

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Etoposid Sandoz

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 20 mg etopozida.

Ostale pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

1 ml koncentrata sadrži 260,60 mg etanola i 20 mg benzil alkohola.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju

Bistar, bezbojan do svijetlo žuti rastvor

pH vrijednost: 2,5-4,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Tumor testisa: hemioterapija prvog izbora koja se upotrebljava u kombinaciji sa operativnim liječenjem i/ili odgovarajućom radioterapijom
- Refrakterni tumor testisa: kombinovano liječenje sa ostalim hemioterapijskim lijekovima koji se upotrebljavaju u kliničkoj praksi kod pacijenata sa refrakternim tumorom testisa koji su bili podvrgnuti operativnom zahvatu, hemioterapiji i odgovarajućoj radioterapiji
- Mikrocelularni karcinom pluća: kombinovano liječenje sa ostalim hemioterapijskim lijekovima koji se upotrebljavaju u kliničkoj praksi kod pacijenata sa ovim tipom karcinoma (preliminarni podaci su pokazali da etopozid može takođe da bude učinkovit kod pacijenata sa ostalim histološkim tipovima karcinoma pluća)
- Hodgkinov limfom
- Non-Hodgkinov limfom
- Akutna monocitna i mijelomonocitna leukemija.

4.2. Doziranje i način primjene

Intravenska primjena:

Uobičajena doza etopozida se kreće od 50 mg/m²/dan do 100 mg/m²/dan od prvog do petog dana ciklusa (od dan 1. do dan 5.) tokom uzastopnih ciklusa ili 100 mg/ m² prvog, trećeg i petog dana uzastopnih ciklusa svake 3 do 4 sedmice kada se upotrebljava u kombinaciji sa ostalim lijekovima za liječenje navedenih bolesti. Doziranje treba prilagoditi tako da se uzme u razmatranje mijelosupresivni učinak ostalih lijekova koji se kombinuju ili prethodna radioterapija ili hemioterapija koja umanjuje rezerve kostne srži. Ako je broj leukocita manji od 2000/mm³ ili je broj trombocita manji od 50.000/mm³ liječenje je potrebno obustaviti dok broj cirkulirajućih ćelija ne dođe u prihvatljive vrijednosti (broj trombocita iznad 100.000/ mm³ i broj leukocita iznad 4.000/ mm³). Broj neutrofila: liječenje je potrebno privremeno obustaviti ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500/ mm³ (pogledati dio 4.4).

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sljedeće promjene početne doze se trebaju razmotriti prema ustanovljenom klirensu kreatinina:

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena dnevna doza (%uobičajene doze)
> 50	100
15- 50	75

Doza se zatim treba prilagoditi prema toleranciji pacijenta i kliničkim dejstvima. Određeni autori preporučuju smanjenje doze etopozida za 30 % kod pacijenata sa koncentracijom kreatinina u serumu manjom od 1.47 mg/dl.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem jetre: početna doza se mora prilagoditi kod pacijenata sa oštećenjem jetre:

- ako je vrijednost ukupnog bilirubina 1.5-3 mg/dl doza etopozida se mora smanjiti za 50 % i liječenje obustaviti ako je koncentracija ukupnog bilirubina 5 mg/dl.

Postoje podaci o znatnom padu krvnog pritiska nakon brze intravenske injekcije. Etopozid se mora primjenjivati kao spora intravenska infuzija (obično u trajanju od 30 do 60 minuta). Određeni pacijenti mogu da podnesu bržu infuziju, dok drugi zahtijevaju duže trajanje primjene lijeka.

Etopozid koncentrat za rastvor za infuziju ne smije se primjenjivati brzo kao direktna intravenska injekcija.

Pedijatrijska primjena: nije potvrđena sigurnost i učinkovitost primjene etopozida kod pedijatrijskih pacijenata.

4.3. Kontraindikacije

Etopozid je kontraindikovano kod pacijenata koji su pokazali ranije preosjetljivost na etopozid ili bilo koje druge supstance u svom sastavu.

Istovremena upotreba vakcine protiv žute groznice ili drugih živih vakcina je kontraindikovana kod imunosuprimiranih pacijenata (pogledajte odjeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere predostožnosti pri upotrebi

Etopozid se treba primjenjivati samo pod nadzorom kvalifikovanog ljekara sa iskustvom u upotrebi hemioterapijskih lijekova.

Tokom primjene etopozida mogu se pojaviti reakcije na mjestu ubrizgavanja.

