

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование на лекарствено средство

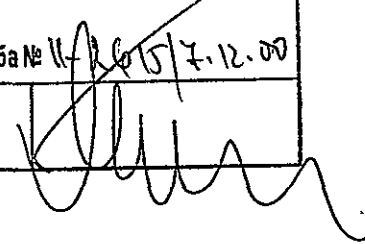
ЕТОРОФНОС™

2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон ЕТОРОФНОС™ съдържа 113,6 mg etoposide phosphate (еквивалентен на 100 mg etoposide)

3. Фармацевтична форма

Прах за инфузия

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-26/15/7.12.00	
598/17.10.00	

4. Клинични особености

4.1. Показания

ЕТОРОФНОС™ е показан за лечение на следните неоплазми:

Рефрактерни тумори на тестисите: в комбинация с други цитостатици при пациенти, на които вече е проведено съответно хирургическо, химиотерапевтично или рентгенотерапевтично лечение.

Дребноклетъчен карцином на белия гроб: в комбинация с други одобрени цитостатици като терапия от първи ред.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

ЕТОРОФНОС™ прах за инфузия трябва да се разтвори преди употреба (виж "Инструкции за употреба", по-долу).

Обичайната доза на етопозид в комбинация с други одобрени цитостатици при карцином на тестисите варира от 50 до 100 mg/m²/ден от 1 до 5-ти ден или 100 mg/m²/ден на 1,3 и 5 ден. Трябва да се употребяват еквивалентни дози на Etopophos™ (etoposide phosphate).



При гребноклетъчен белодробен карцином, обичайната доза на етопозид в комбинация с други цитостатици варира от 35 mg/m²/ден за 4 дни до 50 mg/m²/ден за 5 дни. Прилагат се еквивалентни дози на Etoporphos™.

Etoporphos™ разтвори могат да се приложат като инфузии с продължителност от 5 до 210 минути. Химиотерапевтичните курсове се повтарят през интервали от 3-4 седмици след адекватно възстановяване от токсичните последици.

Дозировката трябва да се промени като се има предвид и костномозъчния супресивен ефект на другите лекарства в комбинация, или ефектите на предхождаща облъчваща терапия, която изчерпва костномозъчните резерви.

Употреба в педиатрията

Не е установена ефективността и безопасността на препарата в педиатрията. Съобщени са данни за анафилактични реакции при деца, които са получавали етопозид (виж по-долу "Предупреждение").

Бъбречни увреждания

При пациенти с увредена бъбречна функция, следните коригирани начални дози трябва да се имат предвид, на основата на измерения креатининов клирънс:

Измерен креатининов клирънс	> 50 ml/min	15-50 ml/min
Etoposide	100 % от дозата	75% от дозата



Следващите дози етопозид трябва да са съобразени с поносимостта и клиничния ефект при пациентите. Трябва да се приложат коригирани еквивалентните дози на Etorophos™.

Няма данни при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 15 ml/min, като при тях трябва да се има предвид и понататъшна редукция на дозата.

4.3. Противопоказания

Etorophos™ е противопоказан при пациенти, показали преди това свръхчувствителност към етопозид, етопозид фосфат или някоя от съставките на препарата Etorophos™.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Etorophos™ трябва да се употребява под контрола на лекар с опит в лечението с противотуморни средства.

Пациенти лекувани с Etorophos™ трябва често да бъдат наблюдавани за миелосупресия по време и след лечението. Дозо-зависима миелотоксичност е основната токсичност по време на терапия с Etorophos™. Затова преди започване на лечението с Etorophos™ или на всеки следващ курс се оценяват както следва: брой на тромбоцитите, стойност на хемоглобина, брой на левкоцитите и диференциалната кръвна картина. При брой на тромбоцитите под 50 000/mm³ или абсолютен брой на левкоцитите 500/mm³, терапията трябва да бъде отложена, докато тези показатели се възстановят достатъчно.

