

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ETOPOSIDE/PHARMACHEMIE

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 100 mg ετοποσίδης.

Κάθε φιαλίδιο των 25 ml περιέχει 500 mg ετοποσίδης.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για:

Κακοήθεις όγκους των όρχεων

Μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος

Νόσο του Hodgkin

Μη Hodgkin λέμφωμα

Μη λεμφοκυτταρική οξεία λευχαιμία

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Ενδοφλέβια χορήγηση

Η ετοποσίδα χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 60 λεπτών και σε συγκεντρώσεις μέχρι 0,4 mg/ml.

Η συνήθης δόση της ετοποσίδης είναι 50 έως 100 mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1 ως 5, ή 100 mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1, 3 και 5, κάθε 3 με 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι εγκεκριμένα για χρήση στην υπό θεραπεία πάθηση.

Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα, λαμβάνοντας υπόψη τα μυελοκατασταλτικά αποτελέσματα και των άλλων φαρμάκων στο συνδυασμό ή τα αποτελέσματα προηγούμενης ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας που μπορεί να έχουν περιορίσει τα αποτελέσματα του μυελού των οστών.

**Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:** Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι ακόλουθες προσαρμογές στην αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, με βάση την μετρηθείσα κάθαρση της κρεατινίνης:

Μετρηθείσα Κάθαρση Κρεατινίνης  
> 50 ml/min  
15-50 ml/min

Δόση Ετοποσίδης  
100% της δόσης  
75% της δόσης

Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να υπολογίζονται με βάση την ανοχή του ασθενούς και το κλινικό αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ακόμη μεγαλύτερης μείωσης της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Κατά τη χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για τη σωστή χρήση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων (βλ. 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού).

### 4.3 Αντενδείξεις

Η ετοποσίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγουμένως υπερευαισθησία στην ετοποσίδη ή τη φωσφορική ετοποσίδη ή/και σε κάποιο από τα συστατικά της φαρμακοτεχνικής μορφής.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως και με κάθε δυνητικά τοξική ένωση, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του διαλύματος της ετοποσίδης. Είναι πιθανό να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με τυχαία επαφή με την ετοποσίδη. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το διάλυμα της ετοποσίδης έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πρέπει αμέσως το δέρμα ή οι βλεννογόνοι να πλυθούν καλά με νερό και σαπούνι (βλ. λήμμα 6.6)

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Η ετοποσίδη θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Λόγω βαρειάς μυελοκαταστολής δυνατόν να παρουσιασθεί λοίμωξη ή αιμορραγία.

Θανατηφόρος μυελοκαταστολή έχει εμφανισθεί μετά από χορήγηση ετοποσίδης. Ασθενείς που λαμβάνουν ετοποσίδη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και συχνά για μυελοκαταστολή, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά από τη θεραπεία. Περιοριστική της δοσολογίας καταστολή του μυελού των οστών είναι η πιο σημαντική τοξική επίδραση που έχει αναφερθεί από τη θεραπεία με ετοποσίδη. Για το λόγο αυτό οι παρακάτω μετρήσεις πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη χορήγηση ετοποσίδης: μέτρηση αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνης, λευκών αιμοσφαιρίων και λευκοκυτταρικού τύπου. Αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mm<sup>3</sup> ή απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων κάτω από 500/mm<sup>3</sup>, αποτελούν ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας μέχρις ότου οι τιμές αίματος βελτιωθούν επαρκώς.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων που εκδηλώνονται με ρίγος, πυρετό, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια, και υπόταση. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ακολουθήσει κατά την κρίση του ιατρού, χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την πίεση, κορτικοστεροειδών, αντιισταμινικών, ή παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο του αίματος.

Έχει αναφερθεί υπόταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση και επομένως συστήνεται η χορήγηση της ενέσιμης ετοποσίδης να γίνεται σε διάστημα 30 έως 60 λεπτών. Μεγαλύτεροι χρόνοι έγχυσης μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ανοχή του ασθενούς. Η ΕΤΟΠΟΣΙΔΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΤΑΧΕΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΈΓΧΥΣΗ.

Σε όλες τις περιπτώσεις που εξετάζεται η χρήση της ετοποσίδης για χημειοθεραπεία, ο γιατρός θα πρέπει να υπολογίζει το όφελος από το φάρμακο έναντι του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες από αυτές εάν διαγνωσθούν εγκαίρως είναι αναστρέψιμες. Αν εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να ελαττωθεί η δόση του φαρμάκου ή να διακοπεί η χορήγηση και να ληφθούν μέτρα σύμφωνα με την κρίση του ιατρού. Επανεναρξη της θεραπείας με ετοποσίδη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ασθενείς με χαμηλή λευκωματίνη ορού μπορεί να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από την ετοποσίδη.

Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια και να μη χορηγείται σε εκείνους με μη αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια.

**Παιδιατρική χρήση:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχει συστηματικά μελετηθεί στα παιδιά.

Η ενέσιμη ετοποσίδη περιέχει πολυσορβικό 80. Σε πρόωρα βρέφη, ένα επικίνδυνο για τη ζωή σύνδρομο ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας, επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας, θρομβοπενίας και ασκίτη συσχετίστηκε με ενέσιμο προϊόν της βιταμίνης E που περιείχε πολυσορβικό 80.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υψηλή δόση κυκλοσπορίνης, που επέφερε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 2000 ng/ml, όταν χορηγήθηκε μαζί με ετοποσίδη, οδήγησε σε αύξηση στην έκθεση στην ετοποσίδη (AUC) κατά 80% και σε ελάττωση της ολικής σωματικής κάθαρσης της ετοποσίδης κατά 38%, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ετοποσίδης (μονοθεραπεία).

Ταυτόχρονη χορήγηση σισπλατίνης έχει συσχετισθεί με μειωμένη ολική σωματική κάθαρση της ετοποσίδης.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

##### *Χρήση κατά την κύηση*

Η ετοποσίδη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγηθεί σε εγκύους ασθενείς. Η ετοποσίδη έχει προκαλέσει τερατογένεση σε ποντικούς και αρουραίους. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται η αποφυγή της εγκυμοσύνης. Αν το φάρμακο χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ειδοποιηθεί για τον πιθανό κίνδυνο που διατρέχει το έμβryo.

##### *Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας*

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, και επειδή υπάρχει η πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από την ετοποσίδη στα νήπια που θηλάζουν, πρέπει, λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα, να αποφασίζεται εάν θα σταματήσει ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φάρμακο.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα προς το παρόν.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο κατωτέρω πίνακας παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη ταξινόμηση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

<i>Νεοπλάσματα Καλοήθη και Κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Άγνωστο	Οξεία λευχαιμία
<i>Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος*</i>	Πολύ συχνές	Λευκοπενία, θρομβοπενία
<i>Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος</i>	Συχνές	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις** (π.χ. ρίγη, πυρετός, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμος, δύσπνοια, υπόταση, υπέρταση, έξαψη, κρίση σπασμών, άπνοια, κτλ)
<i>Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος</i>	Όχι συχνές	Περιφερική νευροπάθεια
	Σπάνιες	Σπασμοί***, οπτική νευρίτιδα, παροδική φλοιώδης τύφλωση, νευροτοξικότητες (π.χ. υπνηλία, κόπωση)

<i>Αγγειακές Διαταραχές</i>	Συχνές	Παροδική συστολική υπόταση μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση
<i>Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου</i>	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση, διάμεση πνευμονίτιδα
<i>Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος</i>	Πολύ συχνές	Ναυτία και έμετος, ανορεξία
	Συχνές	Βλεννογονίτιδα (περιλαμβάνει στοματίτιδα και οισοφαγίτιδα), διάρροια
	Σπάνιες	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, δυσγευσία
<i>Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων</i>	Σπάνιες	Ηπατοτοξικότητα
<i>Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού</i>	Πολύ συχνές	Αλωπεκία
	Σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, δερματίτιδα από αναμνηστική ακτινοβολία, κνίδωση, εξάνθημα, μελάγχρωση, κνησμός
<i>Γενικές διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης</i>	Σπάνιες	Εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, εξαγγείωση, αντίδραση από το σημείο της ένεσης
<p>* Έχει αναφερθεί μυελοκαταστολή με θανατηφόρο έκβαση  ** Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να είναι θανατηφόρες.  *** Οι σπασμοί σχετίζονται περιστασιακά με αλλεργικές αντιδράσεις.</p>		

Στις ακόλουθες παραγράφους, οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που δίδονται ως μέσος όρος επί τοις εκατό, έχουν προκύψει από μελέτες μονοθεραπείας με ετοποσίδη.