S obzirom na mogućnost ekstravazacije, preporučuje se da se mjesto infuzije prati tokom primjene zbog moguće infiltracije. Nije poznato posebno liječenje reakcija ekstravazacije.

Ozbiljna mijelosupresija se može javiti sa infekcijom i krvarenjem.

Nakon primjene etopozida, prijavljena je fatalna mijelosupresija. Pacijenti liječeni lijekom Etoposid Sandoz se moraju pažljivo i često pratiti zbog mijelosupresije tokom i nakon terapije. Supresija koštane srži koja ograničava dozu je najvažniji aspekt toksičnosti povezane sa terapijom etopozida. Prije početka naredne doze etopozida, sljedeće vrijednosti se moraju odrediti: broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalna krvna slika. Ako se radio ili hemioterapija primjenjuju prije liječenja etopozidom, potrebna je faza oporavka kako bi se koštana srž obnovila u dovoljnoj mjeri.

Etopozid se ne bi trebao primjenjivati kod pacijenata kod kojih je broj neutrofila manji od 1500 ćelija/mm³ ili broj trombocita manji od 100.000 ćelija/mm³, izuzev ako ovo stanje nije izazvano sa malignim bolestima.

Doze koje se primjenjuju nakon početne doze se trebaju prilagoditi ukoliko je broj neutrofila manji od 500 ćelija/mm³ više od 5 dana ili je povezan sa povišenom tjelesnom temperaturom ili infekcijom, ukoliko je broj trombocita manji do 25 000 ćelija/mm³, ukoliko se drugi nivo kategorije 3 ili 4 toksičnosti javi ili je klirens bubrega manji od 50 ml/min.

Doza lijeka Etoposid Sandoz se treba promijeniti kako bi se prilagodila mijelosupresivnim dejstvima dodatno propisanih lijekova ili dejstvima prethodne radio ili hemioterapije koje su možda uticale na rezerve koštane srži.

Pojava akutne leukemije koja se može javiti sa ili bez pojave mijelodisplaznog sindroma, opisana je kod pacijenata koji su liječeni sa etopozidom u sklopu hemioterapijskih protokola. Niti kumulativni rizik kao ni predisponirajući faktori za razvoj sekundarne leukemije nisu poznati. Uloga režima primjene i kumulativne doze etopozida nije još uvijek u potpunosti jasna.

U određenim slučajevima kod pacijenata sa sekundarnom leukemijom koji su primili epipodofilotoksine je otkriveno da imaju hromozomsku anomaliju na 11q23. Ova anomalija je takođe otkrivena kod pacijenta koji su dobili sekundarnu leukemiju nakon podvrgavanja režimu hemioterapije bez

epipodofilotoksina i kod rekurentne leukemije. Dalja karakteristika sekundarne leukemije kod pacijenata nakon terapije epipodofilotoksinomse je izgleda kraća latencija. Prosječno vrijeme do nastanka leukemije je približno 32 mjeseca.

Ljekari moraju razmotriti moguće anafilaktičke reakcije zbog etopozida, koje se manifestuju kao drhtavica, povišena tjelesna temperatura, crvenilo lica, tahikardija, bronhospazam, dispneja i hipotenzija i mogu voditi do smrti (pogledati dio 4.8).

Liječenje je simptomatsko. Infuzija se mora odmah završiti i moraju se primijeniti simpatomimetici, kortikosteroidi, antihistamini i plazma ekspanderi u skladu sa procjenom ljekara.

Infuziju etopozida je potrebno primjenjivati kao sporu intravensku infuziju (obično u trajanju od 30 do 60 minuta) s obzirom da je hipotenzija prijavljena kao moguće neželjeno dejstvo brze intravenske injekcije. U svim slučajevima u kojima se upotreba etopozida za hemioterapiju razmatra ljekar mora razmotriti neophodnost i koristi lijeka naspram opasnosti od neželjenih dejstava. Većina njih je reverzibilna ukoliko se otkriju dovoljno brzo. Ukoliko se pojave ozbiljne nuspojave, doza se mora smanjiti i prekinuti sa lijekom. Moraju se poduzeti odgovarajuće korektivne mjere prema kliničkoj procjeni ljekra. Terapija etopozidom se treba nastaviti sa pažnjom i odgovarajućim razmatranjem dalje neophodnosti korištenja lijeka, sa naročitim razmatranjem mogućnosti javljanja toksičnosti.

Kod pacijenata sa niskim nivoima serumskog albumina rizik od toksičnosti indukovane etopozidom se može povećati. Kod pacijenata sa disfunkcijom jetre i bubrega se mora redovno provjeravati funkcija jetre i bubrega zbog rizika od akumulacije.

