

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Lastet Cap. 25; kapsula, meka, 25 mg
Pakovanje: blister, 4 x 10 kapsula, mekih

Ime leka, oblik, jačina i pakovanje

Proizvođač: **NIPPON KAYAKU CO., LTD.**

Adresa: **Takasaki Plant, 239, Iwahanamachi, Takasaki-shi, Gunma, Japan**

Podnosilac zahteva: **EUROFARM D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Boška Petrovića 3a, Beograd**

1. IME LEKA

Lastet Cap. 25, 25 mg, kapsula, meka

INN: etopozid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 25 mg etopozida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: etilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, D-sorbitol.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula meka.

Meke želatinske kapsule bledonarandžaste boje koje sadrže bezbojnu do svetložutu bistru viskoznu tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mikrocelularni karcinom pluća, nemikrocelularni karcinom pluća, maligni limfomi, tumori testisa, tumori ovarijuma.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u primeni citotoksičnih lekova.

Preporučena doza u jednom terapijskom ciklusu za oralnu upotrebu iznosi 175-200 mg/dan telesne površine etopozida dnevno, tokom 5 uzastopnih dana, posle čega sledi pauza (prekid terapije) od 3 nedelje. Ako je potrebno ponoviti ciklus. Naredne doze se određuju na osnovu podnošljivosti leka od strane pacijenta, vrste maligne bolesti i težine simptoma.

Insuficijencija bubrega: Kod pacijenata sa ugroženom funkcijom bubrega, mora se razmotriti eventualna izmena početne doze zasnovana na vrednostima klirensa kreatinina:

Klirens kreatinina	Doza etopozida
> 50 mL/min	100% doze
15-50 mL/min	75% doze

Naredne doze se određuju na osnovu podnošljivosti pacijenta na lek i kliničkih rezultata. Nema podataka za pacijente sa klirensom kreatinina <15 mL/min, stoga se za ove pacijente mora razmotriti naknadno smanjenje doze.

Kapsule bi trebalo uzimati na prazan stomak.

Doza leka Lastet Cap. 25 je bazirana na preporučenoj intravenskoj dozi imajući u vidu bioraspoloživost leka Lastet Cap. 25 koja, kako se pokazalo, zavisi od primenjene doze. Bioraspoloživost takođe varira od pacijenta do pacijenta. Ovo je potrebno uzeti u razmatranje pri propisivanju ovog leka. Imajući u vidu variranje kod pacijenata, prilagođavanje doze može biti potrebno kako bi se postigao željeni tarapeutski efekat. Kako Lastet Cap. 25 stvara mijelosupresiju, terapija ne bi trebalo da se ponavlja u intervalima češćim od 21 dan. U svakom slučaju, terapiju Lastet Cap. 25 ne treba ponavljati dok se ne proveri krvna slika na mijelosupresiju i rezultat ne bude zadovoljavajući.

Primena kod starijih :

Pošto stariji često imaju umanjene fiziološke funkcije (disfunkciju hematopoeze, poremećaj funkcije jetre, poremećaj funkcije bubrega itd.), dozu i interval primene treba pažljivo odrediti kao i sa pažnjom pratiti stanje pacijenta.

Primena kod dece:

Bezbednost i efikasnost kod dece nije utvrđena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu (etopozid) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci
- Pacijenti sa teškom supresijom koštane srži
- Pacijenti sa teškim poremećajem funkcije jetre
- Trudnoća i u periodu dojenja
- Istovremena imunizacija vakcinom protiv žute groznice ili ostalim živim vakcinama je kontraindikovana kod imunosupresivnih pacijenata (videti odeljak 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Lastet Cap. 25 treba da se primenjuje pod nadzorom lekara specijaliste koji ima iskustva u primeni hemioterapeutika za lečenje karcinoma.

Može nastati teška mijelosupresija sa posledičnom infekcijom ili krvarenjem.

Prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom nakon primene etopozida. Pacijenti koji se leče lekom Lastet Cap. 25 moraju se pažljivo i često kontrolisati tokom i nakon terapije zbog moguće mijelosupresije. Supresija koštane srži koja ograničava dozu je najznačajnije toksično dejstvo povezano sa terapijom lekom lastet Cap. 25. Na početku terapije i pre svakog ciklusa lečenja lekom Lastet Cap. 25 mora se proveriti broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalna krvna slika.

Ukoliko je pacijent primio radioterapiju ili hemioterapiju pre započinjanja terapije lekom Lastet Cap. 25, potrebno je ostaviti određeni vremenski interval pre započinjanja, kako bi se koštana srž oporavila. Ukoliko broj leukocita padne ispod $2000/\text{mm}^3$, terapiju treba prekinuti dok se broj ćelija krvi ne vrati na prihvatljiv nivo (trombociti iznad $100000/\text{mm}^3$, leukociti iznad $4000/\text{mm}^3$), što se obično desi u roku od 10 dana.

Lek Lastet Cap. 25 ne treba primenjivati kod pacijenata kod kojih je broj neutrofila manji od 1500 ćelija/ mm^3 ili broj trombocita manji od 100000 ćelija/ mm^3 , osim ukoliko uzrok nije maligno oboljenje.

Naredne doze je potrebno prilagoditi na inicijalnu dozu ukoliko broj neutrofila bude manji od 500 ćelija/ mm^3 duže od 5 dana ili povezano sa groznicom ili infekcijom, ukoliko broj trombocita bude manji od 25000 ćelija/ mm^3 , ukoliko se razvije toksičnost gradusa 3 ili 4 ukoliko je bubrežni klirens manji od 50 mL/min. Doza

treba da bude modifikovana uzimajući u obzir mijelosupresivne efekte drugih lekova u kombinaciji ili efekte prethodne radioterapije ili hemioterapije koja može da ugrozi rezerve koštane srži.

Pojava aktune leukemije, koja se može desiti sa ili bez preleukemijske faze se retko javlja kod pacijenata koji su lečeni etopozidom u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima.

Niti kumulativni rizik, niti predispozicioni faktori vezani za razvoj sekundarne leukemije nisu poznati. Uloge rasporeda primene i kumulativnih doza etopozida nisu jasno definisane.

Primećena je abnormalnost hromozoma 11q23 u nekim slučajevima sekundarne leukemije kod pacijenata koji su primili epipodofilotoksine. Ova abnormalnost je takođe primećena kod pacijenata kod kojih se razvila sekundarna leukemija nakon što su bili podvrgnuti režimu hemoterapije koja ne sadrži epipodofilotoksine i kod leukemije se javlja *de novo*. Druga karakteristika koja je povezana sa sekundarnom leukemijom kod pacijenata koji su primili epipodofilotoksine je kratak period latentnosti, sa prosečnim medijanom vremena u kom se razvija leukemija od približno 32 meseca.

Lekari moraju biti svesni mogućnosti pojave anafilaktičke reakcije čiji su znaci: jeza, groznica, tahikardija, bronhospazam, dispnea i hipotenzija, koje mogu biti fatalne. Lečenje je simptomatsko. Terapiju treba odmah prekinuti, uz primenu lekova sa presornim dejstvom, kortikosteroida, antihistaminika ili ekspandera volumena u zavisnosti od procene lekara.

U svim slučajevima u kojima se lek Lastet Cap. 25 razmatra za primenu u hemioterapiji, lekar mora da proceni potrebu i korist leka u odnosu na rizik od neželjenih reakcija. Većina ovih neželjenih reakcija je reverzibilna ukoliko se rano otkrije. Ukoliko se pojave teške reakcije, treba smanjiti dozu leka ili prekinuti sa primenom i preduzeti odgovarajuće korektivne mere u skladu sa kliničkom procenom lekara. Ponovno uvođenje leka Lastet Cap. 25 u terapiju treba sprovesti sa oprezom, i uz adekvatno razmatranje dalje potrebe za lečenjem ovim lekom i pažljivog praćenja moguće ponovne pojave toksičnosti.

