

Кратка характеристика на продукта

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 1-20536/21.03.05

670/15.03.05

1. Име на лекарственият продукт

Ластет инж.

Lastet inj.

2. Качествен и количествен състав

1 ампула съдържа 100 mg в 5 ml разтвор

Съставка	Количество в една ампула	Предназначение
Etoposide	100 mg	Активна субстанция
Polysorbate 80	400 mg	Солюбилизатор
Anhydrous citric acid	10 mg	Стабилизатор
Macrogol 400	3 000 mg	Разтворител
Absolute ethanol	колкото е необходимо до 5 ml (1515 mg)	Разтворител

3. Лекарствена форма

Разтворът се разрежда със физиологичен разтвор.

Прилага се като интравенозна инфузия.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

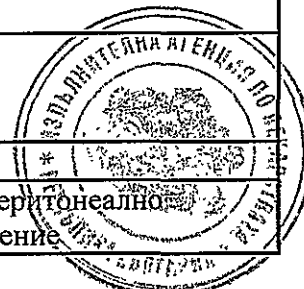
Комбинирани лекарствени протоколи при следните онкологични заболявания:

Дребноклетъчен рак на белия дроб, недребноклетъчен рак на белия дроб, малигнени лимфоми, остри левкемии, рак на тестиса, рак на яйчника, трофобластна болест, рак на стомаха.

Тези индикации са установени на базата на клинични резултати през последните 20 години.

Ефективността на лечението е представена на следната таблица чрез някои от многобройните резултати

Диагноза	Лечебен протокол	Честота на отговора	Забележка
Недребноклетъчен рак на белия дроб	EP	20%-30% 70%	+ лъчетерапия
Дребноклетъчен рак на белия дроб	CAV, EP (алтерниращ режим)	60%-75% 80%-90%	Разпространено заболяване Ограничено заболяване
Рак на тестиса	VEP	78% 47% (пълна ремисия)	Нисък риск Висок риск
Неходжкином малигнен лимфом	ProMACE-CytaBOM ProMACE-MOPP	79%-86% 74% (пълна ремисия)	Лимфоми със средна степен на малигненост
Остра нелимфоцитна левкемия	DAE	67% (пълна ремисия)	
Рак на стомаха	ELF	48%	
Рак на яйчника	EP	40%	Интраперитонеално приложение



4.2. Дозиране и начин на приложение

Дозирането на Ластет зависи от лечебния протокол.

Обикновено дозата е 60-100 mg/m²; пет последователни дни, през интервали от 3-4 седмици. При високодозови протоколи със стимулиране на стволовите клетки или автоложна костномозъчна трансплантация могат да се прилагат и по-високи дози, в зависимост от лекарствения протокол до обща доза от 60 mg/kg. Тези високодозови режими, които не са утвърдени за рутинно използване, трябва да се прилагат само в специализирани хематологични звена.

Лекарството трябва да се разрежда в обем не по-малък от 250 ml физиологичен разтвор за всеки 100 mg. Прилага се като бавна интравенозна инфузия за не по-малко от 30 min. за всеки 100 mg. В специалните случаи с високо дозови протоколи, Ластет може да се приложи неразреден в централен венозен съд, при спазване на предпазните мерки указани в лечебния протокол.

При деца дозата се определя от лечебния протокол и изчислява чрез телесното тегло.

При пациенти в старческа възраст дозировката се определя според поносимостта им към химиотерапия.

Бъбречна или чернодробна дисфункция може да доведе до намаляване на клирънса на етопозид. Тези намаления на клирънса на етопозид са доста неправилни и зависят от дозата, така че бъбречната и чернодробна дисфункция са относителна контраиндикация за прилагане на етопозид. В случаите при които прилагането на етопозид се счита за важно може да се препоръчат следните намаления на дозата: 33% намаление на дозата при креатининов клирънс 15-25 ml/min (0,25-0,42 ml/sec), 50% намаление при креатининов клирънс < 15 ml/min (0,25 ml/sec). Пациентите с обструктивна жълтеница имат намален чернодробен клирънс на етопозид, но при тези с нормална бъбречна функция това намаление може да се компенсира чрез усилена бъбречна екскреция. Често пациентите с обструктивна жълтеница имат и намалена бъбречна функция, поради което емпирично се препоръчва намаление на дозата с 50%. За мониториране на плазмените нива на етопозид при повечето клинични проучвания се използва HPLC като метод на избор.