Prije početka liječenja sa etopozidom potrebno je staviti bakterijsku infekciju pod kontrolu.

Zbog mutagenog potencijala etopozida i muškarci i žene reproduktivne dobi moraju koristiti efektivnu kontracepciju tokom i 6 mjeseci nakon liječenja.

Ukoliko pacijent želi da ima djecu nakon završetka terapije, preporučuje se genetsko savjetovanje. Budući da etopozid može smanjiti plodnost kod muškaraca, čuvanje sperme bi se trebalo razmotriti ukoliko pacijent želi da kasnije ima potomstvo (pogledajte odjeljak 4.6).

Djeca i adolescenti:

Sigurnost i efikasnost etopozida kod djece i adolescenata nije utvrđena.

Ostale pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Ovaj lijek sadrži 260,6 mg etanola po ml. Kod doze od 120 mg/m², pacijent sa površinom tijela od 1,6 m² će primiti do 2,5 g alkohola. Ovo se mora uzeti u obzir kada se etopozid primjenjuje kod pacijenta sa istorijom alkoholizma, kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih grupa pacijenata kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Zbog sadržaja benzil alkohola, Etoposid Sandoz može prouzrokovati toksične reakcije i alergijske reakcije kod dojenčadi i djece do 3 godine starosti.

Etoposid Sandoz sadrži polisorbitat 80. Kod prijevremeno rođenih beba sindrom opasan po život sa zatajenjem jetre i bubrega, pogoršanje funkcije pluća, trombocitopenijom i ascitesom je povezan sa upotrebom injektabilnog proizvoda vitamina E koji sadrži polisorbitat 80.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Primjena visokih doza ciklosporina koje vode do doze od preko 2 000 ng/ml i oralnog etopozida je uzrokovala 80% povećanje izloženosti etopozidu (AUC) i smanjenje ukupnog klirensa etopozida iz tijela za 38% u poređenju sa monoterapijom etopozidom.

Istovremena terapija cisplatinom je povezana sa smanjenim klirensom etopozida cijelog tijela.

Istovremena terapija fenitoinom je povezana sa smanjenim klirensom etopozida cijelog tijela i smanjenom učinkovitosti.

Istovremena terapija varfarinom može voditi po povećane vrijednosti međunarodnog normalizovanog odnosa (INR). Preporučuje se pažljivo praćenje INRa.

Upotreba vakcine protiv žute groznice povećava rizik od sistemskih bolesti povezanih sa vakcinom sa fatalnim ishodom. Stoga je vakcinacija živim vakcinama kontraindikovana kod imunokompromitovanih pacijenata (pogledati dio 4.3).

Prethodna ili istovremena upotreba lijekova sa sličnim mijelospuresivnim dejstvima kao i etopozid može uzrokovati dodatna ili sinergistička dejstva.

Vezivanje za proteine plazme in vitro je 97%. Fenilbutazon, natrijum salicilat i acetilsalicilna kiselina mogu nepovoljno djelovati na vezanje etopozida na proteine.

Ukrštena rezistencija antraciklina i etopozida pokazana je u predkliničkim eksperimentima.

4.6. Primjena u trudnoći i tokom dojenja

Za etopozid se sumnja da uzrokuje ozbiljne urođene mane ukoliko se primjenjuje za vrijeme trudnoće. Teratogeno dejstvo etopozida je pokazano kod miševa i pacova. Do danas nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane studije kod trudnica. Ženama u reproduktivnom periodu se treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću. Ako se lijek upotrebljava tokom trudnoće ili ako pacijentica ostane trudna za vrijeme primjene lijeka, potrebno je pacijenticu upoznati sa mogućim štetnim učincima na plod.

S obzirom na mutageni potencijal etopozida, kako za žene, tako i za muškarce je potrebna učinkovita kontracepcija za vrijeme liječenja i 6 mjeseci nakon završenog liječenja. Potrebno je genetsko savjetovanje ako pacijent želi da ima potomstvo nakon završenog liječenja. Budući da etopozid može smanjiti plodnost kod muškaraca, čuvanje sperme bi se trebalo razmotriti ukoliko pacijent želi da ima potomstvo.

Nije poznato da li se etopozid izlučuje u majčino mlijeko. S obzirom da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućih štetnih učinaka etopozida na plod, potrebno je donijeti odluku da li da se prekine dojenje ili liječenje, uzimajući u obzir važnost primjene lijeka kod majke.

