

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lastet Cap. 50, 50 mg, kapsule, meke
INN: etopozid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 50 mg etopozida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, meka sadrži 13,02 mg, sorbitola, 0,74 mg etilaparahidroksibenzoata i 0,37 mg propilparahidroksibenzoata .

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka želatinska kapsula svetlo crvenonaranđaste boje, koja sadrži bezbojnu do svetložutu, bistru viskoznu tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Recidiv ili refraktorni tumori testisa

Lek Lastet Cap. 50 je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima koji se koriste u terapiji recidiva ili refraktornog tumora testisa kod odraslih.

Mikrocelularni karcinom pluća

Lek Lastet Cap. 50 je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima koji se koriste za terapiju mikrocelularnog karcinoma pluća kod odraslih.

Hoćkinov limfom

Lek Lastet Cap. 50 je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima koji se koriste za terapiju Hoćkinovog limfoma, kao druga linija terapije kod odraslih.

Non-Hoćkinov limfom

Lek Lastet Cap. 50 je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima koji se koriste za terapiju relapsa ili refraktornog non-Hoćkinovog limfoma kod odraslih.

Akutna mijeloidna leukemija

Lek Lastet Cap. 50 je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima koji se koriste za terapiju kod relapsa ili refraktorne akutne mijeloidne leukemije kod odraslih.

Tumori ovarijuma

Lek Lastet Cap. 50 je indikovano u kombinaciji sa drugim odobrenim hemioterapijskim lekovima koji se koriste za terapiju neoplasmijskog tumora ovarijuma kod odraslih.

Lek Lastet Cap. 50 je indikovano za terapiju rezistentnog na platinu/refraktornog epitelijalnog tumora ovarijuma kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Lastet Cap. 50 započinje se i sprovodi samo pod nadzorom kvalifikovanog lekara koji ima iskustva sa primenom antineoplastičnih lekova (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Doza leka Lastet Cap. 50 zasniva se na preporučenoj intravenskoj dozi etopozida, uzimajući u obzir dozno zavisnu bioraspoloživost. Oralna doza od 100 mg, može se uporediti sa intravenskom dozom od 75 mg; a oralna doza od 400 mg, sa intravenskom dozom od 200 mg. Intraindividualna (odnosno između ciklusa) varijabilnost izloženosti je veća kod oralne primene u odnosu na intravensku primenu (vidite odeljak 4.4. i 5.2.)

Monoterapija

Uobičajena doza za lek Lastet Cap. 50 je 100-200 mg/m² na dan, tokom 5 uzastopnih dana, ili 200 mg/m² na dan 1, 3. i 5. dana svake 3-4 nedelje. Dnevna doza veća od 200 mg deli se i daje 2 puta dnevno.

Kombinovana terapija

Uobičajena doza za lek Lastet Cap. 50, data oralno je 100-200 mg/m² na dan, tokom 5 uzastopnih dana, ili 200 mg/m² na dan 1, 3. i 5. dana svake 3-4 nedelje u kombinaciji sa drugim odobrenim lekovima za lečenje odgovarajuće bolesti.

Potrebno je prilagoditi doziranje, uzimajući u obzir mijelosupresivni efekat drugih lekova koji se primenjuju u kombinovanoj terapiji, ili efekat prethodne radioterapije ili hemioterapije (videti odeljek 4.4), koje mogu kompromitovati rezerve koštane srži. Doze posle inicijalne doze potrebno je prilagoditi ukoliko je broj neutrofila manji od 500 ćelija/m³ u periodu dužem od 5 dana. Pored toga, doze se prilagođavaju u slučaju pojave groznice, infekcije ili ako je broj trombocita manji od 25000 ćelija/m³, a koje nisu uzrokovane bolešću. Naredne doze prilagoditi u slučaju nastanka toksičnosti grada 3. i 4. ili ukoliko je renalni klirens kreatinina manji od 50 mL/min. U slučaju kada je klirens kreatinina smanjen na 15-50 mL/min, preporučuje se smanjenje doze za 25%.

Druga šema doziranja

Druga šema doziranja leka Lastet Cap. 50, je 50mg/m² na dan, u trajanju od 2-3 nedelje, sa ponavljanjem ciklusa nakon nedelju dana pauze ili nakon oporavka od mijelosupresije.

