирънс от 15 до 50 ml/min се препоръчва намаляване на дозата с 25%.

Предпазни мерки при употреба: Както при други потенциално токсични съединения, трябва да се внимава при работа с и приготвяне на разтвора на етопозид. Може да възникнат кожни реакции, свързани със случайна експозиция на етопозид. Препоръчва се използването на ръкавици. Ако разтворът на Етопозид Акорд влезе в контакт с кожата или лигавиците, незабавно измийте кожата със сапун и вода и изплакнете лигавицата с вода (вж. точка 6.6).

### **Педиатрична популация**

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. За предупреждения и предпазни мерки, които трябва да бъдат взети предвид преди началото на цикъла на лечение, вижте точка 4.4.

### **Ходжкинов лимфом; неходжкинов лимфом; остра миелоидна левкемия**

Етопозид Акорд при педиатрични пациенти са използвани в диапазона от 75 до 150 mg/m<sup>2</sup>/ден в продължение на 2 до 5 дни в комбинация с други антинеопластични средства. Схемата на лечение трябва да бъде избрана въз основа на местните стандарти за лечение.

### **Овариален карцином; дребноклетъчен рак на белия дроб, гестационна трофобластна неоплазия, рак на тестисите**

Безопасността и ефикасността на етопозид под 18-годишна възраст не са установени. Наблюденията в момента данни са описани в точка 5.2, но не може да се направи препоръка за използване.



### ***Популация в старческа възраст***

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (възраст > 65 години), освен въз основа на бъбречната функция (вж. точка 5.2).

### ***Бъбречно увреждане***

При пациенти с нарушена бъбречна функция следва да се обмисли следната промяна на началната доза въз основа на измерения креатининов клирънс.

| <b><u>Измерен креатининов клирънс</u></b> | <b><u>Доза на етопозид</u></b> |
|-------------------------------------------|--------------------------------|
| >50 ml/min                                | 100% от дозата                 |
| 15-50 ml/min                              | 75% от дозата                  |

При пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min и при диализа е вероятно да се наложи по-нататъшно намаляване на дозата, тъй като клирънсът на етопозид е допълнително намален при тези пациенти (вж. точка 4.4). Последващото дозиране при умерено и тежко бъбречно увреждане трябва да се основава на поносимостта на пациента и клиничния ефект (вж. точка 4.4). Тъй като етопозид и неговите метаболити не могат да се диализират, той може да се приложи преди и след хемодиализа (вж. точка 4.9).

### **Начин на приложение**

Етопозид се прилага чрез бавна интравенозна инфузия (обикновено в продължение на 30 до 60 минути) (вж. точка 4.4).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Кърмене (вижте точка 4.6)

Съпътстващо приложение на ваксина против жълта треска или други живи ваксини е противопоказано при имunosупресирани пациенти (вж. точка 4.5).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Етопозид трябва да се прилага и проследява само под наблюдението на квалифициран лекар с опит в приложението на антинеопластични лекарствени продукти. Във всички случаи, при които употребата на етопозид се обмисля за химиотерапия, лекарят трябва да прецени необходимостта и полезността на лекарството спрямо риска от нежелани реакции. Повечето от тези нежелани реакции са обратими, ако бъдат открити рано. Ако се появят тежки реакции, дозата на лекарството трябва да се намали или да се прекрати приложението и трябва да се вземат подходящи коригиращи мерки според клиничната преценка на лекаря. Възобновяването на терапията с етопозид трябва да се извършва внимателно и при подходящо съобразяване с по-нататъшната необходимост от лекарството и повишено внимание за възможна повторна проява на токсичност.

### ***Миелосупресия***

Дозолимитиращата миелосупресия е най-значимата проява на токсичност, свързана с лечението с етопозид. След приложение на етопозид е съобщена миелосупресия с лежък изход. Пациентите, лекувани с етопозид, трябва внимателно и често да се наблюдават за миелосупресия както по време на терапията, така и след нея. Следните хематологични показатели трябва да се определят в началото на лечението и преди всяка следваща доза етопозид: брой на тромбоцитите, хемоглобин, брой на белите кръвни клетки и диференциално броене. Ако етопозид се прилага



лъчетерапия или химиотерапия преди започване на лечението с етопозид, трябва да бъде предвиден подходящ интервал, за да се даде възможност на костния мозък да се възстанови. Етопозид не трябва да се прилага при пациенти с брой на неутрофилите под  $1500 \text{ клетки/mm}^3$  или брой на тромбоцитите под  $100\,000 \text{ клетки/mm}^3$ , освен ако не са причинени от злокачествено заболяване. Дози, прилагани след началната доза, трябва да се коригират, ако броят на неутрофилите спадне под  $500 \text{ клетки/mm}^3$  за повече от 5 дни или е свързан с повишена температура или инфекция, ако броят на тромбоцитите е под  $25\,000 \text{ клетки/mm}^3$ , ако се развие токсичност от степен 3 или 4, или ако бъбречният клирънс е под  $50 \text{ ml/min}$ . Може да възникне тежка миелосупресия с последваща инфекция или хеморагия. Бактериалните инфекции трябва да бъдат овладени преди лечение с етопозид.