Токсичността на бърза инфузия с Etorophos™ при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция не е адекватно изследвана.

Токсичният профил на Etorophos™ когато се прилага като инфузия в дози по-високи от 175 mg/m² не е очертан.



Лекарите трябва да имат предвид, че е възможно развитието на анафилактични реакции, изразяващи се в треска, висока температура, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и хипотония. По-висока честота на анафилактично-подобните реакции е била съобщена при деца, които са получавали инфузии на етопозид в концентрации по-високи от препоръчаните. Ролята на концентрацията или скоростта на инфузия, имаща значение при тези анафилактични реакции е несигурна (виж “Нежелани лекарствени реакции” по-долу). Терапията е симптоматична. Инфузията трябва незабавно да се прекрати, като се последва от приложението на хипертонични средства, кортикостероиди, антихистамини или обемни заместители по лична преценка на лекар. Еторорфос™ трябва да се счита за потенциален карциноген при хора. Наблюдавана е остра левкемия с или без предлевкемична фаза в редки случаи при болни лекувани с етопозид самостоятелно или в комбинация с други противотуморни средства. Рискът от развитието на предлевкемичен или левкемичен синдром е неясен. Тестове за карциногенност с Еторорфос™ не са провеждани при опити с лабораторни животни. Изследвания с експериментални модели показват, че Еторорфос™ трябва да се счита за потенциален мутаген и може да окаже влияние върху мъжката фертилност (виж “ Предклинични данни за безопасност”).

Предпазни мерки

Във всички случаи, когато е необходимо приложението на Еторорфос™ за химиотерапия, лекарят трябва да оцени нуждата и ползата от лекарството срещу риска от странични ефекти. Повечето от тези ефекти са обратими, ако се открият рано. Ако настъпят тежки реакции, дозата на лекарството трябва да се намали или лечението да се



преустанови и трябва да се вземат съответните коригиращи мерки по преценка на лекар. Възстановяването на терапията с Etorophos™ трябва да става с внимание и адекватна преценка на нуждата от лекарството и бдителност за възможното рецидивирание на токсичността.

Пациенти с нисък серумен албумин са с повишен риск от токсичност, дължаща се на терапията с етопозид. По време на курса на лечение с Etorophos™ трябва да се провежда периодичен контрол на пълната кръвна картина. Тя трябва да се изследва преди всеки курс на лечение и на съответни интервали по време и след терапията.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

Etorophos™ трябва да се прилага с внимание при комбиниране с лекарства, потискащи фосфатазната активност (напр. Левамизол хидрохлорид).

Високи дози циклоспорин наг 2000 ng/ml приложени с перорален етопозид са водели до 80% увеличение на етопозидната експозиция с 38% намаляване на тоталния телесен клирънс на етопозид в сравнение със самостоятелното приложение на етопозид.

Употребата на цисплатина е свързана с редукция на тоталния телесен клирънс. При деца предхождащата употреба на цисплатина може да доведе до намаляване на тоталния телесен клирънс на етопозид.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Etorophos™ може да причини увреждане на плода при бременни жени. Етопозид е тератогенен за мишки и плъхове (виж “Предклинични данни за безопасност по-голу) и поради това много вероятно е Etorophos™ (etoposide phosphate) също да е тератогенен.



Ако препаратът се дава по време на бременност или жената забременее в курса на лечение, тя трябва да бъде предупредена за потенциалната опасност за плода. Жените в детородна възраст трябва да се съветват да не забременяват по време на терапията.

Кърмене

Не е известно дали лекарството се екскретира в кърмата. Поради това, че много лекарства се екскретират в кърмата и съществува опасност от тежки странични реакции у кърмачето под влияние на Etorophos™, решението дали да се прекъсне кърменето или лечението се взема след преценка важността на терапията за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на Etorophos™ не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

Etorophos™ се понася добре като монотерапия в клинични изследвания включващи 206 пациенти с голямо разнообразие на малигнени заболявания и в комбинация с цисплатина при 60 болни с дребноклетъчен белодробен карцином. Най-честите клинично значими странични реакции са левкопенията и неутропенията.