Neutropenija i trombocitopenija

Novi ciklus terapije lekom Lastet Cap. 50, ne treba započinjati ukoliko je broj neutrofila manji od 1500 ćelija/m², ili ukoliko je broj trombocita manji od 100000 ćelija/m³, osim ukoliko je to uzrokovano malignom bolešću.

Starije osobe

Kod starijih pacijenata (starijih od 65 godina) nije neophodno prilagođavanje doziranja, osim onog koje je zasnovano na funkciji bubrega (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost oralno primenjenog etopozida nije ustanovljena kod pacijenata mladih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci o primeni etopozida opisani su u odeljku 5.2, ali nije moguće dati preporuke o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je razmotriti sledeće korekcije inicijalne doze zasnovane na izmerenom klirensu kreatinina.

Izmereni klirens kreatinina	Doza etopozida
Veći od 50 mL/min	100% doze
15-50 mL/min	75% doze

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 15 mL/min i koji su na dijalizi verovatno će se zahtevati dodatno smanjenje doza s obzirom na to da se klirens etopozida dodatno smanjuje kod ovih pacijenata. Naknadno doziranje kod umerenog i teškog oštećenja funkcije bubrega zasniva se na podnošljivosti kod pacijenta i kliničkom dejstvu (videti odeljak 4.4). Kako se etopozid i njegovi metaboliti ne mogu eliminisati dijalizom, on se može primenjivati pre i posle hemodijalize (videti odeljak 4.9).

Način primene Lek se primenjuje na prazan stomak.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena upotreba vaccine protiv žute groznice ili drugih živih vakcina je kontraindikovana kod imunokompromitovanih pacijenata (videti odeljak 4.5.).

Laktacija (videti odeljak 4.6.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Lastet Cap. 50 treba primenjivati i pratiti samo pod nadzorom kvalifikovanog lekara koji ima iskustva u primeni antineoplastičnih lekova. U svim slučajevima kada se za hemioterapiju razmatra primena leka Lastet Cap. 50, lekar mora da proceni potrebu i korist leka u odnosu na rizik od neželjenih reakcija. Većina tih neželjenih reakcija je reverzibilna ako se otkriju u ranoj fazi. Ako dođe do ozbiljnih neželjenih reakcija, treba smanjiti dozu leka ili prekinuti primenu. Takođe se moraju preduzeti odgovarajuće korektivne mere u skladu sa kliničkom procenom lekara. Ponovno uvođenje leka Lastet Cap. 50 treba sprovoditi oprezno i uz odgovarajuće razmatranje dalje potrebe za lekom i posebnom pažnjom zbog mogućeg recidiva toksičnosti.

Varijabilnost kod pacijenta

Dostupni podaci o efikasnosti etopozida u različitim indikacijama uglavnom su zasnovani na studijama u kojima je etopozid primenljiv intravenski. Varijabilnost izloženosti pacijenta (tj. između ciklusa) veća je kod oralne primene nego nakon intravenske primene leka. Koeficijent varijacije je oko 30% nakon oralne primene u odnosu na 10% nakon intravenske primene (varijabilnost između pacijenata je slična nakon intravenske ili oralne primene, tj. 30 do 40%). Povećana varijabilnost izloženosti pacijenta može dovesti do veće varijabilnosti u odnosu doza-odgovor, tj., dovesti do veće varijabilnosti u osetljivosti pacijenata na toksičnost, koja je povezana sa lečenjem, kod svakog narednog ciklusa i potencijalno uticati na ukupnu efikasnost lečenja kod nekih pacijenata. Iz tog razloga, ključno je da se prednosti oralne primene pažljivo odmere u odnosu na nedostatke, zbog veće varijabilnosti izloženosti pacijenta nakon oralne primene. Da bi se postigao bolji efekat lečenja treba, koristiti intravensku formulaciju (videti odeljak 5.2.).