### **Вторична левкемия**

При пациенти, лекувани с химиотерапевтични схеми, съдържащи етопозид, е описана появата на остра левкемия, която може да възникне със или без миелодиспластичен синдром.

Не са известни нито кумулативният риск, нито предразполагащите фактори, свързани с развитието на вторична левкемия. Предполага се, но не е точно установено, че роля играят схемата на прилагане и кумулативните дози етопозид.

В някои случаи на вторична левкемия е наблюдавана  $11q23$  хромозомна аномалия при пациенти, лекувани с епиподофилотоксини. Тази аномалия е наблюдавана също и при пациенти, развили вторична левкемия след лечение с химиотерапевтични схеми, които не съдържат епиподофилотоксини, и при левкемия възникваща *de novo*. Друга особеност, свързана с развитието на вторична левкемия при пациенти, получавали епиподофилотоксини, е краткият латентен период със средно време до развитието на левкемия от приблизително 32 месеца.

### **Свръхчувствителност**

Лекарите трябва да са запознати с възможната поява на анафилактична реакция при приложение на етопозид, проявяваща се с втрисане, пирексия, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и хипотония, които могат да бъдат фатални. Лечението е симптоматично. Приложението на етопозид трябва незабавно да бъде прекратено, последвано от приложението на вазоконстриктури, кортикостероиди, антихистамини или интравенозни течности по преценка на лекаря. Наблюдаван е повишен риск от реакции на свръхчувствителност, свързани с инфузията, при използване на вградени филтри по време на приложение на етопозид. Вградени филтри не трябва да се използват.

### **Хипотония**

Етопозид трябва да се прилага само чрез бавна интравенозна инфузия (обикновено за период от 30 до 60 минути), тъй като се съобщава за хипотония като възможна нежелана реакция при бързо интравенозно инжектиране.

### **Реакция на мястото на инжектиране**

При приложението на етопозид може да възникнат реакции на мястото на инжектиране. Предвид възможността за екстравазация, се препоръчва внимателно да се наблюдава мястото на инфузия за възможно инфилтриране по време на прилагането на лекарството.

### **Нисък серумен албумин**

Ниският серумен албумин се свързва с повишената експозиция на етопозид. Следователно, при пациенти с нисък серумен албумин може да има повишен риск от токсичност, свързана с етопозид.

### **Нарушена бъбречна функция**

При пациенти с умерено ( $\text{CrCl} = 15$  до  $50 \text{ ml/min}$ ) или тежко ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) увреждане, подложени на хемодиализа, етопозид трябва да се прилага с намалена доза (4.2).



Трябва да се измерват хематологичните параметри и да се направят корекции на дозата в следващите цикли въз основа на хематологичната токсичност и клиничния ефект при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане.

#### ***Остра бъбречна недостатъчност***

Предимно при деца се съобщава за обратима остра бъбречна недостатъчност, когато високи дози (2220 mg/m<sup>2</sup> или 60 mg/kg) Етопозид Акорд и облъчване на цялото тяло са били използвани за трансплантация на хематопоеетични стволови клетки. Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и след приложението на Етопозид Акорд до пълното възстановяване на бъбречната функция (вижте точка 4.8).

#### ***Нарушена чернодробна функция***

При пациентите с нарушена чернодробна функция трябва редовно да се проследява чернодробната функция поради риска от кумулиране.

#### ***Тумор лизис синдром***

Съобщава се за синдром на туморен лизис (понякога фатален) след употреба на етопозид в комбинация с други химиотерапевтични лекарства. Необходимо е внимателно проследяване на пациентите за откриване на ранни признаци на синдром на туморен лизис, особено при пациенти с рискови фактори, като солидни, чувствителни към лечението тумори и бъбречна недостатъчност. Трябва да се обмислят и подходящи превантивни мерки при пациенти с риск от това усложнение на лечението.