Следните инциденти на странични ефекти са съобщени при изследвания с Etorophos™, приложен на 98 пациенти като монотерапия с обща доза от 450 mg/m² или по-голяма в продължение на 5 последователни дни или на 1,3,5, ден от схемата по време на първия курс на терапията.

Най-честият ефект на Etorophos™ е била левкопенията (< 4000 клетки/mm³), наблюдаван при 91% от пациентите. Тежка левкопения (<1000 клетки/mm³) е наблюдавана при 17% от болните.



Неутропения (<2000 клетки/ mm^3) е наблюдавана при 88% от болните и е била тежка (<500 клетки/ mm^3) при 37%.

Тромбоцитопенията ($<100\ 000$ тромбоцити/ mm^3) се съобщава при 23% от болните, а при 9% намалението е под $50\ 000$ тромбоцити/ mm^3 .

Анемия (Hb <11 g/dl) е наблюдавана в 72%, а тежка с Hb <8 g/dl при 19% от пациентите.

Гастроинтестиналните ефекти, които са били леки до средни по тежест са включвали гадене и/или повръщане (37% пациенти), анорексия (16%), възпаление на лигавиците (11%), запек (8%), коремна болка (7%), диария (6%) и промени във вкуса (6%).

Астения или ефекти на неразположение при 39% от болните.

Алоpecia е наблюдавана при 33%.

Други съобщения за странични ефекти са за: треска (24%), световъртеж (5%) и екстравакуларизация/флебити (5%).

Тъй като етопозид фосфат се превръща ин vivo в етопозид страничните ефекти, свързани с етопозид могат да се очакват и при терапия с Etoporphos™.

Хематологична токсичност: Миелосупресията след терапия с етопозид е дозо-зависима и дозо-ограничена. Най-ниските стойности на левкоцитите се наблюдават от 15 до 22 ден след началото на терапията, на гранулоцитите от 12 до 19 ден, а на тромбоцитите от 10 до 15 ден. Костномозъчната функция обикновено се възстановява на 21 ден, но може да се удължи и да няма данни за кумулативна токсичност.

Втрисания и инфекция са били наблюдавани при пациенти с неутропения.

Гастроинтестинална токсичност: Основните гастроентерологични симптоми на токсичност са гадене и повръщане. Тежестта им е лека до средна като прекъсване на лечението се налага при 1% от пациентите. Обикновено гаденето и повръщането се контролират с антиеметична терапия.

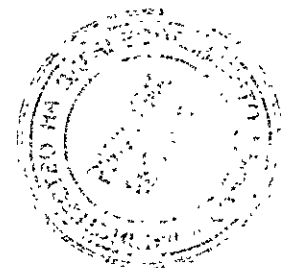


Промени в кръвното налягане: В клинични изпитвания, 151 болни са били лекувани с Etorophos™ с продължителност на инфузиите от 30 до 210 минути, докато 63 пациенти са получавали Etorophos™ като 5 минутна болусна инфузия. От тях 4 пациенти са имали един или повече епизоди на хипертония и 8 пациенти са били с един или повече епизоди на хипотония, които може да са били свързани или не с лечението. Един епизод на хипотония е бил съобщен сред пациентите, които са получавали 5 минутна болусна инфузия. Когато се е наблюдавала клинично значима хипертония или хипотония с Etorophos™ е била прилагана съответната поддържаща терапия.

