

Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарствения продукт:

Ластет капсули 100 mg; Lastet capsules 100 mg

Ластет капсули 50 mg; Lastet capsules 50 mg

Ластет капсули 25 mg; Lastet capsules 25 mg

2. Качествен и количествен състав:

Ластет капсули 100 mg:

Съставки	Съдържание в mg
Etoposide	100
Concentrated glycerin	36
Citric acid	5
Hydroxypropylcellulose	3,6
Macrogol 400	1155,4
Съставки на капсулната обвивка:	
Gelatin	290
Concentrated glycerin	116
D-sorbitol	29
Titanium oxide	0,58
Ferric oxide	0,58
Ethyl p-hydroxybenzoate	1,16
Propyl p-hydroxybenzoate	0,58
Hydrochloric acid	q.s.*
Purified water	q.s.*

q.s.* – колкото е необходимо

Ластет капсули 50 mg:

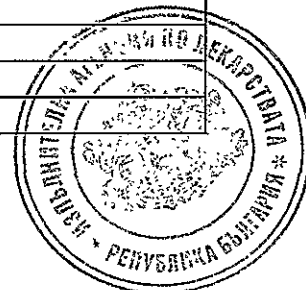
Съставки	Съдържание в mg
Etoposide	50
Concentrated glycerin	18
Citric acid	2,5
Hydroxypropylcellulose	1,8
Macrogol 400	577,7
Съставки на капсулната обвивка:	
Gelatin	186
Concentrated glycerin	74,4
D-sorbitol	18,6
Titanium oxide	1,1
Ferric oxide	0,09
Ethyl p-hydroxybenzoate	0,74
Propyl p-hydroxybenzoate	0,38
Hydrochloric acid	q.s.*
Purified water	q.s.*

q.s.* – колкото е необходимо

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 29.11.06
разрешение за употреба № 11-15518-20

702 / 05.12.06 *Milena*



Ластет капсули 25 mg:

Съставки	Съдържание в mg
Etoposide	25
Concentrated glycerin	9
Citric acid	1,25
Hydroxypropylcellulose	0,9
Macrogol 400	288,85
Съставки на капсулната обвивка:	
Gelatin	134
Concentrated glycerin	53,6
D-sorbitol	13,4
Titanium oxide	0,8
Ferric oxide	0,01
Ethyl p-hydroxybenzoate	0,54
Propyl p-hydroxybenzoate	0,27
Hydrochloric acid	q.s.*
Purified water	q.s.*

q.s.* – колкото е необходимо

3. Лекарствена форма

Мека желатинова капсула за перорално приложение.

4. Клинични данни:

4.1. Терапевтични показания:

Комбинирани лекарствени протоколи или монотерапия при следните онкологични заболявания:

Дребноклетъчен рак на белия дроб, недребноклетъчен рак на белия дроб, малигнени неходжкинови лимфоми, герминативно-клетъчни тумори.

Тези индикации са установени на базата на клинични резултати при пациенти, лекувани с перорален етопозид като монотерапия.

Някои от тях са представени на следната таблица:

Онкологично заболяване	Брой пациенти	Предшестващо лечение	Лечебен протокол с перорален етопозид	Честота на отговора
Дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC)	22	Рефрактерен	50 mg/m ² /d x 21	46 %
Дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC)	20	Нелекуван	100 mg/d x 14	85 %
Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)	30	Без предшестваща химиотерапия	50 mg/m ² /d x 21	7 %
Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)	24	Без предшестваща химиотерапия	50 mg/m ² /d x 21	46 %
Неходжкинов малигнен лимфом	25	Рефрактерен	50 mg/m ² /d x 21	37%
Рак на тестиса	16	Рефрактерен	50 mg/m ² /d x 21	26%
Рак на яйчника	31	Рефрактерен	100 mg/d x 14	26%



4.2. Дозиране и начин на приложение

Дозирането на Ластет капсули (респективно на перорален етопозид) зависи от лечебния протокол.

Обикновено дозата е 175-200 mg, 5 последователни дни, през интервали от 3-4 седмици.