#### ***Мутагенен потенциал***

Предвид мутагенния потенциал на етопозид е необходимо използването на ефективен метод за контрацепция както при мъже, така и при жени по време на лечението и до 6 месеца след приключване на лечението. Препоръчва се генетична консултация, ако пациентът желае да има деца след приключване на лечението. Тъй като етопозид може да намали мъжкия фертилитет, запазването на сперма може да се обмисли, с оглед на по-нататъчно бащинство (вж. точка 4.6).

#### **Помощни вещества, които трябва да се вземат предвид от клиницистите:**

##### **Етанол**

Етопозид Акорд съдържа 30,5 % алкохол (етанол), което съответства на 240,64 mg етанол в един ml концентрат, т.е. на 1,2 g етанол във флакон от 5 ml, еквивалентни на 30 ml бира или 12,55 ml вино до 3 g етанол във флакон от 12,5 ml, еквивалентни на 75 ml бира или 31,4 ml вино.

Налице е риск за здравето при пациенти с чернодробно заболяване, епилепсия, органични заболявания на мозъка, а също така и при бременни и кърмачки, и деца. Ефектът на други лекарствени продукти може да бъде засилен или отслабен.

##### **Бензилов алкохол**

Етопозид Акорд съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции. Бензиловият алкохол е свързан с рист от тежки нежелани реакции, причиняващи дихателни проблеми (синдром на задушаване "gasping syndrome") при малки деца.

Не трябва да се прилага на новородени (на възраст до 4 седмици).

Не трябва да се използва повече от седмица при малки деца (на възраст под 3 години).

Необходимо е повишено внимание при бременни или кърмачки или ако пациентът има чернодробно или бъбречно заболяване. Това е така, защото големите количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма и да предизвикат нежелани реакции (наречени "метаболитна ацидоза").

##### **Полисорбат 80**

Етопозид Акорд съдържа полисорбат 80. При новородени бебета животозастрашаващ синдром на чернодробна, холестазна и бъбречна



нарушения на дишането, тромбоцитопения и асцит, свързани с инжектирането на продукт на витамин Е, съдържащ полисорбат 80.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### ***Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на етопозид***

Високи дози циклоспорин, водещи до плазмени концентрации над  $> 2000 \text{ ng/ml}$ , приложени заедно с перорален етопозид, са довели до 80% увеличение на експозицията на етопозид (AUC) и до понижаване на общия му телесен клирънс с 38%, в сравнение със самостоятелното приложение на етопозид.

Съпътстващото лечение с цисплатин се свързва с намаляване на общия телесен клирънс на етопозид.

Съпътстващото лечение с фенитоин или фенобарбитал се свързва с повишен клирънс на етопозид и понижена ефикасност, и терапията с други антиепилептични лекарства, които са ензимни индуктори може да бъде свързана с повишен клирънс на етопозид и намалена ефикасност.

*In vitro* свързването с плазмените протеини е 97%. Фенилбутазон, натриев салицилат и ацетилсалициловата киселина могат да изместят етопозид от местата за свързване с плазмените протеини.

##### ***Ефект на етопозид върху фармакокинетиката на други лекарства***

Едновременното приложение на антиепилептични лекарства и етопозид може да доведе до намален контрол на пристъпите поради фармакокинетичните взаимодействия между лекарствата.

Едновременното приложение на варфарин и етопозид може да доведе до повишени стойности на международното нормализирано съотношение (INR). Препоръчва се внимателно мониториране на INR.

##### ***Фармакодинамични взаимодействия***

Има повишен риск от системно заболяване с летален изход след приложение на ваксина срещу жълта треска. Живите ваксини са противопоказани при имunosупресирани пациенти (вж. точка 4.3).

Предшестващо или едновременно приложение на други лекарства с подобно миелосупресивно действие като етопозид може да се очаква да има адитивни или синергични ефекти (вж. точка 4.4).

Кръстосаната резистентност между антрациклини и етопозид е съобщена в предклинични експерименти.