Mijelosupresija

Najznačajnija toksičnost povezana sa terapijom lekom Lastet Cap. 50 je supresija koštane srži koja ograničava dozu. Prijavljena je fatalna mijelosupresija nakon primene leka Lastet Cap. 50. Pacijente koji se leče lekom

Lastet Cap. 50 treba pažljivo i često kontrolisati i tokom i nakon lečenja zbog moguće mijelosupresije. Na početku terapije i pre svake sledeće doze leka Lastet Cap. 50 treba izmeriti sledeće hematološke parametre: broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalnu formulu. Ako je pre početka terapije etopozidom primenjivana radioterapija ili hemioterapija, treba ostaviti da prođe odgovarajući vremenski period za oporavak koštane srži. Lek Lastet Cap. 50 ne treba primenjivati kod pacijenata čiji je broj neutrofila manji od 1500 ćelija/mm^3 ili je broj trombocita manji od $100000 \text{ ćelija/mm}^3$, osim ako je to izazvano malignom bolešću. Doze koje se primenjuju nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 ćelija/mm^3 tokom više od 5 dana ili je udružen sa groznicom ili infekcijom, ako se broj trombocita smanji na manje od $25000 \text{ ćelija/mm}^3$ ili ako se razvije toksičnost 3. ili 4. gradusa ili ako je klirens bubrega manji od 50 mL/min .

Može doći do teške mijelosupresije sa posledičnom infekcijom ili krvarenjem. Pre terapije lekom Lastet Cap. 50, bakterijske infekcije treba staviti pod kontrolu.

Sekundarna leukemija

Pojava akutne leukemije do koje može doći sa ili bez mijelodisplastičnog sindroma, opisana je kod pacijenata lečenih hemioterapijskim režimima koji sadrže etopozid. Nisu poznati kumulativni rizik ni predisponirajući faktori povezani sa razvojem sekundarne leukemije. Smatra se da određenu ulogu mogu imati i raspored primene i kumulativne doze etopozida, ali to nije jasno definisano.

U nekim slučajevima sekundarne leukemije kod pacijenata koji su primali epipodofilotoksine uočena je abnormalnost hromozoma 11q23. Ova abnormalnost je takođe uočena kod pacijenata kod kojih je došlo do razvoja sekundarne leukemije nakon terapije hemioterapijskim režimima koji ne sadrže epipodofilotoksine i kod novonastale leukemije. Čini se da je druga karakteristika udružena sa sekundarnom leukemijom kod pacijenata koji su primali epipodofilotoksine, kratak latentni period, sa medijanom vremena do razvoja leukemije od približno 32 meseca.

Preosetljivost

Lekari treba da budu svesni mogućnosti javljanja anafilaktičke reakcije na lek Lastet Cap. 50, čiji su znaci jeza, pireksija, tahikardija, bronhospazam, dispnea i hipotenzija, koja može imati smrtni ishod. Terapija je simptomatska. Odmah treba prekinuti primenu leka Lastet Cap.50 i nakon toga primeniti lekove sa presornim dejstvom, kortikosteroide, antihistaminike ili ekspandere volumena, prema odluci lekara.

Mala koncentracija albumina u serumu

Mala koncentracija albumina u serumu udružena je sa većom izloženošću etopozidu. Zato pacijenti sa malom koncentracijom albumina u serumu mogu imati veći rizik od toksičnosti udružene sa etopozidom.

Oštećena funkcija bubrega

Pacijentima sa umerenim ($\text{CrCl} = 15 \text{ do } 50 \text{ mL/min}$) ili teškim (CrCl manji od 15 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega koji su na dijalizi, etopozid treba davati u smanjenoj dozi (videti odeljak 4.2). Treba izmeriti hematološke parametre i razmotriti prilagođavanje doze u narednim ciklusima na osnovu hematološke toksičnosti i kliničkog dejstva kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećena funkcija jetre

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre treba redovno da kontrolišu funkciju jetre zbog rizika od akumulacije.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (ponekad fatalan) je prijavljivan kod pacijenata koji su bili na kombinovanoj terapiji etopozidom i drugim hemioterapijskim lekovima. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata kako bi se detektovali rani znaci sindroma lize tumora, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su veliki tumori osetljivi na terapiju i bubrežna insuficijenca. Potrebno je takođe razmotriti adekvatne preventivne mere kod pacijenata sa rizikom za ove komplikacije terapije.

Mutageni potencijal

S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je efektivna kontracepcija kod pacijenata oba pola tokom terapije i do 6 meseci nakon završetka terapije. Pacijentima koji nakon završetka terapije žele da imaju

decu preporučuje se genetsko savetovanje. Budući da etopozid može smanjiti plodnost muškaraca, treba razmotriti prezervaciju sperme radi kasnijeg očinstva (videti odeljak 4.6).