**Αιματολογικές διαταραχές:** Μυελοκαταστολή με θανατηφόρο έκβαση έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση ετοποσίδης (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η μυελοκαταστολή είναι πάρα πολύ συχνά περιοριστική της δοσολογίας, με τη μικρότερη τιμή των κοκκιοκυττάρων να εμφανίζεται σε 7 ως 14 ημέρες και με τη μικρότερη τιμή αιμοπεταλίων να εμφανίζεται σε 9 ως 16 ημέρες, μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η ανάνηψη του μυελού των οστών είναι συνήθως πλήρης την 20<sup>η</sup> ημέρα και δεν έχει αναφερθεί αθροιστική τοξικότητα. Λευκοπενία και βαρεία λευκοπενία (λιγότερα από 1000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) παρατηρήθηκαν στο 60%-91% και στο 7%-17% αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ετοποσίδη. Θρομβοπενία και βαρεία θρομβοπενία (λιγότερα από 50.000 αιμοπετάλια/mm<sup>3</sup>) παρατηρήθηκαν στο 28%-41% και 4%-20% αντίστοιχα στην ίδια ομάδα ασθενών. Εμφάνιση οξείας λευχαιμίας με ή χωρίς προλευχαιμική φάση, αναφέρθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν ετοποσίδη σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

**Γαστρεντερικές διαταραχές:** Ναυτία και έμετος είναι οι κυριότερες γαστρεντερικές διαταραχές. Έχουν παρατηρηθεί στο 31%-43% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετοποσίδη ενδοφλέβια. Η ναυτία και ο έμετος μπορούν συνήθως να ελεγχθούν με αντιεμετική αγωγή. Ανορεξία έχει παρατηρηθεί στο 10%-13% των ασθενών και στοματίτιδα στο 1%-6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετοποσίδη ενδοφλέβια. Μπορεί να παρατηρηθεί ήπια έως μετρίου βαρύτητας βλεννογονίτιδα ή οισοφαγίτιδα. Διάρροια έχει παρατηρηθεί στο 1%-3% αυτών των ασθενών.

**Αλωπεκία:** Αναστρέψιμη αλωπεκία, που μερικές φορές μπορεί να είναι ολική, έχει αναφερθεί μέχρι

ποσοστού 66% των ασθενών.

**Υπόταση:** Παροδική υπόταση μη σχετιζόμενη με καρδιοτοξικότητα ή ΗΚΓγραφικές αλλοιώσεις μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση έχει αναφερθεί σε 1% ως 2% των ασθενών. Για να προληφθεί η εμφάνισή της, συνιστάται η χορήγηση της ετοποσίδης να γίνεται με βραδεία έγχυση διάρκειας 30 έως 60 λεπτών. Εάν εμφανισθεί υπόταση, συνήθως ανταποκρίνεται στη διακοπή της έγχυσης και χορήγησης υγρών και/ή άλλης κατάλληλης υποστηρικτικής αγωγής. Κατά την επανέναρξη της έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται αργότερος ρυθμός χορήγησης. Δεν έχει παρατηρηθεί υπόταση μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης και την παρέλευση κάποιου χρονικού διαστήματος.

**Αλλεργικές αντιδράσεις:** Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από ρίγος, πυρετό, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια ή/και υπόταση έχουν αναφερθεί στο 0,7%-2% των ασθενών κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ετοποσίδης. Υψηλότερα ποσοστά αναφυλακτοειδών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε παιδιά που έλαβαν εγχύσεις σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από τις προτεινόμενες. Δεν είναι γνωστός με βεβαιότητα ο τρόπος με τον οποίο επιδρά η συκέντρωση ή η ταχύτητα έγχυσης στην ανάπτυξη αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις συνήθως ανταποκρίνονται σύντομα στη διακοπή της χορήγησης της ετοποσίδης και την εν συνεχεία χορήγηση, ανάλογα με την περίπτωση, φαρμάκων που αυξάνουν την πίεση, κορτικοστεροειδών, αντιϊσταμινικών και παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο του αίματος.

Αναφέρθηκαν οξείες θανατηφόρες αντιδράσεις με βρογχόσπασμο. Υπέρταση ή/και έξαψη ή/και σπασμοί έχουν επίσης αναφερθεί. Η πίεση του αίματος συνήθως επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα λίγες ώρες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν με την αρχική δόση της ετοποσίδης. Άπνοια με αυτόματη ανάκτηση της αναπνοής μετά τη διακοπή της έγχυσης έχει περιγραφεί.

**Νευροπάθεια:** Η χρήση της ετοποσίδης έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί περιφερική νευροπάθεια στο 0,7% των ασθενών.

Σε μερικές περιπτώσεις μετά από εξαγγείωση παρουσιάστηκε ερεθισμός και φλεγμονή μαλακών ιστών. Εξέλκωση δεν έχει γενικά παρατηρηθεί.