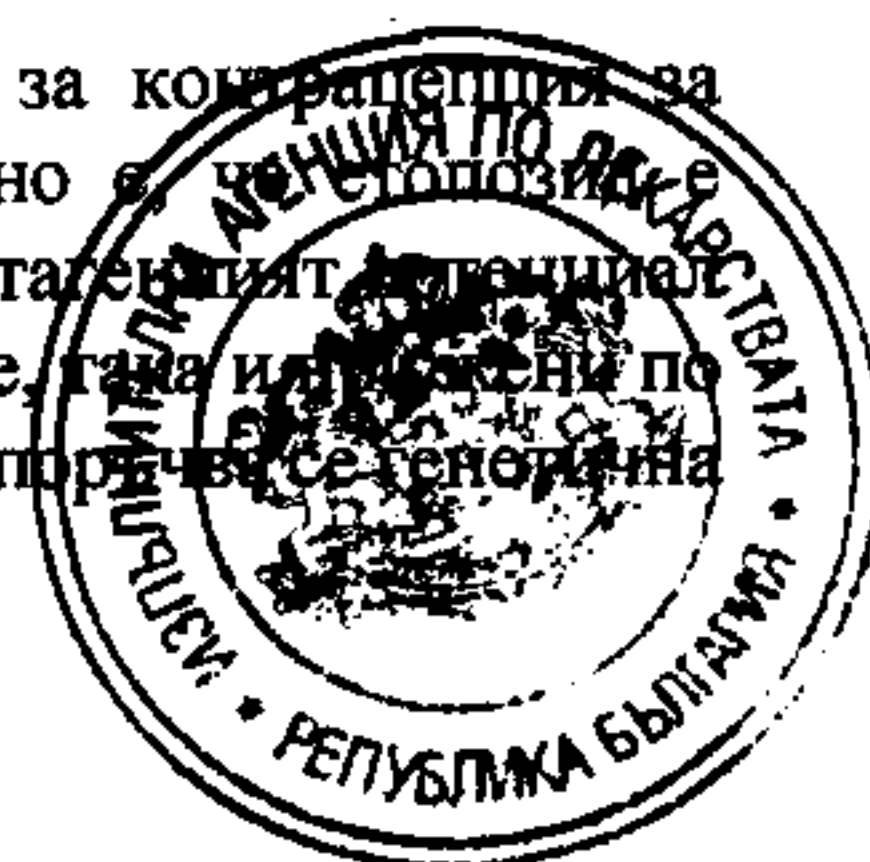
##### **Педиатрична популация**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени**

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи мерки за контрацепция за избягване на бременност по време на лечението с етопозид. Установено е, че етопозид е тератогенен при мишки и плъхове (вж. точка 5.3). Като се има предвид мутагенният потенциал на етопозид, необходим е ефективен метод за контрацепция както при мъже, така и при жени по време на лечението и до 6 месеца след края на лечението (вж. точка 4.4). Препоръчва се генерална



консултация, ако пациентът желае да има деца след края на лечението.

#### Бременност

Няма данни или има ограничени данни за употребата на етопозид при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). По принцип етопозид може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Етопозид Акорд не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с етопозид. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване. Те трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време и до 6 месеца след лечението. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако пациентката забременее по време на приема на това лекарство, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

#### Кърмене

Етопозид се екскретира в кърмата.

Има потенциал за сериозни нежелани реакции при кърмачета от етопозид. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да бъде прекратена терапията с етопозид, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената (вж. точка 4.3).

Бензиловият алкохол вероятно се екскретира в кърмата и може да се абсорбира перорално от кърмачето.

#### Фертилитет

Тъй като етопозид може да намали мъжкия фертилитет, за целите на последващо бащинство трябва да се обмисли възможността за съхраняване на сперма.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Етопозид може да предизвика нежелани реакции, които повлияват способността за шофиране или работа с машини, като отпадналост, сомнолентност, гадене, повръщане, кортикална слепота, реакции на свръхчувствителност с хипотония. Пациентите с такива нежелани реакции трябва да бъдат посъветвани да избягват шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Дозолимитиращата миелосупресия е най-значимата проява на токсичност, свързана с лечението с етопозид. В клиничните проучвания, при които етопозид е прилаган като самостоятелно средство при обща доза  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , най-честите нежелани реакции от всякаква тежест са левкопения (91%), неутропения (88%), анемия (72%) тромбоцитопения (23%), астения (39%), гадене и/или повръщане (37%), алоpecia (33%) и втрисане и/или повишена температура (24%).

#### Таблично обобщение на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени от клиничните проучвания с етопозид и от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са представени по системо-органен клас и честота, която се определя в следните категории: *много често* ( $> 1/10$ ), *често* ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), *нечесто* ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), *редки* ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), *с неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас        | Честота | Нежелана реакция (термини по MedDRA) |
|-----------------------------|---------|--------------------------------------|
| Инфекции и инфестации       | често   | инфекция*****                        |
| Неоплазми, доброкачествени, | често   | остра левкемия                       |