При протоколи за продължително лечение обикновено дозата е 50 mg/m², 14-21 последователни дни, последвани от прекъсване за интервал от 1-2 седмици, съобразно поносимостта по отношение на функцията на костния мозък.

При пациенти в старческа възраст дозировката се определя според поносимостта им към химиотерапия.

Бъбречна или чернодробна дисфункция може да доведе до намаляване на клирънса на етопозид. Тези намаления на клирънса на етопозид са доста неправилни и зависят от дозата, така че бъбречната и чернодробна дисфункция са относителна контраиндикация за прилагане на етопозид. В случаите, при които прилагането на етопозид се счита за важно, може да се препоръчат следните намаления на дозата: 33% намаление на дозата при креатининов клирънс 15-25 ml/min (0,25-0,42 ml/sec), 50% намаление при креатининов клирънс < 15 ml/min (0,25 ml/sec). Пациентите с обструктивна жълтеница имат намален чернодробен клирънс на етопозид, но при тези с нормална бъбречна функция това намаление може да се компенсира чрез усилена бъбречна екскреция. Често пациентите с обструктивна жълтеница имат и намалена бъбречна функция, поради което емпирично се препоръчва намаление на дозата с 50%. За мониториране на плазмените нива на етопозид при повечето клинични проучвания се използва HPLC като метод на избор.

4.3. Противопоказания

1. Абсолютни

- Тежка миелосупресия;
- Анамнеза за сериозна свръхчувствителност към лекарството;
- Бременност и кърмене;

2. Относителни (прилагане с повишено внимание)

- Миелосупресия;
- Чернодробни заболявания;
- Бъбречни заболявания;
- Усложнения, включващи инфекциозни заболявания;
- Пациенти с варицела (прилагането може да доведе до поява на фатални общи симптоми);

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Тъй като след прилагането на етопозид може да се получи миелосупресия, пациентът трябва да се наблюдава внимателно като се проследява броя на кръвните клетки, както и за симптоми на кръвотечение и инфекции. Когато се установят нарушения се прибегва до намаляване на дозата и/или прекъсване на приложението.



Възможна е значителна вариабилност в оралната биоеквивалентност при един и същ пациент или при различни пациенти и като резултат на това - недостатъчно дозиране или свръхдозиране при приемане в продължение на няколко дни в протоколите за лечение с продължителен прием.

Преди прилагането трябва да се изследват бъбречните и чернодробни функции, тъй като бъбречните и чернодробни нарушения могат да променят фармакокинетиката на лекарството. Намаленият серумен албумин, силно увреденото общо състояние и анамнеза за кръвопреливания са определени като клинични предсказващи фактори за повишена токсичност. При пациенти с такива симптоми етопозид трябва да се прилага с повишено внимание. Когато лекарството се прилага на млади хора и пациенти в репродуктивна възраст трябва да се обърне специално внимание за възможните ефекти върху герминативните тъкани.

При пациенти с по-дълго очаквана преживяемост преди започване на лечението трябва да се има предвид риска за поява на вторични неоплазми.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и храна

Миелосупресията, предизвикана от етопозид, може да бъде потенцирана от други антинеопластични лекарства, притежаващи такъв ефект, които се прилагат в комбинация с етопозид.

При туморни модели у животни е установен синергизъм на противотуморната активност между etoposide и няколко други лекарства: cisplatin, vincristin, carboplatin, carmustine, cyclophosphamide и cytosine arabinoside. Не е наблюдаван синергизъм между etoposide и dactinomycin, daunorubicin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine и methotrexate.

Относителната липса на наслагващи се токсични ефекти на етопозид и цисплатин прави тази комбинация атрактивна за клинично прилагане. Клинично е демонстриран синергизъм при лечение на рак на тестиса и дребноклетъчен рак на белия дроб.

Нови изследвания ин витро при няколко клетъчни линии са показали антагонизъм, когато клетките са третирани едновременно с етопозид и таксол.

Прилагането на етопозид след инхибитор на топоизомеразата I може да усилва неговата цитотоксичност, тъй като продукцията на топоизомеразата II се индуцира от инхибитора на топоизомеразата I. Обратно на това, едновременното прилагане на тези лекарства може да доведе до антагонизъм.