Алергични реакции: Анафилактично-подобни реакции, изразяващи се в студени тръпки, повишаване на температурата, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея, силно потоотделяне, треска, сърбеж, хипертония или хипотония, загуба на съзнанието, гадене и повръщане са били зъбцени при 3% (7/245) от болните лекувани с Etorophos™. Тези реакции обикновено бързо се овладяват след прекъсване на инфузията и приложението на хипертоници, кортикостероиди, антихистамини или обемозаместващи средства. Обаче реакциите могат да са фатални. Анафилактично-подобните реакции настъпват по време на началните инфузии с Etorophos™. Подуване на лицето/езика, кашлица, обилно потене, цианоза, сухота в гърлото, ларингоспазъм, болки в гърба и/или загуба на съзнанието понякога настъпват в комбинация с горните реакции. В допълнение апнея, свързана със свръхчувствителност се съобщава рядко.

Обрив, уртикария и/или сърбеж се съобщават рядко при препоръчаните дози. При изследваните дози се съобщават данни за генерализиран сърбеж, еритематозен макулопапулозен обрив, съпроводен от периваскулит

Алопеция: Обратима алопеция, понякога прогресираща до пълна плешивост е наблюдавана при 44% от пациентите.



Други токсичности: Рядко се съобщават следните странични реакции-променен вкус, треска, пигментация, коремна болка, запек, дисфагия, преходна кортикална слепота, неврит на оптичния нерв и единични съобщения за дерматит, напомнящ радиационния. Рядко може да се наблюдава чернодробна токсичност.

4.9. Предозиране

Не са познати доказани антидоти при предозиране с Etoporphos™. При мишки, еднократното бързо интравенозно приложение на Etoporphos™ е било летално при доза 120 mg/kg или повече (7 пъти обичайната човешка доза на основата на mg/m²) и е било свързано с признаци на невротоксичност.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Наблюдаваната *in vitro* цитотоксичност на етопозид фосфат е значително по-ниска в сравнение с етопозид, което вероятно се дължи на необходимостта от превръщането му до активната молекула етопозид чрез дефосфорилиране. Механизмът на действие е същия както при етопозид. Той спира развитието на пилешките фибробласти в метафазата. Счита се, че е най-активен по време на G₂ фазата на клетъчния цикъл у бозйниците. Наблюдават се два различни дозозависими отговора. При високи концентрации (10 µg/ml или повече) се наблюдава лизис на клетките, навлизащи в митоза. При ниски концентрации (0,3 до 10 µg/ml) се инхибира навлизането на клетките в профазата. Етопозид не повлиява преразпределението на микротубулите. Преобладаващият макромолекулен ефект на етопозид вероятно е индукция на прекъсването на ДНК връзките чрез взаимодействие с ДНК топоизомераза II или образуването на свободни радикали.



5.2 Фармакокинетични свойства

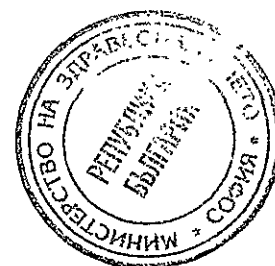
След венозно приложение на Etorophos™, етопозид фосфат бързо и пълно се превръща в плазмата до етопозид. В изследвания на интравенозно приложение на моларни еквивалентни дози на етопозид и етопозид фосфат при пациенти с различни малигнени заболявания, като се използват различни дозови режими, фармакокинетичните параметри на двете фармакологични средства (AUC и C_{max}) са съвсем еднакви.

От гледна точка на биоеквивалентността, следната информация за фармакокинетиката на етопозид трябва да се има предвид.

При венозно приложение диспозицията на етопозид се описва най-добре като бифазен процес с полуживот на разпределение около 1,5 часа и терминален полуживот на елиминиране вариращ от 4 до 11 часа. Общият телесен клирънс е от 33 до 48 ml/min или от 16 до 36 ml/min/m² и подобно на терминалния полуживот на елиминиране е независим от дозата при диапазон над 100 до 600 mg/m². Над този диапазон, стойностите на AUC и C_{max} се увеличават в линейна зависимост от дозата. Етопозид не кумулира при прилагане на 100 mg/m² дневно в продължение на 4 до 5 дни.