Pacijenti sa niskim albuminom u serumu mogu biti pod povećanim rizikom od pojave toksičnosti povezane sa etopozidom.

Trebalo bi pratiti rezultate periferne krvi i funkcije jetre (videti odeljak 4.8).

Pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega treba redovno pratiti funkciju bubrega i jetre zbog rizika od akumulacije.

Treba regulisati bakterijske infekcije pre nego što se počne sa terapijom lekom Lastet Cap. 25.

S obzirom na mutageni potencijal etopozida, neophodna je efikasna kontracepcija i kod muškaraca i kod žena tokom terapije i 6 meseci nakon završetka terapije. Preporučuju se genetske konsultacije pacijentima koji žele da imaju decu nakon završetka terapije. Etopozid može smanjiti mušku plodnost, pa se može razmotriti zamrzavanje sperme pre početka terapije.

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 razmotriti adekvatne preventivne mere kod pacijenata sa rizikom za ove komplikacije terapije.

Lek sadrži etilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat koji mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Visoka doza ciklosporina (u koncentraciji > 2000 nanograma/mL) primenjena u kombinaciji sa oralnim etopozidom dovodi do 80% povećanja izloženosti etopozida (PIK), sa smanjenjem ukupnog klirensa za 38%, u poređenju sa terapijom samo etopozidom.

Istovremena terapija cisplatinom je povezana sa smanjenim ukupnim klirensom etopozida.

Istovremena terapija fenitoinom je povezana sa povećanim klirensom etopozida i smanjenom efikasnošću.

Istovremena terapija varfarinom može dovesti do povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (eng. *international normalized ratio*, INR). Preporučuje se pažljivo praćenje INR.

Postoji povećani rizik od sistemske bolesti izazvane vakcinama opasne po život usled istovremene primene vakcine protiv žute groznice. Žive vakcine su kontraindikovane kod imunosupresivnih pacijenata (videti odeljak 4.3).

Pre ili istovremena upotreba lekova sa sličnim mijelosupresivnim dejstvom kao što je etopozid/etopozid-fosfat može se očekivati da imaju aditivna ili sinergistička dejstva (videti odeljak 4.4).

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

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

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Lek Lastet cap. 25 se ne sme upotrebljavati tokom trudnoće kao ni kod žena koje sumnjaju da su trudne.

Kako je teratogeno dejstvo etopozida opisano u ispitivanjima na laboratorijskim životinjama, upotreba ovog leka se ne preporučuje ženama u trudnoći, kao ni u slučajevima mogućeg nastanka trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da ne ostaju u drugom stanju dok primaju ovaj lek.

Dojenje

Ispitivanja na laboratorijskim životinjama su pokazala da se etopozid izlučuje u mleko. Zbog toga lek se ne sme upotrebljavati u periodu dojenja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

U slučaju pojave povišene temperature, kašlja i drugih kliničkih simptoma koji se javljaju posle primene etopozida ne preporučuje se upravljanje vozilima i/ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Petodnevna neprekidna terapija

Od ukupnog broja lečenih pacijenata (1648 pacijenata, 375 pacijenata u trenutku dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet i 1273 pacijenta u postmarketinškom praćenju), incidenca neželjenih reakcija i nenormalnih laboratorijskih testova bila je 75,9%. Glavne neželjene reakcije bile su leukopenija (48,2%), anemija (smanjenje broja eritrocita i hemoglobina 30,9%), trombocitopenija (20,3%), alopecija (32,6%), anoreksija (28,0%), mučnina (20,7%), povraćanje (9,7%), osećaj slabosti (9,4%) i stomatitis (5,8%) (na kraju praćenja i kod odobravanja dodatne formulacije).