4.3. Противопоказания

1. Абсолютни

- Тежка миелосупресия;
- Анамнеза за сериозна свръхчувствителност към лекарството;
- Бременност и кърмене;

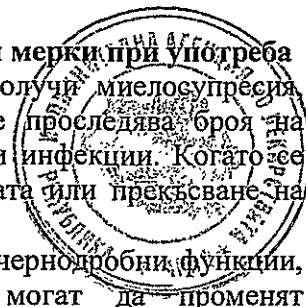
2. Относителни (прилагане с повишено внимание)

- Миелосупресия;
- Чернодробни заболявания;
- Бъбречни заболявания;
- Усложнения включващи инфекциозни заболявания;
- Пациенти с варицела (прилагането може да доведе до поява на фатални общи симптоми);

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Тъй като след прилагането на етопозид може да се получи миелосупресия, пациента трябва да се наблюдава внимателно, като се проследява броя на кръвните клетки, както и за симптоми на кръвотечение и инфекции. Когато се установят нарушения се прибегва до намаляване на дозата или прекъсване на приложението.

Преди прилагането трябва да се изследват бъбречните и чернодробните функции, тъй като бъбречните и чернодробни нарушения могат да променят



фармакокинетиката на лекарството. Намаленият серумен албумин, силно увреденото общо състояние и анамнеза за кръвопреливания са определени като клинични предсказващи фактори за повишена токсичност. При пациенти с такива симптоми етопозид трябва да се прилага с повишено внимание.

Тъй като при бързо въвеждане може да се проявят симптоми на свръхчувствителност трябва да се спазва посоченото време за прилагане – най-малко 30 min за 100 mg етопозид. Симптомите на свръхчувствителност са хипотензия, зачервяване на лицето, бронхоспазъм, цианоза и аритмия. Тези симптоми изчезват за няколко минути след прекъсване на интравенозното въвеждане на етопозид. Когато лекарството се прилага на млади хора и пациенти в репродуктивна възраст трябва да се обърне специално внимание за възможните ефекти върху герминативните тъкани.

При пациенти с по-дълго очаквана преживяемост преди започване на лечението трябва да се има предвид риска за поява на вторични неоплазми. Неразредените разтвори на етопозид, прилагани в специални случаи (високодозови протоколи на лечение) не трябва да се въвеждат в периферна вена, поради възможните ефекти на разтворителите, които биха могли да предизвикат флебит и болка във вената. Лекарството трябва да се прилага строго интравенозно. При случаи на екстравазация трябва да се предизвика усилена резорбция чрез локална инфилтрация с 1 ml (150 mg) хиалуронидаза последвана от топлинна процедура.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Миелосупресията предизвикана от етопозид може да бъде потенцирана от други антинеопластични лекарства, притежаващи такъв ефект, които се прилагат в комбинация с етопозид. При туморни модели у животни е установен синергизъм на противотуморната активност между etoposide и няколко други лекарства, cisplatin, vincristin, carboplatin, carmustine, cyclophosphamide и cytosine arabinoside. Не е наблюдаван синергизъм между etoposide и dactinomycin, daunorubicin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine и methotrexate.

Относителната липса на наслагващи се токсични ефекти на етопозид и цисплатин прави тази комбинация атрактивна за клинично прилагане. Клинично е демонстриран синергизъм при лечение на рак на тестиса и дребноклетъчен рак на белия дроб.

Нови изследвания ин витро при няколко клетъчни линии са показали антагонизъм когато клетките са третирани едновременно с етопозид и таксол.