|                                                           |                      |                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) |                      |                                                                                                                                       |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                    | много чести          | анемия, левкопения, миелосупресия*, неутропения, тромбоцитопения                                                                      |
| Нарушения на имунната система                             | чести                | анафилактични реакции**                                                                                                               |
|                                                           | с неизвестна честота | ангиоедем, бронхоспазъм                                                                                                               |
| Нарушения на метаболизма и храненето                      | с неизвестна честота | тумор лизис синдром                                                                                                                   |
| Нарушения на нервната система                             | чести                | световъртеж                                                                                                                           |
|                                                           | нечести              | периферна невропатия                                                                                                                  |
|                                                           | редки                | преходна кортикална слепота, невротоксичност (например, сомнолентност и умора), неврит на зрителния нерв, гърчове***                  |
| Сърдечни нарушения                                        | чести                | аритмия, миокарден инфаркт                                                                                                            |
| Съдови нарушения                                          | чести                | хипертония, преходна систолна хипотония след бързо интравенозно приложение                                                            |
|                                                           | нечести              | хеморагия                                                                                                                             |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения            | редки                | интерстициален пневмонит, белодробна фиброза                                                                                          |
|                                                           | с неизвестна честота | бронхоспазъм                                                                                                                          |
| Стомашно-чревни нарушения                                 | много чести          | коремна болка, анорексия, констипация, гадене и повръщане                                                                             |
|                                                           | чести                | диария, мукозит (включително стоматит и езофагит)                                                                                     |
|                                                           | редки                | дисгезия, дисфагия                                                                                                                    |
| Хепатобилиарни нарушения                                  | много чести          | повишена аланин аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен билирубин, хепатотоксичност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                    | много чести          | алопеция, пигментация                                                                                                                 |
|                                                           | чести                | пруритус, обрив, уртикария                                                                                                            |
|                                                           | редки                | радиационен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза                                                      |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                 | с неизвестна честота | остра бъбречна недостатъчност                                                                                                         |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата        | с неизвестна честота | безплодие                                                                                                                             |
| Общи нарушения и ефекти на                                | много чести          | астения, неразположение                                                                                                               |



|                       |       |                           |
|-----------------------|-------|---------------------------|
| мястото на приложение | чести | екстравазация****, флебит |
|                       | редки | пирексия                  |

\* Докладвана е миелосупресия с летален изход  
 \*\* Анафилактичните реакции могат да бъдат фатални  
 \*\*\* Припадъкът понякога се свързва с алергични реакции.  
 \*\*\*\* Усложнения от постмаркетинговия период, съобщават за екстравазация, включваща локална токсичност на меките тъкани, подуване, болка, целулит и некроза, включително кожна некроза.  
 \*\*\*\*\* Включително опортюнистични инфекции като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*.

#### Описание на избрани нежелани реакции

В параграфите по-долу, честотите на нежеланите събития, представени като среден процент, са определени от проучвания, при които етопозид е използван като самостоятелно средство.

#### *Хематологична токсичност*

След приложение на етопозид е съобщена миелосупресия (вж. точка 4.4) с фатален изход. Миелосупресията най-често ограничава дозата. Обикновено костният мозък се възстановява напълно за 20 дни, кумулативна токсичност не е съобщавана.

Надир на гранулоцитите и тромбоцитите обикновено се наблюдава около 10-14 дни след приложението на етопозид в зависимост от начина на приложение и схемата на лечение. При интравенозно приложение надир обикновено се наблюдава по-рано в сравнение с пероралното приложение.

Левкопения и тежка левкопения (по-малко от 1000 клетки/ $\text{mm}^3$ ) са наблюдавани съответно при 91% и 17% за етопозид. Тромбоцитопения и тежка тромбоцитопения (по-малко от 50 000 тромбоцити/ $\text{mm}^3$ ) са наблюдавани съответно при 23% и 9% за етопозид. Съобщения за треска и инфекция също са били много чести при пациенти с неутропения, лекувани с етопозид. Съобщава се за кървене.

#### *Стомашно-чревна токсичност*

Гаденето и повръщането са основните прояви на стомашно-чревна токсичност на етопозид. Гаденето и повръщането обикновено могат да бъдат контролирани с антиеметична терапия.

#### *Алоpecia*

Обратима алоpecia, понякога прогресираща до пълна, се наблюдава при до 66% от пациентите, лекувани с етопозид.