4.7 Dejstvo na sposobnost upravljanja vozilima i korištenja mašina

Za etopozid nisu sprovedene studije o dejstvima na sposobnost upravljanja vozilima ili upotrebe mašina. Ako se kod pacijenata jave umor ipospanost oni treba da izbjegavaju upravljanja vozilima i rukovanja sa mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedene po klasama organa i učestalosti koristeći sljedeću konvenciju:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasa organskog sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Benigne, maligne i neodređene neoplazme		Akutna leukemija				
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Mijelosupersija (sa fatalnim ishodom), leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, anemija					
Poremećaji srca		Infarkt miokarda, aritmija				
Poremećaji		Reakcije				

imunološkog sistema		anafilaktičkog tipa (mogu biti fatalne)				
Poremećaji nervnog sistema		Ošamućenost	Periferna neuropatija	Konvulzije (često udružene sa alergijskim reakcijama), neuritis optičkog živca, kortikalna prolazna sljepoća, neurotoksičnost (npr. pospanost, umor)		
Vaskularni poremećaji		Prolazna sistolna hipotenzija nakon brze intravenske primjene, hipertenzija				
Poremećaji disajnog sistema, grudne duplje i medijastinuma				Fibroza pluća, intersticijski pneumonitis		
Poremećaji probavnog sistema	Bol u trbuhu, opstipacija, mučnina i povraćanje, anoreksija	Mukozitis (uključujući stomatitis i ezofagitis), proljev		Disfagija, disgeuzija		
Poremećaji jetre i žučnih puteva	Hepatotoksičnost					
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija, pigmentacija	Osip, urtikarija, svrab		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, radijacijski dermatitis		
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene lijeka	Umor, opšta slabost	Ekstravazacija (uključujući toksičnost lokalnog mekog tkiva, oticanje, bol, celulitis i nekrozu, uključujući nekrozu kože), flebitis				

U odjeljcima dalje u tekstu incidenca neželjenih dejstava, koja se navodi kao prosječan procenat, potiče iz ispitivanja u kojima se etopozid upotrebljavao kao monoterapija.

Hematološka toksičnost

Nakon primjene etopozida prijavljena je mijelosupresija sa fatalnim ishodom. Najčešći dozno ograničavajući učinak etopozida je mijelosupresija. Oporavak kosne srži se obično završava za 20 dana; kumulativna toksičnost nije prijavljena.

Maksimum gubitka (nadir-najniže vrijednosti) granulocita i trombocita javlja se oko 10. do 14. dana nakon primjene etopozida zavisno od načina primjene i režima liječenja. Nadir teži da nastane ranije prilikom intravenske primjene u poređenju sa oralnom.

Leukopenija kod 60% do 91 %, teška leukopenija (manje od 1000ćelija/mm³) kod 7% do 17% pacijenata, trombocitopenija kod 28% do 41 %, teška trombocitopenija (manje od 50.000ćelija/mm³) kod 4% do 20% pacijenata. Izvještaji o povišenoj tjelesnoj temperaturi i infekciji su takođe bili vrlo česti kod pacijenata sa neutropenijom koji su se liječili sa eposidom.

Gastrointestinalna toksičnost

Mučnina i povraćanje su glavni neželjeni učinci etopozida na probavni sistem. Obično se mogu kontrolisati sa antiemetičkom terapijom. Javljaju se kod IV primjene kod 31 % do 43 % pacijenata. Gubitak apetita je uočen kod 10% do 13 % pacijenata.

Stomatitis je uočen kod prosječno 1% do 6% pacijenata. Dijareja je primjećena kod 1% do 13 % ovih pacijenata.

Alopecija

Reverzibilna alopecija, koja ponekad rezultira potpunom ćelavošću, primjećena je kod približno 66% pacijenata.

Promjene krvnog pritiska

Hipotenzija

Kod pacijenata je prijavljena, nakon brze intravenske primjene etopozida, prolazna hipotenzija koja nije povezana sa kardiotoksičnošću ili EKG promjenama. Hipotenzija se inače rješava prekidom injekcije etopozida i/ili suportivnim liječenjem. Kada se ponovo nastavlja sa infuzijom, potrebno je odabrati sporiju brzinu infuziju. Odložena hipotenzija nije primijećena.

Hipertenzija

U kliničkim studijama sa etopozidom prijavljena je hipertenzija. Suportivna terapija bi se trebala uvesti ukoliko je klinički značajna hipertenzija primjećena kod pacijenata koji primaju etopozid.

