

CHARAKTERYSTYKA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

1. NAZWA HANDLOWA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

SINTOPOZID 100 mg / 5 ml

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu zawiera 20 mg *Etoposidum* (etopozydu).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wlewów dożylnych

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

W skojarzeniu z innymi cytostatykami w leczeniu raka drobnokomórkowego płuca, opornego na leczenie nienasieniakowatego raka jądra, ostrych białaczek, ziarnicy złośliwej, chłoniaków nieziarnicznych, nabłonka kosmówkowego złośliwego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dorośli

Rak nienasieniakowaty jądra: zwykle dawka preparatu wynosi 50-100 mg/m² pc./dobę podawane we wlewie dożylnym w ciągu pięciu kolejnych dni. Preparat podaje się w skojarzeniu z innymi cytostatykami.

Rak drobnokomórkowy płuca: preparat podaje się w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Zalecana dawka wynosi od 35 mg/m² pc./dobę przez 4 kolejne dni do 50 mg/m² pc./dobę piątego dnia leczenia.

W pozostałych wskazaniach zaleca się podawanie preparatu w skojarzeniu z innymi cytostatykami według przyjętych schematów .

Całkowita dawka podana w ciągu jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 400 mg/m² pc. Dawkowanie etopozydu ustala się w zależności od reakcji klinicznej i hematologicznej oraz tolerancji leku przez pacjenta. Etopozyd może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. W związku z tym nie należy powtarzać kursu leczenia przed upływem 21 dni lub przed powrotem parametrów hematologicznych do akceptowalnego minimum (patrz Ostrzeżenia specjalne i zalecane środki ostrożności).

Dzieci:

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności zmiany zalecanego dawkowania preparatu.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Etopozyd jest częściowo wydalany przez nerki w postaci nie zmienionej, u pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczna modyfikacja dawki preparatu.

Sposób podawania:

Sintopozid należy podawać w powolnym wlewie dożylnym, zwykle trwającym 30 – 60 minut.

Przed podaniem roztwór należy rozcieńczyć za pomocą 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy tak, aby stężenie uzyskanego roztworu nie przekraczało 0,4 mg/ml, ponieważ dochodzi wówczas do precypitacji roztworu.

Nie należy podawać preparatu dootrzewnowo i doopłucnowo.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na etopozyd lub na którykolwiek ze składników preparatu.
- Ciężka niewydolnością wątroby.
- Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego (liczba krwinek białych poniżej 2000/mm³ lub liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³).

4.4. Ostrzeżenia specjalne i zalecane środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat powinien być podawany pod ścisłą kontrolą lekarza onkologa, z zastosowaniem zasad leczenia cytostatykami.

Szybkie podanie preparatu może powodować gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

W trakcie leczenia etopozydem oraz po jego zakończeniu należy często i uważnie kontrolować parametry hematologiczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. W trakcie leczenia badanie należy powtarzać w regularnych odstępach czasu (np. dwa razy w tygodniu). Należy je również wykonać przed rozpoczęciem kolejnego kursu leczenia. Zmniejszenie liczby krwinek białych poniżej $3000/\text{mm}^3$ lub limfocytów obojętnochłonnych poniżej $500/\text{mm}^3$ powoduje zwiększone ryzyko zakażenia. Zmniejszenie liczby krwinek płytkowych poniżej $50\ 000/\text{mm}^3$ zwiększa ryzyko krwotoków.

Jeśli liczba krwinek białych zmniejszy się poniżej $3000/\text{mm}^3$ oraz krwinek płytkowych poniżej $100\ 000/\text{mm}^3$, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego. Nie należy rozpoczynać kolejnego kursu leczenia przed powrotem czynności układu krwiotwórczego.

Terapia skojarzona z innymi chemioterapeutykami może nasilać mielosupresję, należy więc zachować ostrożność. Jeśli u pacjenta zastosowano chemio- lub radioterapię, etopozyd można podać dopiero wówczas, gdy czynność szpiku powróci do normy.

Zakażenia bakteryjne należy wyleczyć przed rozpoczęciem podawania etopozydu.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego zwiększa ryzyko posocznicy.

Pozanaczyniowe podanie preparatu

Etopozyd należy podawać dożylnie. Ze względu na silne właściwości drażniące tkanki, należy unikać pozanaczyniowego podania preparatu. Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania etopozydu, należy natychmiast przerwać wlew, zastosować okład, podać hydrokortyzon w postaci wstrzyknięcia lub maści. Leczenie należy kontynuować do ustąpienia zaczerwienienia tkanek. Pozostałą część preparatu należy podać do innej żyły.