Dvadesetjednodnevna neprekidna terapija

Od ukupnog broja lečenih pacijenata (181 pacijent), incidenca neželjenih reakcija i nenormalnih laboratorijskih testova bila je 96,7%. Glavne neželjene reakcije bile su leukopenija (75,1%), smanjenje nivoa hemoglobina (65,7%), trombocitopenija (14,9%), alopecija (59,1%), anoreksija (51,4%), mučnina/povraćanje (42,0%), osećaj slabosti (30,9%) i stomatitis (13,8%) (u trenutku dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet).

Klinički značajne neželjene reakcije

Pošto može da dođe do pojave pancitopenije, leukopenije, neutropenije, trombocitopenije, krvarenja i anemije, redovno mora da se vrše laboratorijska ispitivanja krvi.

U slučaju zapažanja nenormalnosti, moraju se preduzeti odgovarajuće mere kao što su smanjenje doze privremeni prekid ili ukidanje terapije.

Intersticijalna pneumonija (0,2%):

Pacijenti se moraju pažljivo pratiti pošto se intersticijalna pneumonija može komplikovati groznicom, kašljem, dispneom, poremećenim rendgenskim nalazom na plućima i eozinofilijom. Ako se uoči bilo koji poremećaj, upotreba ovog leka se mora prekinuti uz primenu odgovarajućih mera, kao što je davanje kortikosteroida.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa (prema MedDRA terminologiji) i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$), nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost		
	Veoma česta	Česta	Povremena
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Hipoestezija, disgeuzija
Poremećaji na nivou oka			Prolazno slepilo
Kardiološki poremećaji			Aritmija, tahikardija
Vaskularni poremećaji			Napadi crvenila praćeni osećajem vrućine
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Osip	Eritem, svrab, pigmentacija
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje, smanjen apetit	Stomatitis, proliv, bol u trbuhu, konstipacija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj slabosti	Groznica	Edem
Laboratorijska ispitivanja		U krvi povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, bilirubina, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze, uree i kreatinina, smanjene vrednosti ukupnih proteina	Proteini u urinu, poremećen elektrokardiogram, povišen krvni pritisak, poremećene vrednosti natrijuma, hlorida, kalijuma i kalcijuma u krvi

Napomena: ako se uoči bilo koji znak preosetljivosti prekinuti upotrebu leka.

Ostalo:

Simptomatska hipotenzija nije primećena pri primeni leka Lastet Cap. 25. Retko su registrovani poremećaji u elektrokardiogramu i aritmija.

Neurološki poremećaji: utrnulost ekstremiteta i glavobolja.
Upotreba leka je retko prouzrokovala perifernu neuropatiju.

Utvrđeno je da etopozid dostiže visoke koncentracije u jetri i bubrezima, što predstavlja opasnost za akumuliranje u slučajevima smanjenja funkcionalnosti bubrega.

-Hepatobilijarni poremećaji: poremećaji u funkciji jetre kao što je povećanje vrednosti GOT, GPT, alkalne fosfataze i bilirubina.

-Bubrežni poremećaji: povećanje koncentracije uree i kreatinina u serumu.

Ostale reakcije: povišena temperatura, pospanost, zamor, zaostali ukus u ustima, pigmentacija, koprivnjača, disfagija, temporalno kortikalno slepilo i optički neuritis.

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

Ukupna doza etopozida od 2,4 g/m² do 3,5 g/m² primenjena intravenski tokom tri dana, dovela je do teškog mukozitisa i mijelotoksičnosti. Prijavljeni su metabolička acidoza i slučajevi teškog trovanja jetre kod pacijenata koji su primili više od preporučene doze etopozida.

Lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Derivati podofilotoksina

ATC kod: L01CB01

Mehanizam dejstva

Etopozid ispoljava citotoksičnu aktivnost protiv ćelija u kasnoj S i G2 fazi ćelijskog ciklusa i na taj način blokira G2 fazu. Verovatno je da svoju aktivnost ostvaruje indirektno indukcijom cepanja lanca DNK bez direktnog dejstva na njega. Dodatno, citotoksična aktivnost se pojačava zavisno od dužine primene i koncentracije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralne primene jedne doze leka Lastet Cap. 25, koncentracija leka u krvi pacijenata sa malignim tumorom dostiže maksimalnu vrednost 1-2 h posle primene, a zatim postepeno opada. Posle dvadesetčetvoročasovne primene urinarna ekskrecija nepromenjenog etopozida iznosila je 6 do 30% od doze. Nadalje, u ispitivanju sa 5 uzastopnih dnevnih oralnih doza kod pacijenata sa malignitetima, nije uočena tendencija akumulacije ni značajna razlika u promeni nivoa leka u krvi u toku vremena, između grupe kojoj je dato 200 mg/m² telesne površine etopozida jednom dnevno ujutro i grupe kojoj je dato 200 mg/m² telesne površine etopozida dva puta dnevno, jednom ujutro i jednom uveče.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

- Rezime za akutnu toksičnost: LD₅₀ (mg)

Način primene		p.o.	i.p.	i.v.
Životinje				
Miševi	m.	1752	64	203
	ž.	1375	70	237
Pacovi	m.	1949	39	75
	ž.	1784	54	88
Psi	m.	800		10-40
	ž.			10-40

Nalaz: u grupi pasa koji su etopozid dobijali intravenski, kod grupe na visokoj dozi na polovini vremena primene zabeležena je pojava blage ekscitacije, praćena slabošću i dispneom. Tri do pet dana posle primene etopozida uočen je pojava somnolencije i kome u trajanju od 2 do 5 sati pre uginuća.

Ciljni organi toksičnog dejstva su : hematopoezni, testisi (ovarijumi), digestivni trakt i jetra.

- Rezime za subakutnu toksičnost: najviše netoksične doze (period od 5 nedelja)

Način primene		p.o.	i.p.	i.v.
Životinjska vrsta				
Pacovi	m.	1,3	0,1	
	ž.	1,3	0,4	
Psi	m.	0,1		0,02
	ž.	0,1		0,2

Ciljni organi toksičnog dejstva: koštana srž, digestivni trakt, timus i testisi.

- Rezime za hroničnu toksičnost: najviše netoksične doze (mg/kg/dan, period od 26 nedelja)

Način primene		p.o.	i.p.	i.v.
Životinjska vrsta				
Pacovi	m.	0,4	0,008	
	ž.	0,4	0,008	
Psi	m.	0,1		0,04
	ž.	0,4		0,04

Period opservacije: primena i 5 nedelja oporavka.

Ciljni organi toksičnog dejstva: koštana srž, limfno tkivo, testisi i digestivni trakt.

- Rezime za specifičnu toksičnost:

Reproduktivna toksičnost: fetalna toksičnost je praćena kod grupe pacova na visokim dozama (12 mg/kg) segmentiranoj II studiji.

Antigenost: metodom reverzibilne pasivne anafilakse, *Schultz-Dale* fenomenom, PCA odgovorom itd., etopozid nije ispoljio antigenost.

Mutagenost: potvrđeno je da je test na soju *Salmonella typhimurium* TA98 bio lažno pozitivan, a na soju TA1538 pozitivan.

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule :

Limunska kiselina, bezvodna

Hidroksipropilceluloza

Glicerol, koncentrovani

Makrogol (polietilenglikol) 400

Sastav kapsule :

Želatin

Glicerol, koncentrovani

D-sorbitol

Titan-dioksid

Etilparahidroksibenzoat

Propilparahidroksibenzoat

Gvožđe(III)-oksid, crveni

Hlorovodonićna kiselina

Voda, prećišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri ćuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

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

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 10 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 PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

290/2005/12 515-01-00422-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

01.09.2005. 29.08.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2016