#### *Хипотония*

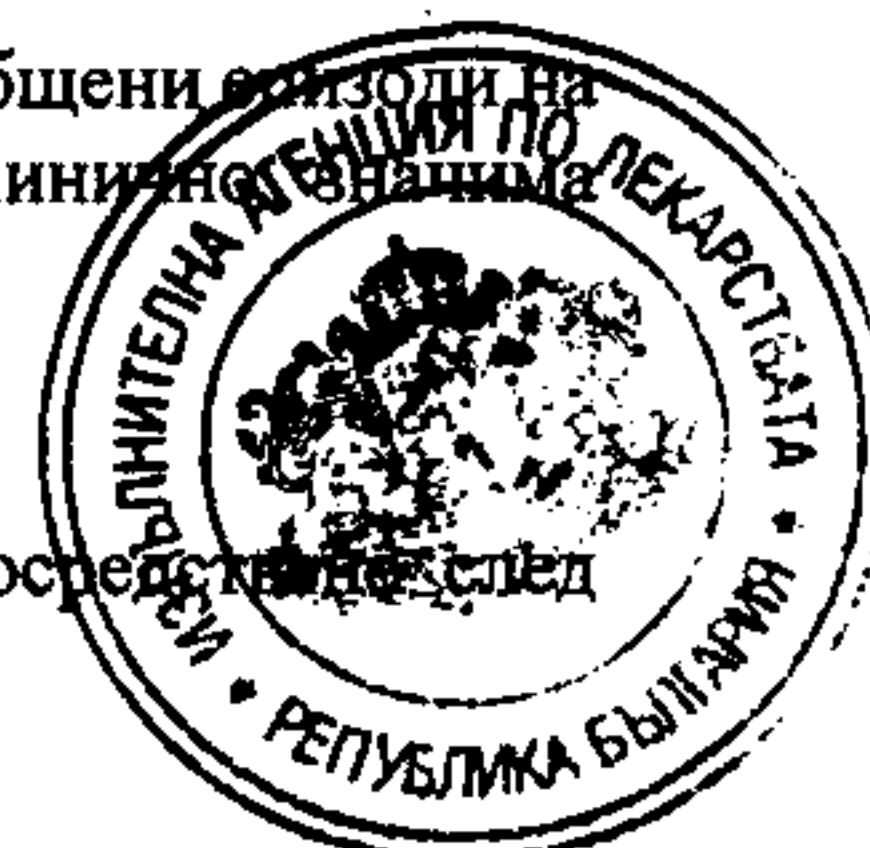
При пациенти, лекувани с етопозид, след бързо интравенозно приложение се съобщава за преходна хипотония, която не е свързана със сърдечна токсичност или електрокардиографски промени. Хипотонията обикновено се повлиява от прекратяване на инфузията на етопозид и/или прилагане на подходяща поддържаща терапия. При повторно започване на инфузията прилагането трябва да се извършва с по-бавно. Не е наблюдавана късна хипотония.

#### *Хипертония*

В клинични проучвания, включващи инжекционен разтвор на етопозид, са съобщени епизоди на хипертония. Ако при пациенти, получаващи етопозид се наблюдава клинично значима хипертония, е необходимо да се започне поддържащо лечение.

#### *Серъхчувствителност*

Съобщава се възникване на анафилактични реакции по време на или непосредствено след



интравенозно приложение на етопозид. Ролята, която концентрацията или скоростта на инфузия имат за развитието на анафилактични реакции, е неопределена. Кръвното налягане обикновено се нормализира в рамките на няколко часа след прекратяване на инфузията. Анафилактични реакции могат да настъпят с началната доза на етопозидов фосфат.

Анафилактични реакции (вж. точка 4.4), проявяващи се с втрисане, тахикардия, бронхоспазм, диспнея, диафореза, пирексия, пруритус, хипертония или хипотония, синкоп, гадене и повръщане, са съобщени при 3% (7 от 245 пациенти, лекувани с етопозид в 7 клинични проучвания) от пациентите, лекувани с етопозид. Зачервяване на лицето е съобщено при 2% от пациентите и кожни обриви при 3% от пациентите. Тези реакции обикновено се повлияват незабавно при спирането на инфузията и прилагането на пресорни агенти, кортикостероиди, антихистамини или увеличаващи агенти, според случая.

Остри фатални реакции, свързани с бронхоспазм, също са съобщени при етопозидов фосфат. Има и съобщения за апнея със спонтанно възобновяване на дишането след спиране на инфузията.

#### *Остра бъбречна недостатъчност*

По време на постмаркетинговия опит се съобщава за обратима остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

#### *Метаболитни усложнения*

След употреба на етопозид в комбинация с други химиотерапевтични лекарства, се съобщава за поява на тумор лизис синдром (понякога фатален).