Средният обем на разпределение при равновесно състояние се понижава в порядъка на 18 до 29 l или 7 до 17 l/m². Етопозид преминава слабо в цереброспиналната течност. Макар че се открива в нея и в интрацеребралните тумори, концентрациите там са по-ниски, отколкото в екстрацеребралните тумори и плазмата. Концентрациите на етопозид са по-високи в здравия бял гроб, отколкото в метастазирал бял гроб и са същите в първичните тумори и нормалните тъкани на миометриума. Етопозид е високо протеинно свързан in vitro (97%) с човешките плазмени протеини.

След венозно приложение на ³H-етопозид (70-290 mg/m²), средно радиоактивността се излъчва в урината от 42 до 67%, а във фекалиите



от 0 до 16% от дозата. По-малко от 50% от венозно въведената доза се екскретира с урината като етопозид, със средно излъчване от 8 до 35% за 24 часа.

При деца приблизително 55% от дозата на етопозид се екскретира непроменена с урината за 24 часа. Средният бъбречен клирънс на етопозид е 7-10 ml/min/m² или 35% от общия клирънс при дози над 80-600 mg/m². При деца е открита обратна зависимост между нивата на албумина в плазмата и бъбречния клирънс на етопозид. Етопозид се елиминира от организма чрез бъбречни и небъбречни процеси. Не е известен ефектът на бъбречните заболявания върху клирънса на етопозид при деца.

Жлъчната екскреция е второстепенен път за елиминация на етопозид. Само 6% или по-малко от венозно въведената доза се откриват в непроменен вид в жлъчката.

Основният небъбречен клирънс на етопозид се осъществява чрез метаболизма. Основният метаболит в урината при деца и възрастни е hydroxy acid [4' - demethylepipodophyllic acid-9-(4,6-0-(R)-ethylidene-β-D-glucosuruganoside)], образуван чрез отваряне на лактонов пръстен. Той също присъства и в човешката плазма, вероятно като транс изомер.

Глюкорониди и/или сулфатни конюгати на етопозид се екскретират в урината на човека и представляват 5-22% от въведената доза. В допълнение, O-деметирирането на диметоксифеноловия пръстен настъпва чрез CYP450 3A4 изоензимен път като се произвежда съответен катехол.

При възрастни, тоталният телесен клирънс на етопозид корелира с креатининовия клирънс, концентрацията на серумен албумин и небъбречния клирънс. Пациенти с увредена бъбречна функция, получаващи етопозид са показали намален бъбречен клирънс, увеличено AUC и по-



малък обем на разпределение в steady state. При деца повишаване нивото на СГПТ в серума е свързано с намален общ телесен клирънс на етопозиг.

5.3. Предклинични данни за безопасност.

Карциногенеза: Не са провеждани тестове за карциногенност с Еторофос™ при лабораторни животни.

Мутагенеза: Еторофос™ не е мутагенен в in vitro микробиален тест на Ames и E. Coli WP2 invA обратим мутагенен тест. Докато етопозиг фосфат се превръща бързо и напълно в етопозиг in vivo, и етопозиг е мутагенен в тест на Ames, то Еторофос™ трябва да се счита за потенциален мутаген in vivo.

Увреждане на фертилитета: В плъховете орална доза Еторофос™ от 86 mg/kg/ден (около 10 пъти обичайната човешка доза на mg/m²) или по-голяма, приложена за 5 последователни дни води до необратима тесстикуларна атрофия. Необратимата тесстикуларна атрофия също присъства в плъховете третирани с Еторофос™ венозно за 30 дни с 5,11 mg/kg/ден (около половината от обичайната човешка доза на mg/m²).