Повечето клинични данни показват, че фармакокинетиката на етопозид не се променя при едновременното му прилагане с други химиотерапевтични лекарства. Едновременното прилагане на етопозид с циклоспорин, обаче, променя значително фармакокинетиката на етопозид като повишава неговото AUC (площта под кривата) с 80% и удвоява неговото време на полуживот ($t_{1/2}$). Предполага се, че механизмът на това взаимодействие се състои в инхибиране на преносителя на много лекарства Р-гликопротеин от циклоспорина в нормалните тъкани, което води до увеличена експозиция в тъканите. Установено е усилване на миелосупресията, поради което етопозид трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с други лекарства, които повлияват механизмите на множествената лекарствена резистентност (MDR).



При изследвания на взаимодействието на етопозид с храната е установено, че не е необходимо етопозид капсули да се приема на гладно при пациенти, лекувани с ниски орални дози. Интравенозното приложение на цитотоксични лекарства не променя биоеквивалентността на етопозид.

4.6. Бременност и кърмене

При изследвания на животни е установено тератогенно действие на етопозид във всички периоди на бременността. Поради това етопозид не трябва да се прилага при жени по време на бременността или при потенциално бременни жени.

Опитите с животни са показали натрупване на етопозид в майчиното мляко, поради което не е желателно да се прилага етопозид при кърмачки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарството се счита за безопасно или е малко вероятно да нарушава директно способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Във втора фаза на клинични изследвания са оценени 341 случая на нежелани лекарствени реакции. Етопозид е оценен като сравнително добре поносимо лекарство. Острият дозоограничаващ ефект е миелосупресията. Честотата на отделните нежелани лекарствени реакции след пероралното приложение на 175-200 mg/дневно в пет последователни дни е следната:

1. Миелосупресията е дозоограничаващият фактор:

Левкопения – 61,1 %, предимно I-II степен с максимум на втората седмица след приема, възстановяване за 1-2 седмици;

Анемия – 39,3 %, предимно I степен;

Тромбопения – 30,4%, предимно I-II степен, с максимум на втората седмица след приема, възстановяване за 1-2 седмици.

При пероралните протоколи с продължително лечение ($50 \text{ mg/m}^2 \times 21$ дни) е много трудно да се предвиди вероятността от поява на нежелани лекарствени реакции поради вариабилността на фармакокинетичните параметри при един и същ пациент и при различните пациенти. Миелосупресията остава дозолимитиращия фактор. При обобщение на изследвания от прилагането на етопозид капсули на пациенти с дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC) (с предварително лош перформанс статус) до 25-33% от тях развиват левкопения III-IV степен и до 10% тромбопения III-IV степен.

2. Алоpecia: 67,5%. Тотална алоpecia (III-IV степен) 24%

3. Гастроинтестинални: анорексия 41,1%, гадене 38,1%, повръщане 12,6% (III степен 2,6%), стоматит 6,2%, диария 6,7%, болка в корема 1,8%, констипация 1,5%

4. Кожни: Обрив/екзантем 3,2% (реакции на свръхчувствителност)

5. Общи: неразположение 13,5%, повишена телесна температура 4,7%

6. Лабораторни (с изключение на хематологичните показатели):



Нежелани лекарствени реакции	Честота
Отклонение в стойността на тоталния протеин	4,8%
Отклонение в отношението A/G	4%
Повишаване на GOT	9,3%
Повишаване на GPT	9%
Повишаване на γ GT	5,3%
Повишаване на ALP	4,2%
Повишаване на LDH	4,5%
Повишаване на BUN	5%
Повишаване на серумния креатинин	2,2%
Отклонение в йонограмата	2,3%

При пациенти, лекувани с етопозид наскоро е описана вторична остра нелимфоцитна левкемия. Това заболяване се различава от другите вторични левкемии по това, че неговия латентен период е по-къс, в костния мозък преобладават моноцитните или миеломоноцитните елементи, а нарушенията в хромозома 11 са чести. Описани на няколко нарушения в хромозома 11, като най-често това е транслокацията t(9,11) и са по-чести, когато е приложена голяма кумулативна доза етопозид за продължителен период от време. При пациенти с краткотрайни химиотерапевтични протоколи, съдържащи етопозид за лечение на герминативно-клетъчни тумори, честотата на вторичната левкемия е крайно ниска.