**Άλλες τοξικές δράσεις:** Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σπάνια: διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονική ίνωση, σπασμοί (μερικές φορές συνδεδεμένοι και με αλλεργικές αντιδράσεις), τοξικότητα κεντρικού νευρικού συστήματος (υπνηλία και κόπωση), ηπατοτοξικότητα, παράταση του αισθήματος της γεύσεως μετά την παύση του ερεθίσματος, πυρετός, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (έχει αναφερθεί ένα θανατηφόρο επεισόδιο), εξάνθημα, μελάγχρωση, κνησμός, κνίδωση, δερματίτιδα από αναμνηστική ακτινοβολία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, εξασθένιση, κακουχία, παροδική φλοιώδης τύφλωση και οπτική νευρίτιδα.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Συνολικές δόσεις 2,4 g/m<sup>2</sup> έως 3,5 g/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια εντός 3 ημερών κατέληξαν σε σοβαρή βλεννογονίτιδα και μυελοτοξικότητα. Μεταβολική οξέωση και περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις ετοποσίδης.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: L01CB01

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ετοποσίδη (γνωστή και ως VP-16-213 ή VP-16) είναι ημισυνθετικό παράγωγο της

ποδοφυλλοτοξίνης, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορισμένων νεοπλαστικών παθήσεων. Η κυριότερη μακρομοριακή δράση της ετοποσίδης φαίνεται να είναι η διάσπαση της διπλής έλικας του DNA μέσω αλληλεπίδρασης με τη DNA-τοποϊσομεράση II ή με σχηματισμού ελευθέρων ριζών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) αυξάνουν γραμμικά για δόσεις 100-600 mg/m<sup>2</sup>. Μετά από χορήγηση ημερησίων δόσεων 100 mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος για 4-6 ημέρες η ετοποσίδη δεν συσσωρεύεται στο πλάσμα.

Η ετοποσίδη εισέρχεται ελάχιστα στο ΕΝΥ. Οι συγκεντρώσεις της ετοποσίδης είναι υψηλότερες στο φυσιολογικό πνεύμονα παρά στις πνευμονικές μεταστάσεις και είναι παρόμοιες στους πρωτοπαθείς όγκους και τους φυσιολογικούς ιστούς του μυομητρίου. *In vitro*, η ετοποσίδη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό (97%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. Μία αντίστροφη σχέση, μεταξύ των επιπέδων της λευκωματίνης στο πλάσμα και της νεφρικής κάθαρσης της ετοποσίδης έχει αναφερθεί στα παιδιά. Σε μία μελέτη επιδράσεων άλλων θεραπευτικών παραγόντων στην *in vitro* σύνδεση της <sup>14</sup>C ετοποσίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, μόνο η φαινυλβουταζόνη, το σαλικυλικό νάτριο και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ εκτόπισαν τη συνδεδεμένη με πρωτεΐνες ετοποσίδη σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται γενικώς *in vivo*.

Το ποσοστό της σύνδεσης της ετοποσίδης βρίσκεται σε απευθείας συσχέτιση με τη λευκωματίνη του ορού σε καρκινοπαθείς και φυσιολογικούς εθελοντές. Μη συνδεδεμένο ποσοστό ετοποσίδης συσχετίζεται σημαντικά με τη χολερυθρίνη σε καρκινοπαθείς. Φαίνεται ότι υπάρχει μία σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της λευκωματίνης και του ορού και του ποσοστού της ετοποσίδης που βρίσκεται ελεύθερο (μη συνδεδεμένο).

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση <sup>14</sup>C ετοποσίδης (100-124 mg/m<sup>2</sup>), η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας στα ούρα ήταν 56% της δόσης στις 120 ώρες. Το 45% αυτής της ποσότητας αποβλήθηκε σαν ετοποσίδη. Η ανάκτηση της ραδιενέργειας στα κόπρανα ήταν 44% της δόσης στις 120 ώρες.

Η χολική απέκκριση αναλλοίωτου φαρμάκου και/ή των μεταβολιτών είναι μία σημαντική οδός απέκκρισης της ετοποσίδης, εφ' όσον η ανάκτηση της ραδιενέργειας είναι το 44% της δόσης που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως.

Στους ενήλικες η συνολική σωματική κάθαρση της ετοποσίδης συσχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης, τη χαμηλή συγκέντρωση λευκωματίνης στον ορό και τη μη νεφρική κάθαρση.

Ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που λαμβάνουν ετοποσίδη, έχουν ελαττωμένη ολική σωματική κάθαρση, αυξημένη AUC και μειωμένο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Σε ενήλικες καρκινοπαθείς με ηπατική δυσλειτουργία, η συνολική σωματική κάθαρση της ετοποσίδης δε μειώνεται.