Alergijske reakcije

Takođe su prijavljene anafilaktičke reakcije da se javljaju za vrijeme ili neposredno nakon intravenske primjene etopozida.

Uloga koju koncentracija infuzije ili brzina infuzije imaju u razvoju anafilaktičkih reakcija nije sigurna. Krvni pritisak se obično normalizuje u roku od nekoliko sati nakon završetka infuzije.

Anafilaktičke reakcije se mogu pojaviti kod prve doze sa etopozidom.

Iznenadne fatalne reakcije sa bronhospazmom su prijavljene kod primjene etopozida.

Metaboličke komplikacije

Sindrom lize tumora (ponekad fatalan) prijavljen je nakon upotrebe etopozida sa drugim hemioterapijskim lijekovima.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nakon intravenske primjene ukupne doze od 2,4 do 3,5 g/m² kroz 3 dana, ozbiljne upale sluznice i mijelotoksičnost su se pojavili. Metabolička acidoza i slučajevi teške toksičnosti jetre su prijavljeni kod pacijenata koji su primili doze etopozida više od preporučenih.

Nije dostupan specifični antidot. Simptomatska i suportivna terapija je indikovana i pacijenti se moraju pomno pratiti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: derivati podofilotoksina
ATC: L01CB01.

Etopozid je polusintetički derivat podofilotoksina sa značajnom citotoksičnom aktivnosti i doziranjem koje zavisi od protokola primjene. Etopozid djeluje na funkciju topoizomeraze II (enzima koji otvara DNK) i inhibira DNK sintezu u terminalnoj fazi. Rezultat toga je cijepanje jednostrukog i dvostrukog lanca DNK. Smrt ćelije nastupa zavisno od koncentracije etopozida i trajanja izloženosti. Etopozid je ćelijski fazno specifičan sa zaustavljanjem u S fazi i G2 fazi ćelijskog ciklusa, ali se razlikuje od ostalih poznatih podofilinskih jedinjenja s obzirom na činjenicu da se ne nakuplja u metafazi, ali sprečava ćeliju od mitoze ili uništava ćelije koje se pripremaju za mitozu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kinetika etopozida kod ljudi je uglavnom opisana kao otvoreni, dvoodjeljenski model prve klase.

AUC (područje ispod krive koncentracije) i vremenska kriva pokazuju linearno povećanje nakon primjenjene intravenske doze etopozida.

Koncentracija etopozida u plazmi slijedi dozno nezavisnu bifaznu eksponencijalnu krivu nakon intravenske infuzije (0.5 do 3 sata) sa brzom fazom raspodjele od 0.5 do 2 sata i terminalnim poluživotom od 8±4 sata.

U fazi raspodjele, njegov volumen distribucije je 27.8 l i u stanju stabilne ravnoteže je 18.4-25.2 l.

Klirens u plazmi je 47.1-50.7 ml/min, renalni klirens je prosječno 1/3 klirensa plazme (13.5-16.3 ml/min) i vezivanje za proteine plazme je 97 %.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, klirens u plazmi je smanjen u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre i bubrega.

Pored nepromijenjenog etopozida, manje koncentracije cis-laktone, kao i trans-izomera i cis-izomera 4-dimetilepipodofilinske kiseline-9-(4,6-O-etiliden-β-d-glukopiranozida) se nalaze u plazmi. Koncentracija u likvoru pokazuje prihvatljive interindividualne raspone, što odgovara koncentraciji u plazmi od 0-14.3 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost

Etopozid je teratogen kod pacova u koncentracijama koje su manje od upotrebljenih osnovnih kliničkih doza.

Mutagenost

Pozitivni rezultati iz *in vitro* i *in vivo* studija genetske toksičnosti i hromozomskih aberacija pokazuju da je etopozid mutagen.

Kancerogenost

Ispitivanja na životinjama koja bi pokazala kancerogenost etopozida nisu sprovedena. Etopozid se smatra kao potencijalno kancerogeni lijek, jer oštećuje DNK i ima mutageni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Etanol 96%,
benzil alkohol,
makrogol 300,
polisorbat 80,
bezvodna limunska kiselina.

6.2. Inkompatibilnosti

Etopozid se ne smije miješati kada se primjenjuje sa drugim lijekovima.

Etopozid se ne smije razblaživati sa puferkim rastvorima čija je pH vrijednost ≥ 8 , jer tad dolazi do precipitacije.

6.3. Rok trajanja

U originalnom pakovanju: 3 godine.