Lek Lastet Cap. 50 sadrži sorbitol, etilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat

Lek Lastet Cap. 50 sadrži sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Lastet Cap. 50 sadrži propil parahidroksibenzoat i parahidroksibenzoat koji mogu izazvati alergijske reakcije (moguće odložene).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost Leka Lastet Cap. 50 kod pedijatrijskih pacijenata nije sistematski proučavana.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i drugi oblici interakcija

Dejstva drugih lekova na farmakokinetiku etopozida

Velika doza ciklosporina koja dovodi do koncentracije u plazmi veće od 2000 nanograma/mL, primenjena sa oralnim etopozidom, dovela je do 80%-tnog povećanja izloženosti etopozidu (PIK) sa 38%-tnim smanjenjem ukupnog telesnog klirensa etopozida u poređenju sa monoterapijom etopozidom.

Istovremena primena cisplatina udružena je sa smanjenim ukupnim telesnim klirensom etopozida.

Istovremena terapija fenitoinom udružena je sa povećanim klirensom etopozida i smanjenom efikasnošću, a terapija drugim antiepilepticima koji indukuju enzime može biti udružena sa povećanjem klirensa leka Lastet Cap. 50 i smanjenom efikasnošću.

Vezivanje za proteine plazme *in vitro* je 97%. Fenilbutazon, natrijum-salicilat i acetilsalicilna kiselina mogu istisnuti etopozid sa proteina plazme.

Dejstvo etopozida na farmakokinetiku drugih lekova

Istovremena primena antiepileptičnih lekova i leka Lastet Cap.50 može dovesti do smanjenja kontrole konvulzija zbog farmakokinetičkih interakcija između tih lekova.

Istovremena primena varfarina i etopozida može dovesti do povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio*, INR). Preporučuje se pažljivo praćenje INR.

Farmakodinamske interakcije

Postoji povećani rizik od fatalne sistemske vakcinalne bolesti usled primene vakcine protiv žute groznice.

Primena živih vakcine je kontraindikovana kod imunokompromitovanih pacijenata (videti odeljak 4.3).

Može se očekivati da će prethodna ili istovremena primena drugih lekova sa sličnim mijelosupresivnim delovanjem koje ima etopozid imati aditivna ili sinergistička dejstva (videti odeljak 4.4).

U prekliničkim ispitivanjima je prijavljena unakrsna rezistencija između antraciklina i etopozida.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su vršena samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće kontraceptivne mere za izbegavanje trudnoće tokom terapije etopozidom. Pokazalo se da je etopozid teratogen kod miševa i pacova (videti odeljak 5.3). S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je efektivna kontracepcija kod pacijenata oba pola tokom terapije i do 6 meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.4). Pacijentima koji nakon završetka terapije žele da imaju decu preporučuje se genetsko savetovanje.