4.9. Предозиране

На хора:

Ограничената бионаличност на етопозид не позволява прилагането на високи перорални дози. Поради зависимостта на етопозид от лечебния протокол, дозолIMITИРАЩ фактор при орално приложение е продължителността на терапията. Максимално поносимата продължителност на приложение на перорален етопозид във фаза I на проучване е посочена в таблицата по-долу. Левкопенията и тромбопенията са лимитиращите фактори.

Протокол на лечение	Средна поносима продължителност на лечение (седмици)	Ограничаващ фактор
100 mg дневно	3	миелосупресия
75 mg дневно	11 (2-19)	
50 mg дневно	13 (3-26)	

Най-високата доза, използвана при хора, е 60 mg/kg при миелоаблативни протоколи, изискващи автоложна или алогенна костномозъчна трансплантация. Тези дози, освен тоталната миелосупресия, обикновено са придружение от стоматит.

Лечение на предозирането при хора:

Етопозид не може да бъде премахнат чрез хемодиализа поради високата степен на свързване с плазмените протеини (около 96%). При тежка



миелосупресия трябва да се приложат растежни фактори или да се извърши костномозъчна трансплантация.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група:

АТС: L01CB01 цитостатици

Механизъм на действие:

Етопозид притежава цитотоксична активност, действайки в късните S и G2 фази. Предизвиква блокиране на клетъчния цикъл, поради което туморните клетки, третирани с етопозид, имат намалена митотична фракция. Блокирането на клетъчния цикъл се предизвиква от сравнително ниски концентрации на етопозид. Като основен механизъм на действие на етопозид се приема инхибирането на ДНК топоизомеразата II. Този ензим участва в разгъването на молекулата на ДНК по време на репликацията. Ензимът предизвиква разкъсвания в двойната верига на ДНК, които след това съединява отново. За да изпълни това, топоизомеразата II образува една преходна ковалентна връзка ДНК - ензим. Етопозидът стабилизира този комплекс, което води до неспособност за репарация на разкъсванията на двойната верига на ДНК. Етопозидът се свързва обратимо с топоизомеразата II, поради което по-продължителният контакт с етопозид води до по-продължително инхибиране на ензима. Това е причината за изразената зависимост на действието на етопозид от протокола на въвеждане при стандартни дози (3-5 дневни протоколи). Това е основата на протоколите с продължително перорално прилагане на етопозид, които използват дълготрайно лечение с относително ниски, но ефективни дози. Етопозид е по-активен при туморни клетки с по-високи нива на топоизомеразата II, което показва важната роля на взаимодействието с ензима за неговата цитотоксичност.

Все още не е напълно изяснено как образуването на стабилизирани комплекси ДНК- топоизомеразата II – етопозид предизвиква клетъчна смърт. Предполага се, че етопозид може да има и други молекулярни механизми на цитотоксичното действие. Резултати от изследвания in vitro показват, че при много високи концентрации ($\geq 10 \text{ mg/l}$) клетките влизат в “замразено състояние” във всяка точка на клетъчния цикъл, а не само в премитотичната фаза, което показва, че съществуват допълнителни механизми на цитотоксичността.

5.2. Фармакокинетични данни

Бионаличност:

Плазменото ниво на етопозид при еднократен перорален прием при онкологично болни достига върхова концентрация след 1-2 часа от приложението. По-нататък, при изследване на приложението на 200 mg етопозид пер ос, дневно, за 5 последователни дни, не е показана тенденция към кумулация.

Бионаличността при орално приложение на 200-400 mg етопозид варира между 37% и 57%. При повишаване на пероралната доза на етопозид неговата резорбция намалява. При едно от изследванията е сравнена площта под кривата (AUC) при оралното приложение на съответно 200 mg, 300 mg,



400 mg и 600 mg етопозид с доза от 100 mg етопозид. Площта под кривата (AUC) е нарастнала в сравнение със 100 mg доза етопозид пер ос съответно с 78%, 141%, 171% и 260 %. При повторно приложение на същите дози етопозид на същия пациент са установени значителни вариации в бионаличността. При оралното приложение на ниски дози етопозид ефективността на резорбцията се повишава. Установена е 76% бионаличност след приложението на 100 mg етопозид.