Прилагането на етопозид след инхибитор на топоизомераза I, може да усили неговата цитотоксичност, тъй като продукцията на топоизомераза II се индуцира от инхибитора на топоизомераза I. Обратно на това едновременното прилагане на тези лекарства може да доведе до антагонизъм.

Повечето клинични данни показват, че фармакокинетиката на етопозид не се променя при едновременното му прилагане с други химиотерапевтични лекарства. Едновременното прилагане на етопозид с циклоспорин, обаче, променя значително фармакокинетиката на етопозид, като повишава неговото AUC (площта под кривата) с 80% и удвоява неговото време на полуживот ($t_{1/2}$). Предполага се, че механизмът на това взаимодействие се състои в инхибиране на преносителя на много лекарства Р-гликопротеин от циклоспорина в нормалните тъкани, което води до увеличена експозиция в тъканите. Установено е усилване на миелосупресията, поради което етопозид трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с лекарства, които повлияват механизмите на множествената лекарствена резистентност (MDR).

4.6. Бременност и кърмене



При изследвания на животни е установено тератогенно действие на етопозид във всички периоди на бременността. Поради това етопозид не трябва да се прилага при жени по време на бременността или при потенциално бременни жени. Опитите с животни са показали натрупване на етопозид в майчиното мляко. Поради което не е желателно да се прилага етопозид при кърмачки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарството е безопасно или е малко вероятно да нарушава директно способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Във втора фаза на клинични изследвания са оценени 561 случая на нежелани лекарствени реакции. Етопозид е оценен като сравнително добре поносимо лекарство. Острият дозоограничаващ ефект е миелосупресията. Честотата на отделните нежелани лекарствени реакции след интравенозно въвеждане на 60-100 mg/m² в пет последователни дни е следната:

1. Миелосупресията е дозоограничаващия фактор:

Левкопения – 80,1 %, предимно I-II степен с максимум на втората седмица след прилагането, възстановяване за 1-2 седмици

Анемия – 52,7 %, предимно I степен

Тромбопения – 38,2%, предимно I-II степен, с максимум на втората седмица след въвеждането, възстановяване за 1-2 седмици

2. Алоpecia: 75,7%. Тотална алоpecia (III-IV степен) 33,2%

3. Гастроинтестинални: анорексия 48,5%, гадене 38,2%, повръщане 16,6% (III степен 1,6%), стоматит 13,7%(III-IV 2,1%), диария 8,9%, болка в корема 2,7%, констипация 2%

4. Кожни: Обрив/екзантем 3% (реакции на свръхчувствителност)

5. Общи: неразположение 27,8%, повишена телесна температура 16,2%

6. Лабораторни (с изключение на хематологичните показатели):

Нежелани лекарствени реакции	Честота
Отклонение в стойността на тоталния протеин	5,7 %
Отклонение в отношението A/G	3,7 %
Повишаване на GOT	12,7 %
Повишаване на GPT	15,8 %
Повишаване на ALP	5,8 %
Повишаване на LDH	6 %
Повишаване на BUN	8,1 %
Повишаване на серумния креатинин	2,7 %
Отклонение в йонограмата	3,7 %

При пациенти третирани с етопозид наскоро е описана вторична остра нелимфоцитна левкемия. Това заболяване се различава от другите вторични левкемии по това, че неговия латентен период е по-къс, в костния мозък преобладават моноцитните или миеломоноцитните елементи, а нарушенията в хромозома 11 са чести. Описани на няколко нарушения в хромозома 11, като най-често това е транслокацията t(9,11). Най-много случаи са наблюдавани при деца след лечение на остра лимфоцитна левкемия. Големият процент за когото е приложена голяма кумулативна доза етопозид за продължителен период от време. При пациенти с краткотрайни химиотерапевтични протоколи съдържащи етопозид лечение на герминативно-клетъчни тумори честотата на вторичната левкемия е крайно ниска. В група от 310 пациенти само 0,3 % са развили остра нелимфоцитна левкемия.