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primeni etopozida kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Etopozid generalno može da ima štetne posledice po fetus kada se daje trudnicama. Lastet Cap. 50 ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahteva terapiju etopozidom. Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom i do 6 meseci nakon terapije. Ako se ovaj lek koristi tokom trudnoće ili ako pacijentkinja ostane u drugom stanju tokom primanja ovog leka, treba je informisati o mogućoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Etopozid se izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Postoji mogućnost razvoja ozbiljnih neželjenih dejstava leka Lastet Cap.50 kod novorođenčadi/odojčadi. Treba doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju lekom Lastet Cap. 50, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist terapije za majku (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Budući da etopozid može da smanji plodnost kod muškaraca, potrebno je razmotriti prezervaciju sperme radi kasnijeg oćinstva.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Etopozid može da izazove neželjena dejstva koja utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama, poput zamora, somnolencije, mućnine, povraćanja, kortikalnog slepila, reakcija preosetljivosti sa hipotenzijom. Pacijentima kod kojih se jave takva neželjena dejstva treba savetovati da izbegavaju upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najznačajnija toksičnost udružena sa terapijom etopozidom je supresija koštane srži koja ogranićava dozu. U klinićkim studijama u kojima je Lek Lastet Cap. 50 davan kao monoterapija, oralno ili injekciono, najćešće neželjene reakcije bilo koje težine bile su leukopenija (60 do 91%), trombocitopenija (22 do 41%), mućnina i/ili povraćanje (31 do 43%) i alopecija (8 do 66%).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U klinićkim studijama i tokom postmarketinškog iskustva, prijavljene su sledeće neželjene reakcije na etopozid. Ove neželjene reakcije su prikazane po klasama sistema organa i učestalosti i definisane su po sledećim kategorijama: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija (termini MedDRA)
<i>Infekcije i infestacije</i>	nepoznato	infekcija
<i>Neoplazme, benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	često	akutna leukemija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	veoma često	anemija, leukopenija, mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunskog sistem</i>	retko	anafilaktička reakcija
	nepoznato	angioedem, bronhospazam
<i>Metabolizam i poremećaji ishrane</i>	nepoznato	sindrom lize tumora
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	često	vrtoglavica
	povremeno	periferna neuropatija
	retko	prolazno kortikalno slepilo, neurotoksičnosti (npr. somnolencija i umor), optički neuritis, konvulzije**
<i>Kardiološki poremećaji</i>	često	aritmija, infarkt miokarda
<i>Vaskularni poremećaji</i>	često	hipertenzija
	nepoznato	hemoragija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	retko	intersticijalni pneumonitis, pulmonalna fibroza
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	veoma često	abdominalni bol, anoreksija, konstipacija, nauzeja, povraćanje
	često	dijareja, mukozitis (uključujući stomatitis i ezofagitis)
	retko	disgeuzija, disfagija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	veoma često	hepatotoksičnost
	nepoznato	Povećanje koncentracije alanin aminotransferaze, povećanje koncentracije alkalne fosfataze, povećanje koncentracije aspartat amino transferaze, povećanje koncentracije bilirubina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	veoma česta	alopecija, pigmentacija
	često	pruritis, osip, urtikarija
	retko	recidivantni radijacioni dermatitis (engl. <i>radiation recall dermatitis</i>), <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	nepoznato	neplodnost
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	veoma često	astenija, malaksalost
	retko	pireksija
*Prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom		
**Konvulzije su povremeno udružene sa alergijskom reakcijom		

Opis odabranih neželjenih reakcija

U nastavku teksta su incidence neželjenih reakcija prikazane kao srednji procenat i one su izvedene iz studija u kojima se lek Lastet Cap. 50 koristio kao monoterapija.

Hematološka toksičnost

Mijelosupresija (videti odeljak 4.4) sa smrtnim ishodom je prijavljena nakon primene etopozida. Mijelosupresija najčešće ograničava dozu. Oporavak koštane srži je obično kompletan i nastupa do 20. dana a kumulativna toksičnost nije zabeležena. Najniže zabeležene vrednosti broja granulocita i trombocita obično se javljaju otprilike 10 do 14 dana nakon primene etopozida, u zavisnosti od načina primene i terapijske sheme. Najniže zabeležene vrednosti javljaju se ranije kod intravenske primene u poređenju sa oralnom primenom. Leukopenija i teška leukopenija (manje od 1000 ćelija/mm³) uočene su kod 60 do 91%, odnosno 3 do 17% pacijenata za etopozid. Trombocitopenija i teška trombocitopenija (manje od 50000 trombocita/mm³) uočene su kod 22-41%, odnosno 1-20% pacijenata za etopozid. Prijavljivanje povišene temperature i infekcije takođe je bilo veoma često kod pacijenata sa neutropenijom lečenih etopozidom. Prijavljeno je krvarenje.

Gastrointestinalna toksičnost

Glavne gastrointestinalne toksičnosti etopozida su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje obično se mogu kontrolisati terapijom antiemeticima.

Alopecija

Reverzibilna alopecija, koja ponekad napreduje do totalne ćelavosti, primećena je kod do 66% pacijenata lečenih etopozidom.

Hipertenzija

U kliničkim studijama koje uključuju etopozid, prijavljene su epizode hipertenzije. Ako dođe do klinički značajne hipertenzije kod pacijenata koji primaju etopozid, treba započeti odgovarajuću potpornu terapiju.

Preosetljivost

Anafilaktičke reakcije koje se manifestuju ježom, groznicom, tahikardijom, bronhospazmom, dispnejom i hipotenzijom koja može biti fatalna, mogu se javiti sa početnom dozom etopozida. Prijavljene su akutne fatalne reakcije povezane sa bronhospazmom kod etopozida. Sinkopa, edem lica, otok lica, edem jezika i otok jezika takođe se mogu javiti kod etopozida.