#### Педиатрична популация

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти и възрастни се очаква да бъде сходен.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

Общи дози от 2,4 g/m<sup>2</sup> до 3,5 g/m<sup>2</sup>, приложени интравенозно за три дни, са довели до тежък мукозит и миелотоксичност. Метаболитна ацидоза и случаи на тежка чернодробна токсичност са съобщени при пациенти, получаващи по-високи от препоръчителните интравенозни дози етопозид. Няма специфичен антидот. Поради това лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Етопозид и неговите метаболити не се диализират.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Цитостатици, растителни алкалоиди и други природни продукти, производни на подофилотоксин, АТС код: L01CB01



### Механизъм на действие

Основният ефект на етопозид се проявява в края на S и началото на G<sub>2</sub> фазата на клетъчния цикъл в клетки на бозайници. Наблюдавани са два дозовозависими отговора: При високи концентрации (10 микрограма/ml или повече) клетките, навлизащи в митоза, се лизират; при ниски концентрации (0,3 до 10 микрограма/ml) се инхибира навлизането на клетките в профазата. Организацията на микротубулите не е засегната. Преобладаващият макромолекулен ефект на етопозид изглежда е разкъсване на двойната верига на ДНК чрез взаимодействие с ДНК-топоизомераза II или чрез образуването на свободни радикали. Установено е, че етопозид предизвиква спиране на метафазата при пилешки фибробласти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Разпределение

Средните обеми на разпределение в стационарно състояние варират от 18 до 29 литра. Етопозид има слаба пенетрация в CSF. In vitro, етопозид е свързан във висока степен (97%) с човешките плазмени протеини. Степента на свързване на етопозид корелира директно със серумния албумин при пациенти с рак и здрави доброволци (вж. точка 4.4). Несвързаната фракция на етопозид корелира значително с билирубина при пациенти с рак.

След интравенозна инфузия, стойностите на C<sub>max</sub> и AUC показват изразена вътрешно- и междупредметна вариабилност.

### Биотрансформация

Хидроксикиселинният метаболит [4' диметил-епиподофилна киселина-9- (4,6-0-етилиден-бета-D-глюкопиранозид)], образуван чрез отваряне на лактонния пръстен, се открива в урината на възрастни и деца. Присъства също и в човешката плазма, вероятно като транс изомер. Глюкуронид и/или сулфат конюгатите на етопозид също се екскретират в урината при хора. В допълнение, О-деметирирането на диметоксифеноловия пръстен се осъществява чрез CYP450 3A4 изоензимния път за получаване на съответния катехол.

### Елиминиране

При интравенозно приложение, разпределението на етопозид най-добре се описва като двуфазен процес с полуживот на разпределение от около 1,5 часа и терминален елиминационен полуживот от 4 до 11 часа. Общите стойности на телесния клирънс варират от 33 до 48 ml/min или от 16 до 36 ml/min/m<sup>2</sup> и, подобно на крайния елиминационен полуживот, са дозово независими в диапазона от 100 до 600 mg/m<sup>2</sup>. След интравенозно приложение на <sup>14</sup>C етопозид (100 до 124 mg/m<sup>2</sup>) средното възстановяване на радиоактивността в урината е 56% (45% от дозата се екскретира като етопозид) и фекалното възстановяване на радиоактивността е 44% от приложената доза при 120 часа.

### Линейност/нелинейност

Общият телесен клирънс и терминалният елиминационен полуживот са независими от доза в диапазона от 100 до 600 mg/m<sup>2</sup>. В рамките на същия дозов диапазон, площите под кривите плазмена концентрация/ време (AUC) и стойностите на максималната плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) се увеличават линейно с дозата.

### Бъбречно увреждане

Пациентите с нарушена бъбречна функция, получаващи етопозид, показват намален общ телесен клирънс, повишена AUC и по-голям обем на разпределение в стационарно състояние (вж. точка 4.2).

### Чернодробно увреждане

При възрастни пациенти с рак с чернодробна дисфункция, общият телесен клирънс на етопозидов не е понижен.



#### Популация в старческа възраст

Въпреки че са наблюдавани незначителни разлики във фармакокинетичните параметри между пациентите  $\leq 65$  години и  $> 65$  години, те не се считат за клинично значими.

#### Педиатрична популация

При деца, приблизително 55% от дозата се екскретира в урината като етопозид за 24 часа. Средният бъбречен клирънс на етопозид е 7 до 10 ml/min/m<sup>2</sup> или около 35% от общия телесен клирънс при дозов диапазон от 80 до 600 mg/m<sup>2</sup>. Следователно етопозид се изчиства както чрез бъбречните, така и чрез небъбречните процеси, т.е. чрез метаболизъм и жлъчна секреция. Ефектът на бъбречното заболяване върху клирънса на етопозид в плазмата не е известен при деца. При деца, повишените нива на SGPT са свързани с намален общ клирънс на лекарството. Предшестващо приложение на цисплатин може също да доведе до намаляване на общия телесен клирънс на етопозид при деца.