Тератогенеза: В плъховете венозно въведената доза от 0.4 mg/kg/ден (около една двадесета от обичайната човешка доза на mg/m²) по време на органогенезата причинява токсичност в майчиния организъм, ембриотоксичност и тератогенност (скелетни аномалии, ексенцефалия, енцефалоцеле, анофтальмия). По-високи дози от 1,2 и 3,6 mg/kg/ден (около една седма и половината от обичайната човешка доза на mg/m²) води до 90 и 100% резорбция на ембриона.

В мишки, еднократна доза от 1,0 mg/kg доза етопозиг (една шестнадесета от обичайната човешка доза на mg/m²), приложена интраперитонеално на 6,7 и 8 гестационни дни, причиняват ембриотоксичност, черепни аномалии и големи скелетни малформации. Интраперитонеална доза от 1,5 mg/kg (около една десета от обичайната



човешка доза на mg/m^2), приложена на 7 гестационен ден, причинява увеличаване на инцидентите от интраутеринна смърт и фетални малформации и значително намаляване на средното тегло на фетуса.

6. Фармацевтични особености

6.1. Списък на помощните вещества

Dextran 40

Sodium citrate

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Флакони неотворени: 36 месеци

Разтворени и /или разрежени разтвори: Да се използват за 24 часа. Замразеният в хладилник разтвор на Etoporphos™ трябва да се употреби веднага след темпериране на стайна температура.

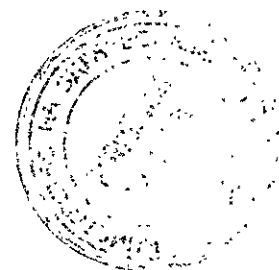
6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Флакони неотворени: Съхраняват се в хладилник (2-8° C) в оригинални опаковки, на защитено от светлина място.

Разтворени и /или разрежени разтвори: Съхраняват се в хладилник (2-8° C) в стъклени или пластмасови контейнери.

6.5. Произход и съдържание на контейнерите

Чисти, стерилни, тип I стъклени, еднократни флакони, запечатани с бутил гумени запушалки и алуминиеви плътно затворени капачки, съсдържащи 113,6 mg etoposide phosphate (еквивалентен на 100 mg etoposide). Всеки флакон е поставен в индивидуална картонена кутия.



6.6. Инструкции за употреба

Предпазни мерки при приложение: Както и с други потенциално токсични вещества, боравенето и приготвянето на разтвори с Etoporphos™ трябва да става с внимание. Възможни са кожни реакции при контакт с него. Препоръчва се използването на ръкавици. Ако Etoporphos™ попадне върху кожата и лигавиците, те трябва веднага да се промият обилно с вода и сапун.

Подготовка за интравенозно приложение: Непосредствено преди употреба, съдържанието на един флакон трябва да се разтвори с 5 или 10 ml от един от следните стерилни разтвори:

Вода за инжекции по USP

5% Dextrose USP

0,9% натриев хлорид за инжекции USP

Бактериостатична вода за инжекции с бензил алкохол

Бактериостатичен натриев хлорид за инжекции с бензил алкохол

Разтворите приготвени както е описано ще съдържат еквивалент на 20 mg/ml или 10 mg/ml etoposide (22,7 mg/ml или 11,4 mg/ml etoposide phosphate), респективно. След разтваряне, горните разтвори могат да се приложат без последващо разреждане, или могат да се разреждат до концентрации ниски като 0,1 mg/ml etoposide с 5% Dextrose или 0.9% натриев хлорид.

Разтворите на Etoporphos™ трябва да се приготвят по антисептичен начин. Парентералните лекарствени форми трябва да се преглеждат визуално за частички или оцветяване преди приложение, когато разтворът и контейнера позволяват.

Мерки за работа и изхвърляне на разтворите: Необходимо е да се спазват процедурите, които важат за противотуморни средства.



7. Притежател на пазарната оторизация
8. Номер на пазарната оторизация
9. Дата на първата оторизация/пререгистрация
10. Дата на (частичната) редакция на текста
Май 1997