Metaboličke komplikacije

Sindrom lize tumora (ponekad smrtonosan) je primećen nakon upotrebe etopozida sa drugim hemioterapijskim lekovima (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Lastet Cap. 50 kod pedijatrijskih pacijenata nije sistematski proučavana.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ukupne doze od 2,4 g/m² do 3,5 g/m² primenjene intravenski tokom tri dana izazvale su teški mukozitis i mijelotoksičnost. Kod pacijenata koji su primali intravenske doze etopozida veće od preporučenih, prijavljene

su metabolička acidoza i slučajevi teške hepatotoksičnosti. Slične toksičnosti mogu se očekivati i sa oralnom formulacijom. Specifičan antidot nije dostupan. Terapija stoga treba da bude simptomatska i potporna, a pacijente treba pažljivo pratiti. Etopozid i njegovi metaboliti se ne mogu eliminisati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodni proizvodi, derivati podofilotoksina

ATC šifra: L01CB01

Mehanizam dejstva

Čini se da glavno dejstvo etopozida se odvija u kasnoj S i ranoj G₂ fazi ćelijskog ciklusa u ćelijama sisara. Zabeležena su dva odgovora zavisna od doze: u velikim koncentracijama (10 mikrograma/mL ili većim), dolazi do lize ćelija koje ulaze u mitozu; u malim koncentracijama (0,3 do 10 mikrograma/mL), ćelijama je inhibiran ulazak u profazu. Nema uticaja na mikrotubularne strukture. Čini se da je glavno makromolekularno dejstvo etopozida ruptura dvostrukog lanca DNK interakcijom sa DNK topoizomerazom II ili stvaranjem slobodnih radikala. Pokazalo se da etopozid izaziva zastoj deobe pilećih fibroblasta u metafazi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intravenske infuzije ili oralne primene kapsule, vrednosti C_{max} i PIK pokazuju značajnu varijabilnost kod pojedinačnog ispitanika i između različitih ispitanika. Oralna bioraspoloživost je varijabilna, ali je u proseku 76% kod doze od 100mg, odnosno 48% kod doze od 400mg.

Distribucija

Srednji volumeni distribucije u stanju ravnoteže kreću se u rasponu od 18 do 29 litara, ili 7-17 L/m². Etopozid slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost. *In vitro*, etopozid je velikim delom vezan za proteine humane plazme (97%).

Odnos vezivanja etopozida je u direktnoj korelaciji sa nivoom albumina u serumu kod pacijenata sa karcinomom i zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.4). Nevezana frakcija etopozida je u značajnoj korelaciji sa bilirubinom kod pacijenata sa karcinomom.

Biotransformacija

Metabolit hidroksi kiseline [4'-dimetil- epipodofilna kiselina -9-(4,6-O-etiliden-β-D-glukopiranozid)], nastao otvaranjem laktonskog prstena, nađen je u urinu odraslih i dece. Takođe je prisutan u humanoj plazmi, verovatno kao trans izomer. Glukuronid i/ili sulfatni konjugati etopozida se takođe izlučuju u humanom urinu. Osim toga, O-demetilacija dimetoksifenolnog prstena odvija se posredstvom CYP450 3A4 izoenzima kako bi se stvorio odgovarajući katehol. Nema dokaza o metabolizmu prvog prolaza za etopozid. Ne postoji povezanost između apsolutne bioraspoloživosti etopozid kapsula i ne-renalnog klirensa. Ne postoji dokaz o bilo kakvoj razlici u metabolizmu i u ekskreciji etopozida datog oralno u poređenju sa intravenskom primenom leka.

Eliminacija

Nakon intravenske primene, dispozicija etopozida najbolje je opisana kao proces koji se odvija u dve faze, sa poluvremenom distribucije od oko 1,5 sata i terminalnim poluvremenom eliminacije u rasponu od 4 do 11 sati. Vrednosti ukupnog telesnog klirensa kreću se u rasponu od 33 do 48 mL/min ili od 16 do 36 mL/min/m² i kao i terminalno poluvreme eliminacije, ne zavise od doze u rasponu od 100 do 600 mg/m². Nakon intravenske primene ¹⁴C-etopozida (100 do 124 mg/m²), prosečna radioaktivnost nađena u urinu iznosila je 56% (45% doze se izlučilo u obliku etopozida), a radioaktivnost nađena u fecesu iznosila je 44% primenjene doze nakon 120 sati.