Niewydolność wątroby:

U chorych z niewydolnością wątroby występuje zwiększone ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego. U chorych z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby należy szczególnie uważnie monitorować parametry czynności układu krwiotwórczego. Preparat jest przeciwwskazany u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

4.5. Oddziaływanie z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie preparatu ze środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (leki uspokajające, anksjolityki, barbiturany i inne leki o działaniu nasennym, alkohol, leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H₁, leki przeciwdepresyjne o właściwościach uspokajających, neuroleptyki, narkotyczne leki przeciwbólowe oraz klonidyna) nasila działanie hamujące czynność OUN.

Równoczesne stosowanie etopozydu z cyklosporyną zwiększa ryzyko zahamowania czynności układu immunologicznego oraz występowania pseudochloniaków.

Równoczesne podanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może powodować rozwój ostrych zakażeń.

4.6. Ciąża i laktacja

Kategoria D - stosowanie leku w ciąży jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

Ciąża: Badania na zwierzętach wykazały, że preparat ma właściwości embriotoksyczne i teratogenne. Nie ustalono wpływu preparatu na czynności rozrodcze u ludzi.

Nie zaleca się stosowania preparatu u kobiet w ciąży.

Jednocześnie należy zastosować u pacjentki skuteczną antykoncepcję. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowaniu preparatu, powinna poinformować o tym lekarza, gdyż istnieje potencjalne ryzyko dla płodu (należy rozważyć badania genetyczne płodu).

Laktacja: Nie ustalono, czy etopozyd przenika do mleka matki. Niemniej jednak karmienie piersią należy przerwać w okresie leczenia.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Zwykle preparat nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Niemniej jednak należy rozważyć ryzyko związane z ogólnym stanem chorego oraz możliwością wystąpienia działań niepożądanych.

4.8. Działania niepożądane

Współczynnik terapeutyczny etopozydu jest mały.

Opisano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu:

- Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę. Objawia się głównie w postaci leukopenii, czasem małopłytkowości, rzadko niedokrwistości. Najniższe wartości liczby krwinek białych występują pomiędzy 7 a 14 dniem od rozpoczęcia leczenia i zwykle powracają do normy około 20 – 22 dnia.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego może być większe u pacjentów leczonych uprzednio innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią.

- Często występują nudności i wymioty (u około 1/3 leczonych). Objawy zwykle ustępują po podaniu leków przeciwwymiotnych. Mogą występować też bóle brzucha, biegunka, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej żołądka (1-6 % pacjentów).
- Łysienie (u 8% do 60 % pacjentów). Jest przemijające i zależne od dawki leku.
- W wyniku szybkiego (poniżej 30 minut), dożylnego podania leku, może wystąpić gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.
- Inne działania niepożądane, występujące z mniejszą częstością, opisane podczas leczenia preparatem:
 - a) reakcje anafilaktyczne (w przypadku ich wystąpienia należy podać środki zwiększające ciśnienie tętnicze, glikokortykosteroidy, leki o właściwościach przeciwhistaminowych, płyny wypełniające łożysko naczyniowe o właściwościach koloidosomotycznych)
 - b) skurcz oskrzeli i bezdech (powodujące nawet zgony po podaniu leku)
 - c) gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego i przekrwienie skóry
 - d) zapalenia nerwów
 - e) senność
 - f) uczucie zmęczenia
 - g) zaczerwienienie skóry, pokrzywka, świąd, zwiększona pigmentacja
 - h) zaburzenia połykania
 - i) przemijająca ślepotą korową
- reakcje miejscowe: zapalenie żyły w miejscu podania preparatu, częściowo spowodowane wysokim stężeniem preparatu oraz podrażnienie tkanek spowodowane pozanaczyniowym podaniem preparatu

4.9. Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania etopozydu. Głównym skutkiem przedawkowania mogą być: toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy oraz przewód pokarmowy. Leczenie jest głównie objawowe. Nie jest znane antidotum specyficzne dla etopozydu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Kod ATC: L 01C B01

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Działa cytotoksycznie w wyniku zahamowania topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za cięcie łańcuch DNA w fazie transkrypcji, replikacji i procesu odnowy. Etopozyd stabilizuje kompleks utworzony przez połączenie fragmentu białkowego enzymu z grupą 5-fosforanową rozciętego łańcucha DNA. W związku z powyższym zmniejsza możliwości naprawy cząstki DNA. Mechanizm działania etopozydu jest zależny od fazy cyklu komórkowego. Preparat powoduje zatrzymanie podziału w fazie G₂; niszczenie komórek zachodzi w fazie G₂ oraz późnej fazie S.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja: Po podaniu dożylnym, występują znaczne różnice osobnicze maksymalnego stężenia w surowicy i zmiany stężenia w surowicy w czasie (BUC). Wiązanie z białkami zachodzi w 96%. Objętość dystrybucji wynosi 0,36 l/kg. Preparat przenika głównie do wątroby, nerek, śledziony, mięśnia serca oraz jelit. Zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg jest mała i zmienna.