Обратна връзка между нивата на плазмения албумин и бъбречния клирънс на етопозид се открива при деца.

#### Пол

Въпреки че са наблюдавани минимални разлики във фармакокинетичните параметри между половете, те не се считат за клинично значими.

#### Лекарствени взаимодействия

В проучване на ефектите на други терапевтични средства върху ин витро свързването на 14C етопозид с човешки серумни протеини, само фенилбутазон, натриев салицилат и ацетилсалицилова киселина при концентрации, които се достигат ин виво, изместват свързания с протеини етопозид (вж. точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### ***Хронична токсичност***

Анемия, левкопения и тромбоцитопения се наблюдават при плъхове и мишки, докато при кучета имат леко обратимо влошаване на чернодробната и бъбречната функция. Многократната доза (на базата на mg/m<sup>2</sup> дози) за тези находки при нивото без наблюдавани нежелани реакции в предклиничните проучвания е  $\geq$  приблизително 0,05 пъти в сравнение с най-високата клинична доза. В миналото, видовете, използвани при предклинични изследвания са били по-чувствителни към цитотоксичните средства в сравнение с хората. При плъхове и мишки се съобщава за тестикуларна атрофия, спиране на сперматогенезата и забавяне на растежа.

#### ***Мутагенност***

Етопозид е мутагенен в клетките на бозайниците.

#### ***Репродуктивна токсичност***

При проучвания при животни, етопозид е свързан с дозозависима ембриотоксичност и тератогенност.

#### ***Канцерогенен потенциал***

Като се има предвид неговият механизъм на действие, етопозидов фосфат трябва да се счита за възможно канцероген при хората.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лимонена киселина, безводна



Бензилов алкохол  
Полисорбат 80  
Макрогол 300  
Етанол, безводен

## **6.2 Несъвместимости**

Етопозид Акорд не трябва да се смесва с други лекарствени продукти по време на приложение.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

## **6.3 Срок на годност**

**Неотворен флакон:** 3 години

**След разреждане:**

Химическата и физическата стабилност при употреба на разтвора, разреден до концентрация от 0,2 mg/ml и 0,4 mg/ml, е доказана в инжекционен разтвор на натриев хлорид (0.9 % w/v) и инжекционен разтвор на глюкоза (5% w/v) до 96 и 48 часа съответно при температура 20-25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно след приготвяне, продължителността и условията на съхранение са отговорност на потребителя. Разреденият продукт да не се съхранява във фризер (2-8°C), тъй като това може да причини утаяване.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.  
Да не се съхранява в хладилник или замразява.

За предпазни мерки за съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Концентратът за инфузионен разтвор е напълнен в прозрачни стъклени флакони от 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml или 50 ml с тефлонови гумени запушалки и алуминиеви отчупващи се капачета.

Видове опаковки:

1 × 5 ml флакон  
1 × 10 ml флакон  
1 × 12,5 ml флакон  
1 × 20 ml флакон  
1 × 25 ml флакон  
1 × 50 ml флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Трябва да се следват процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарства.

При работа с цитостатични продукти е необходимо повишено внимание. Винаги предприемайте мерки за предотвратяване на експозицията. Както и при други потенциално токсични



съединения, трябва да се внимава при работа с и приготвяне на разтвори на етопозид. Може да възникнат кожни реакции, свързани с инцидентна експозиция на етопозид. Препоръчва се използването на ръкавици. Ако етопозид влезе в контакт с кожата или лигавиците, незабавно измийте кожата със сапун и вода и изплакнете лигавицата с вода.

Ако разтворът показва признаци на утаяване или съдържа видими частици, трябва да бъде изхвърлен.

Етопозид Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разреден преди употреба с инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9% w/v) или инжекционен разтвор на глюкоза (5% w/v) до концентрация от 0,2 mg/ml (т.е. 1 ml от концентрата в 100 ml от разредителя) до 0,4 mg/ml (т.е. 2 ml от концентрата в 100 ml от разредителя). Концентрацията на разредения разтвор не трябва да превишава 0,4 mg/ml, поради риск от преципитация. По време на приготвяне и разтваряне трябва да се използва стриктно асептична техника.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.№ 20140353

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20.11.2014 г.  
Дата на последно подновяване: 17.02.2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари 2024 г.