Linearnost/nelinearnost

Vrednosti ukupnog telesnog klirensa i terminalnog poluvremena eliminacije ne zavise od doze u rasponu od 100 do 600 mg/m². U tom rasponu doza, površina ispod krive koncentracija u plazmi/vreme (PIK) i vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) povećavaju se linearno sa dozom.

Oštećenje funkcije bubrega

Pokazalo se da pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega koji primaju etopozid imaju smanjeni ukupni telesni klirens, povećani PIK i veći volumen distribucije u stanju ravnoteže (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod odraslih onkoloških pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, ukupni telesni klirens etopozida nije smanjen.

Starija populacija

Iako su zabeležene manje razlike farmakokinetičkih parametara između pacijenata ≤65 godina i >65 godina, one se ne smatraju klinički značajnim.

Pedijatrijska populacija

Kod dece se otprilike 55% doze izluči u urinu u obliku etopozida za 24 sata. Srednji bubrežni klirens etopozida je 7 do 10 mL/min/m² ili oko 35% ukupnog telesnog klirensa u rasponu doze od 80 do 600 mg/m². Etopozid se, stoga, eliminiše kako putem bubrega tako i drugim procesima, tj. metabolizmom i bilijarnom ekskrecijom. Nije poznato kako bolest bubrega utiče na klirens etopozida iz plazme kod dece. Kod dece su povećane vrednosti ALT udružene sa smanjenim ukupnim telesnim klirensom etopozida. Prethodna upotreba cisplatina takođe može da izazove smanjeni ukupni telesni klirens etopozida kod dece.

Obrnuti odnos između koncentracija albumina u plazmi i bubrežnog klirensa etopozida utvrđen je kod dece.

Pol

Iako su zabeležene manje razlike farmakokinetičkih parametara među polovima, one se ne smatraju klinički značajnim.

Interakcije sa drugim lekovima

U studiji o dejstvu drugih terapijskih agenasa na *in vitro* vezivanje ¹⁴C etopozida za proteine u humanom serumu, samo su fenilbutazon, natrijum-salicilat i acetilsalicilna kiselina istisnuli etopozid vezan za proteine pri koncentracijama koje se generalno postižu *in vivo* (videti odeljak 4.5).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Hronična toksičnost

Kod pacova i miševa zabeležena je anemija, leukopenija i trombocitopenija, dok su psi imali blago reverzibilno pogoršanje funkcije jetre i bubrega. Sadržalac doze (na osnovu doza u mg/m²) za te nalaze pri koncentraciji bez zabeleženog štetnog dejstva (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u prekliničkim ispitivanjima iznosio je ≥ približno 0,05 puta u poređenju sa najvećom kliničkom dozom. Istorijski gledano, vrste korišćene u prekliničkim ispitivanjima bile su osetljivije na citotoksična sredstva u poređenju sa ljudima. Atrofija testisa, zastoj spermatogeneze i usporen rast prijavljeni su kod pacova i miševa.

Mutagenost

Etopozid je mutagen u ćelijama sisara.

Reproduktivna toksičnost

U studijama na životinjama, etopozid je bio udružen sa embriotoksičnošću i teratogenošću koje su bile povezane sa dozom.

Karcinogeni potencijal

S obzirom na mehanizam dejstva, etopozid treba smatrati potencijalno karcinogenim za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule :

Limunska kiselina, bezvodna
Hidroksipropilceluloza
Glicerol, koncentrovani
Makrogol (polietilenglikol) 400

Omotač kapsule:

Želatin
Glicerol, koncentrovani
Sorbitol, rastvor (70%)
Titan-dioksid
Etilparahidroksibenzoat
Propilparahidroksibenzoat
Gvožđe(III)-oksid, crveni
Hlorovodonična kiselina
Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Al blister, u kome se nalazi 10 kapsula, mekih i koji je zatim upakovan u PE kesu.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 10 kapsula, mekih (ukupno 20 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EUROFARM D.O.O. BEOGRAD
Boška Petrovića 3a
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01931-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.09.2005.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2022.