Metabolizm: Okres półtrwania etopozydu w surowicy wynosi 8,1 godziny. W badaniach *in vitro* wykazano, że oksydacja etopozydu do pochodnej ortochinonu może odgrywać ważną rolę w jego mechanizmie działania. Etopozyd jest metabolizowany w 66 %.

Wydalanie: Preparat jest wydalany z moczem. 52% etopozydu jest wydalane w niezmienionej postaci. U chorych z niewydolnością nerek klirens osoczowy koreluje z klirensem kreatyniny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Firma SINDAN S.C. nie prowadziła badań przedklinicznych.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Skład i wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze: makrogol 400, bezwodny kwas cytrynowy, polisorbat 80, alkohol etylowy absolutny.

6.2. Niezgodności

Sintopozid nie może być podawany w jednym wlewie z innymi lekami.

6.3. Okres trwałości

Okres ważności wynosi 24 miesiące od daty produkcji.

Rozcieńczony roztwór, przechowywany w temperaturze od 15°C do 25°C jest stabilny do 24 godzin.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze od 15°C do 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika

Opakowanie zewnętrzne kartonowe. Opakowanie bezpośrednie – szkło bezbarwne typu I.

Objętość fiołki 10 ml. Fiołki są zamykane korkiem z gumy bromobutyłowej, uszczelnione aluminiową pokrywą i osłonką z polipropylenu. Każda fiołka zawiera 5 ml koncentratu do przygotowania roztworu do wlewów dożylnych.

6.6. Instrukcja dotycząca sposobu użycia leku

Nabrać z fiołki odpowiednią objętość preparatu, odpowiadającą określonej dawce etopozydu.

Rozcieńczyć koncentrat w 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy. Stężenie roztworu etopozydu nie powinno przekraczać 0,4 mg/ml. W innym przypadku lek będzie się wytrącał z roztworu. Przygotowany roztwór podać we wlewie dożylnym. Pozostałą w fiołce część preparatu należy zniszczyć.

Etopozyd jest lekiem cytotoksycznym. Podczas przechowywania, rozcieńczania i podawania preparatu Sintopozid należy przestrzegać odpowiednich wymogów bezpieczeństwa. Roztwór etopozydu może być przygotowywany tylko przez odpowiednio wyszkolony personel. W czasie

przygotowywania roztworów należy założyć ubranie ochronne, maskę, czapkę, rękawiczki i odpowiednia ochronę oczu. Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać roztworu do wlewów.

Pozostała część preparatu, wszystkie przedmioty użyte do przygotowywania roztworu oraz odzież ochronna powinny być zapakowane w podwójny worek polietylenowy, zabezpieczone i spalone w temperaturze 1100°C.

Jeśli w trakcie przygotowywania roztworu dojdzie do przypadkowego kontaktu preparatu ze skórą lub śluzówką, należy natychmiast dokładnie umyć skażone miejsce wodą z mydłem.

W wypadku rozlania roztworu należy natychmiast zabezpieczyć zalaną powierzchnię. Założyć ubranie ochronne, dwie pary rękawic lateksowych, maskę i okulary ochronne. Ograniczyć powierzchnię zalania poprzez przykrycie wchłaniającymi ręcznikami lub specjalnymi granulatami. Powierzchnię zalane można również oczyścić 5 % roztworem wodorotlenku sodu. Zebrać wszystkie użyte ręczniki, granulaty i ubranie ochronne do szczelnych, wyraźnie oznaczonych pojemników. Użyte materiały powinny być zniszczone poprzez spalanie w temperaturze 1100°C. Dokładnie wymyć wodą czyszczoną powierzchnię.

7. Wytwórca posiadający świadectwo rejestracji

S.C. SINDAN S.R.L., 11 ION Mihalache Blvd., 78168 Bucharest 1, Rumunia

8. Numer świadectwa rejestracji: 9513

9. Data pierwszego wpisu do rejestru:

10. Data zatwierdzenia tekstu Charakterystyki środka farmaceutycznego: lipiec 2002

**MINISTERSTWO ZDROWIA
ZATWIERDZA**

dn. 07.08. 20 02 r

**GŁÓWNY SPECJALISTA
ds. Rejestracji**

Dr Bruner-Woźnicka
Zdzisława Bruner-Woźnicka