Neupotreblijenu količinu lijeka potrebno je odbaciti.

Pripremljeni rastvor za infuziju je stabilan 24 sata kada se pripremi na odgovarajući način (pogledati dio 6.6).

6.4 Posebne mjere predostrožnosti za čuvanje

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Lijek čuvajte u originalnom pakovanju, kartonskoj ambalaži da bi se zaštitio od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj kontejnera

Smeđe bočice klasa I hidrolitičko staklo sa sivim čepom od hlorobutil gume, pakovan u kutiju.

1 bočica od 5 ml (100 mg)

Staklene bočice sa ili bez providnog plastičnog kontejnera (Onco-Safe)

6.6. Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje i drugo rukovanje

Etopozid je mutagena i potencijalno kancerogena supstanca. Prilikom pripreme i upotrebe potrebno je pridržavati se sigurnosnih mjera za rukovanje sa opasnim supstancama.

Rukovanje sa lijekom treba da je u skladu sa smjernicama za citotoksične supstance.

Sa citotoksičnim supstancama ne bi trebale trudnice da rukuju.

Obučeno osoblje mora da pripremi lijek pri tome noseći zaštitne rukavice, masku za lice i zaštitno odijelo.

Potrebno je izbjegavati kontakt sa kožom i sluznicama.

Na koži mogu da se jave reakcije koje su povezane sa slučajnom izloženosti etopozidu. Ako etopozid dođe u kontakt sa kožom ili sluznicom, odmah temeljito operite kožu ili sluznicu sa vodom i sapunom.

Prije primjene izračunata pojedinačna doza etopozida za svakog pacijenta se razblažuje u omjeru 1:50 do 1:100 sa fiziološkim rastvorom natrijum hlorida (0.9 %) ili rastvorom 5 % glukoze. Ostali rastvori se ne bi trebali upotrebljavati.

Više koncentrovani rastvori se ne bi trebali upotrebljavati zbog rizika od precipitacije.

Pri koncentraciji etopozida od 0.4 mg/ml ovakva precipitacija može da se javi u infuzionom setu ako se upotrebljava infuziona pumpa sa peristaltičkim djelovanjem.

Hemijska i fizička stabilnost napravljenog rastvora na ambijentalnoj temperaturi ili između 2°C i 8°C navedena je u tabeli ispod u tekstu.

Samo bistri rastvori se smiju upotrijebiti. Zamućeni rastvori se ne upotrebljavaju, odbacuju se.

Rastvarač	Koncentracija etopozida u mg/ml	Omjer razblaženja etopozida/rastvarača	Upotreba u satima
-----------	---------------------------------	--	-------------------

0.9 % rastvor NaCl	0.4 mg/ml	1:50 (5 ml + 250 ml)	24
	0.2 mg/ml	1:100 (5 ml + 500 ml)	24
5 % rastvor glukoze	0.4 mg/ml	1:50 (5 ml + 250 ml)	24
	0.2 mg/ml	1:100 (5 ml + 500 ml)	24

Napomena

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora sa 0.9 % NaCl ili 5 % glukozom je dokazana da je 24 sata na temperaturi od 25°C ili 2°C i 8°C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, pripremljena otopina se treba odmah upotrijebiti izuzev ako način pripreme lijeka isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, trajanje i uslovi skladištenja su odgovornost korisnika.

Ne razblažen rastvor etopozida ne smije doći u kontakt sa plastičnim materijalom (kao npr. šprice, infuzioni set) koji je napravljen od akrila ili polimera sastavljenih od akrilonitrila, butadiena i stirena, jer mogu da se polome ili da dođe do isticanja lijeka iz njih. Ovo nije uočeno sa razblaženim rastvorom.

Primjenu lijeka je potrebno provoditi prema uputama. Samo bistri rastvor bez vidljivih čestica se treba upotrebljavati.

Neupotrebijenu količinu lijeka potrebno je odbaciti.

Šprice, posudice (kontejneri), upijajući materijal, rastvori i bilo koji kontaminirani materijal je potrebno odložiti u označeni neosjetljivi kontejner i spaliti, u skladu sa lokalnim procedurama.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa nacionalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG, Mondseestraße 11, 4866 Unterach, Austrija
Fareva Unterach GmbH, Mondseestraße 11 4866 Unterach, Austrija

8. BROJ I DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Etoposid Sandoz koncentrat za rastvor za infuziju 20 mg / ml (100 mg/ 5 ml); reg.br.: 04-07.3-2-8346/19, datum reg.: 01.09.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

03. avgust 2023