Свързване с плазмените протеини:

Етопозид се свързва около 96 % с протеините в човешката плазма. Приема се, че етопозид лесно преминава от формата, свързана с плазмените протеини, към несвързаната форма. Несвързаната форма определя ефикасността и нежеланите лекарствени реакции. Приема се, че етопозид се свързва главно с албумина в плазмата.

Метаболизъм, екскреция:

Около 30-50 % от етопозид се открива непроменен в урината. Останалата част се метаболизира главно до хидрокси-ацидни форми и глюкуронид, както и до сулфатни конюгати. В плазмата не са установени такива конюгати. Ин витро метаболизма на етопозид до хидрокси-ациден метаболит е установен при чернодробни клетки. И двата метаболита се екскретират предимно чрез урината. До 58 % от приложената доза на етопозид може да се намери в урината като хидрокси-ациден метаболит и 5-22 % като сулфатни и глюкуронидни конюгати. Жлъчната екскреция на непроменен етопозид е минимална, 1-6% от приложената доза при различни изследвания. Жлъчната екскреция на метаболитите също е минимална.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Виж предупрежденията за безопасност при употреба.

6. Фармацевтични данни

Ластет капсули 100 mg представлява тъмночервена мека капсула със съдържание от бледожълта на цвят, бистра, визкозна течност.

Ластет капсули 50 mg представлява светлочервена мека капсула със съдържание от бледожълта на цвят, бистра, визкозна течност.

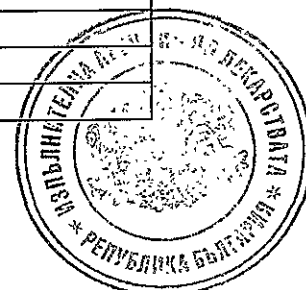
Ластет капсули 25 mg представлява бледочервена мека капсула със съдържание от бледожълта на цвят, бистра, визкозна течност.

Размерът на капсулите е както следва:

	Дължина (mm)	Широчина (mm)	Телго (gr)
Ластет капсули 100 mg	21,5	10,9	1,9
Ластет капсули 50 mg	17,4	8,8	1,02
Ластет капсули 25 mg	16,2	6,6	0,58

6.1. Помощни вещества

В активното вещество:	В капсулната обвивка:
Concentrated glycerin	Gelatin
Citric acid	Concentrated glycerin
Hydroxypropylcellulose	D-sorbitol
Macrogol 400	Titanium oxide



	Ferric oxide
	Ethyl p-hydroxybenzoate
	Propyl p-hydroxybenzoate
	Hydrochloric acid
	Purified water

6.2. Несъвместимости

Бионаличността на етопозид не се повлиява значително от храната.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на Ластет капсули е:

Ластет капсули 100 mg – 2 години

Ластет капсули 50 mg – 2 години

Ластет капсули 25 mg – 2 години

6.4. Специални мерки при съхранение

Лекарството трябва да се съхранява при температура от 2 до 8°C на места, защитени от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Блистер покрит с алуминиево фолио.

Блистер в картонена кутия и листовка.

Ластет капсули се доставя в следните опаковки:

Ластет капсули 100 mg: 10 капсули в кутия

Ластет капсули 50 mg: 20 капсули в кутия

Ластет капсули 25 mg: 40 капсули в кутия

6.6. Указания за приложение

Капсулите Ластет трябва да се сдъвкват цели и поглещат с малко количество негазирана, безалкохолна напитка.

При прилагане на лекарството да се спазват общоприетите мерки за работа с цитостатици.

7. Притежател на разрешението за употреба

Euro Nippon Kayaku GmbH

Staufenstrasse 4

D-60323 Frankfurt am Main

Germany

8. Регистрационен номер

9. Дата на последна редакция на текста

Септември 2004 г.