Στα παιδιά, 55% περίπου της δόσης απεκκρίνεται ως ετοποσίδη στα ούρα σε 24 ώρες. Η ετοποσίδη αποβάλλεται και από τους νεφρούς και με μη νεφρικές διαδικασίες δηλαδή με μεταβολισμό και με χολική απέκκριση. Η επίδραση νεφρικών παθήσεων στη συγκέντρωση της ετοποσίδης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή στα παιδιά. Στα παιδιά, αυξημένα επίπεδα SGPT συσχετίζονται με ελαττωμένη ολική σωματική κάθαρση του φαρμάκου. Επίσης προηγηθείσα χορήγηση σισπλατίνης στα παιδιά δυνατόν να έχει σαν συνέπεια ελάττωση της ολικής σωματικής κάθαρσης της ετοποσίδης.

## 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

**Καρκινογένεση:** Δεν έχουν γίνει δοκιμασίες με ετοποσίδη για καρκινογένεση σε πειραματόζωα. Σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης του, θα πρέπει να θεωρείται ως πιθανό καρκινογόνο για τους ανθρώπους. Εμφάνιση οξείας λευχαιμίας με ή χωρίς προλευχαιμική φάση, αναφέρθηκε σπάνια σε

ασθενείς που ελάμβαναν ετοποσίδη σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Κιτρικό οξύ (άνυδρο), βενζυλική αλκοόλη, πολυσορβικό 80, πολυαιθυλενογλυκόλη 300, αιθανόλη (άνυδρη)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Έχει αναφερθεί ότι συσκευές από ακρυλικό πλαστικό ή ABS (μείγμα πολυμερούς από ακρυλονιτρίλιο, βουταδιένιο και στυρένιο) ραγίζουν ή εμφανίζουν διαρροή, όταν έρχονται σε επαφή με ενέσιμη ετοποσίδη που δεν έχει αραιωθεί. Αυτό δεν συμβαίνει με τα αραιωμένα διαλύματα ετοποσίδης.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (25°C-30°C).

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πάμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο.  
Διάλυμα για έγχυση 100mg/5ml: Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 10 φιαλίδια των 5 ml.  
Διάλυμα για έγχυση 500mg/25ml: Χάρτινο κουτί που περιέχει 1 ή 10 φιαλίδια των 25 ml.

### 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Όπως και με κάθε δυνητικά τοξική ένωση, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του διαλύματος της ετοποσίδης. Είναι πιθανό να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με τυχαία επαφή με την ετοποσίδη. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το διάλυμα της ετοποσίδης έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πρέπει αμέσως το δέρμα να πλυθεί καλά με νερό και σαπούνι και οι βλεννογόνοι να ξεπλυθούν καλά με νερό και σαπούνι. Τα παρεντερικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ιζήματα ή αλλαγή χρώματος πριν από τη χορήγηση, όταν το επιτρέπει το διάλυμα και η συσκευασία.

Επισημαίνεται ότι για τα διαλύματα τα οποία διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όχι μόνο η σταθερότητα αλλά και η ασηψία. Γι' αυτό πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια ώστε η προετοιμασία του διαλύματος να γίνεται κάτω από άσηπτες συνθήκες.

**Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση:** Τα ενέσιμα σκευάσματα ετοποσίδης πρέπει να αραιώνονται πριν χρησιμοποιηθούν σε 5% ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης ή 0,9% ενέσιμο διάλυμα NaCl ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι 0,2 ή 0,4 mg/ml. **Πιο πυκνά διαλύματα εμφανίζουν κρυστάλλους κατά την ανάδευση ή ίζημα εντός 5 λεπτών και δεν θα πρέπει να χορηγούνται.** Τα ενέσιμα σκευάσματα ετοποσίδης που έχουν αραιωθεί σε 0,4 mg/ml και χορηγούνται μέσω σωλήνα που έχει συνδεθεί με αντλία με περισταλτικό μηχανισμό, μπορεί να παρουσιάσουν ίζημα στο σωλήνα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για τη σωστή χρησιμοποίηση και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων.

Απαιτείται προσοχή σε κάθε χειρισμό κυτταροστατικών προϊόντων. Να λαμβάνονται πάντοτε μέτρα αποφυγής της έκθεσης. Αυτό περιλαμβάνει τον κατάλληλο εξοπλισμό όπως η χρήση γαντιών και το πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό μετά το χειρισμό αυτών των προϊόντων.

**7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

CHEMIPHARM Σ. Γ. ΝΤΕΤΣΑΒΕΣ & ΣΙΑ Ε.Ε.  
Καποδιστρίου 42, 10432 Αθήνα,  
Ελλάδα  
Τηλέφωνο: 210 52 24 115

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Πρώτη Άδεια: 16/10/1996  
Ανανέωση Άδειας Κυκλοφορίας: 6/2/2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

26/11/2009