4.9. Предозиране



Остри опити на животни:

При интравенозно въвеждане на кучета за изследване на острата токсичност са установени леко възбуждение и нарушение в поведението, последвани от задух. Сомнолентност или кома с продължителност 2-5 часа са наблюдавани преди смъртта на тези животни, 3 до 5 дни след въвеждането. Еднократните LD₅₀ при животни са следните:

LD₅₀ mg/kg

Мишки		Плъхове		Кучета	
мъжки	женски	мъжки	женски	мъжки	женски
203	237	75	88	10-40	10-40

На хора:

Най-високата доза използвана при хора е 60 mg/kg при миелоаблативни протоколи, изискващи автоложна или алогенна костномозъчна трансплантация. Тези дози освен тоталната миелосупресия обикновено са придружение от стоматит.

Лечение на предозирането при хора:

Етопозид не може да бъде премахнат чрез хемодиализа поради високата степен на свързване с плазмените протеини (около 96%). При тежка миелосупресия трябва да се приложат растежни фактори или да се извърши костномозъчна трансплантация.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група:

АТС: L01CB01 цитостатици

Механизъм на действие:

Етопозид притежава цитотоксична активност, действайки в късните S и G2 фази. Предизвиква блокиране на клетъчния цикъл, поради което туморните клетки третирани с етопозид имат намалена митотична фракция. Блокирането на клетъчния цикъл се предизвиква от сравнително ниски концентрации на етопозид. Като основен механизъм на действие на етопозид се приема инхибирането на ДНК топоизомеразата II. Този ензим участва в разгъването на молекулата на ДНК по-време на репликацията. Ензимът предизвиква разкъсвания в двойната верига на ДНК, които след това съединява отново. За да изпълни това топоизомеразата II образува една преходна ковалентна връзка между ДНК и ензима. Етопозидът стабилизира този комплекс, което води до неспособност за репарация на разкъсванията на двойната верига на ДНК. Етопозидът се свързва обратимо с топоизомеразата II, поради което по-продължителният контакт с етопозид води до по-продължително инхибиране на ензима. Това е причината за изразената зависимост на действието на етопозид от протокола на въвеждане при стандартни дози (3-5 дневни протоколи). Етопозид е по-активен при туморни клетки с по-високи нива на топоизомеразата II, което показва важната роля на взаимодействието с ензима за неговата цитотоксичност.

Все още не е напълно изяснено как образуването на стабилизирани ДНК-топоизомеразата II – етопозид предизвиква клетъчна смърт. Предполага се, че етопозид може да има и други молекулярни механизми на цитотоксичното действие. Резултати от изследвания ин витро показват, че при много високи концентрации (≥ 10 mg/l) клетките влизат в "замразено състояние" във всяка точка на клетъчния цикъл, а не само в премитотичната фаза, което показва, че съществуват допълнителни механизми на цитотоксичността.



5.2. Фармакокинетични данни

Фармакокинетика:

След еднократна венозна инфузия на Ластет в доза 80-120 mg/m² е наблюдавана двуфазна крива на елиминиране, с t_{1/2} 0,13 – 0,39 часа в фазата “а” и 3,33 – 4,85 часа в “в” фазата. Времето на полуживот на етопозид вероятно не зависи от дозата и е по-късно при деца. При повтаряне на инфузията в пет последователни дни не се наблюдава тенденция за акумулиране. Най-голямата средна плазмена концентрация на етопозид не надвишава 24,2 mg/ml след интравенозна инфузия на 80-120 mg/m².

Плазмената площ под кривата (AUC) в равновесната фаза се увеличава линейно при увеличаване на дозите на етопозид, въведени като интравенозен болус или като продължителна инфузия. (AUC = 39,31 mg/mlxhr след доза 102 mg/m²). Максималната плазмена концентрация на етопозид също е в линейна зависимост с дозата.

Обемът на разпределение на етопозид в равновесната фаза е 7-17 l/m² със значителни вариации между отделните изследвания.

Разпределение:

В опити на животни разпределението на 3H-етопозид е изследвано при плъхове след еднократно интравенозно въвеждане. 24 часа по-късно основната част от лекарството е била в съдържимото на тънките черва и цекума, което показва, че главния път на екскреция при плъхове е чрез жлъчката. По-късно лекарството било разпределено в големи количества в черния дроб и бъбреците. Концентрациите във всички органи и тъкани били подобни на тези в кръвта, с бързо намаляване на нивата. Не е наблюдавана акумулация в органите и тъканите. Много малки концентрации са открити в централната нервна система. Това показва много слабо проникване на етопозид през кръвно-мозъчната бариера.

Свързване с плазмените протеини:

Етопозид се свързва около 96 % с протеините в човешката плазма. Приема се, че етопозид лесно преминава от формата свързана с плазмените протеини към несвързаната форма. Несвързаната форма определя ефикасността и нежеланите лекарствени реакции. Приема се, че етопозид се свързва главно с албумина в плазмата.

Метаболизъм, екскреция:

Около 30-50 % от етопозид се открива непроменен в урината. Останалата част се метаболизира главно до хидрокси-ацидни форми и глюкуронид както и до сулфатни конюгати. В плазмата не са установени такива конюгати. Ин витро метаболизма на етопозид до хидрокси-ациден метаболит е установен при чернодробни клетки. И двата метаболита се екскретират предимно чрез урината. До 58 % от приложената доза на етопозид може да се намери в урината като хидрокси-ациден метаболит и 5-22 % като сулфатни и глюкуронидни конюгати. Жлъчната екскреция на непроменен етопозид е минимална, 1-6% от приложената доза при различни изследвания. Жлъчната екскреция на метаболитите също е минимална.

Вероятно хората могат да екскретират с урината и жлъчката 100% от въведената интравенозна доза на етопозид.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Виж предупрежденията за безопасност при употреба.



6. Фармацевтични данни

Lastet inj. е прозрачна бледо жълта на цвят леко вискозна течност.

6.1. Помощни вещества

Полисорбат 80
Анхидридна (безводна) лимонена киселина
Макрогол 400
Абсолютен етанол

6.2. Несъвместимости

Поради това, че за инфузионния разтвор са необходими максимални концентрации на етопозид и разтворителите, Lastet inj. не трябва да се смесва с други лекарства в разтвор. При специални случаи когато се инфузира неразреден разтвор трябва да се използват само полиетиленови спринцовки и инфузионни системи. Други материали (PVC) може да бъдат атакувани от разтворителите.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на пакетирания Lastet inj. е 3 години.
След разреждането може да се употребява както следва:

Съотношение на разреждане	Концентрация на етопозид в разтвора (mg/ml)	Минимално време до преципитация	Ограничение на времето за прилагане след разреждане
100	0,2	9 часа	6 часа
50	0,4	4,5 часа	3 часа
25	0,8	45 минути	30 минути

6.4. Специални мерки при съхранение

Продукта трябва да се съхранява при стайна температура и да се предпазва от замръзване.

6.5. Данни за опаковката

Безцветна стъклена ампула. Стикер върху ампулата.
Картонена кутия съдържаща 10 ампули и листовка.

6.6. Указания за приложение

Освен при специалните случаи на централна венозно въвеждане (високодозна химиотерапия), съдържанието на ампулата трябва да се разрежи в физиологичен разтвор преди употреба в обем не по-малък от 250 ml за една ампула (100 mg).
Минимална продължителност на инфузията – 30 минути за всеки 100 mg от лекарството. При прилагане на лекарството да се спазват общоприетите мерки за работа с цитостатици.

7. Притежател на разрешението за употреба

Nippon Kayaku Co., Ltd.
11-2, Fujimi 1 chome, Chiyoda-ku,
Tokyo 102-8172, Japan

8. Регистрационен номер

9. Последна редакция на текста

Септември 2004 г.

