

Приложение III

Продуктова информация

Забележка:

Тази продуктова информация е резултатът от арбитражна процедура, за която се отнася това решение на Комисията.

Продуктовата информацията може впоследствие да бъде актуализирана от компетентните органи на държавите членки, във връзка с референтната държава членка, според необходимостта, в съответствие с процедурите, изложени в Глава 4-III на Директива 2001/83/ЕС.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена (вж. Приложение 1) 100 mg прах за инфузионен разтвор
ЕТОРОРНОС и свързани с него имена (вж. Приложение 1) 1 000 mg прах за инфузионен разтвор

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 113,6 mg етопозидов фосфат, еквивалентен на 100 mg етопозид.
Всеки флакон съдържа 1136 mg етопозидов фосфат, еквивалентен на 1000 mg етопозид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на тестисите

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за първа линия на лечение, рецидивиращ или рефрактерен рак на тестисите при възрастни.

Дребноклетъчен рак на белия дроб

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на дребноклетъчен рак на белия дроб при възрастни.

Ходжкинов лимфом

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на лимфом на Ходжкин при възрастни и педиатрични пациенти.

Не-Ходжкинов лимфом

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на неходжкинов лимфом при възрастни и педиатрични пациенти.

Остра миелоидна левкемия

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на остра миелоидна левкемия при възрастни и педиатрични пациенти.

Гестационна трофобластна неоплазия

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан за първа линия и втора линия на лечение в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на високорискава гестационна трофобластна неоплазия при възрастни.

Овариален карцином

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан в комбинация с други одобрени химиотерапевтични средства за лечение на неепителен овариален карцином при възрастни.

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е показан за лечение на резистентен на платина/рефрактерен епителен овариален карцином при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена трябва да се прилага и проследява само под наблюдението на квалифициран лекар с опит в употребата на антинеопластични лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Популация възрастни

Препоръчителната доза ЕТОРОРНОС и свързани с него имена при възрастни пациенти е 50-100 mg/m²/ден (еквивалентен на етопозид) в дни 1 до 5 или 100 до 120 mg/m² в дни 1, 3 и 5 на всеки 3 до 4 седмици в комбинация с други лекарства, показани при лекуването заболяване. Дозировката следва да се промени, за да се вземат предвид миелосупресивните ефекти на други лекарства в комбинацията или ефектите от предшестваща лъчетерапия или химиотерапия (вж. точка 4.4), което може да доведе до компрометиране на резерва на костния мозък. Дозите след началната доза трябва да се коригират, ако броят на неутрофилите е под 500 клетки/mm³ за повече от 5 дни. Освен това, дозата трябва да се коригира в случай на появата на треска, инфекции или при брой на тромбоцитите под 25 000 клетки/mm³, което не е причинено от заболяването. Последващите дози трябва да се коригират в случай на възникване на токсичност от степен 3 или 4 или ако бъбречният креатининов клирънс е под 50 ml/min. При понижен креатининов клирънс от 15 до 50 ml/min се препоръчва намаляване на дозата с 25%.

Предпазни мерки при употреба: Както при други потенциално токсични съединения, трябва да се внимава при работа с и приготвяне на разтвора на ЕТОРОРНОС и свързани с него имена. Може да възникнат кожни реакции, свързани с инцидентна експозиция на ЕТОРОРНОС и свързани с него имена. Препоръчва се използването на ръкавици. Ако разтворът на ЕТОРОРНОС и свързани с него имена влезе в контакт с кожата или лигавиците, незабавно измийте кожата със сапун и вода и изплакнете лигавицата с вода (вж. точка 6.6).

Популация в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (възраст > 65 години), освен въз основа на бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Ходжкинов лимфом; не-Ходжкинов лимфом; остра миелоидна левкемия

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена при педиатрични пациенти са използвани в диапазона от 75 до 150 mg/m²/ден (еквивалентен на етопозид) в продължение на 2 до 5 дни в комбинация с други антинеопластични средства (вж. точка 4.1). Схемата на лечение трябва да бъде избрана въз основа на местните стандарти за лечение.

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция следва да се обмисли следната промяна на началната доза въз основа на измерения креатининов клирънс.

<u>Измерен креатининов клирънс</u>	<u>Доза на етопозидов фосфат</u>
>50 ml/min	100% от дозата
15-50 ml/min	75% от дозата

При пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min и при диализа е вероятно да се наложи понататъшно намаляване на дозата, тъй като клирънсът на етопозидов е допълнително намален при тези пациенти (вж. точка 4.4). Последващото дозиране при умерено и тежко бъбречно увреждане трябва да се основава на поносимост на пациента и клиничен ефект (вж. точка 4.4). Тъй като етопозидов и неговите метаболити не могат да се диализират, той може да се приложи преди и след хемодиализа (вж. точка 4.9).

Начин на приложение

Етопозидов фосфат се прилага чрез бавна интравенозна инфузия (обикновено за период от 30 до 60 минути) (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.б.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение на ваксина срещу жълта треска или други живи ваксини е противопоказано при пациенти с имunosупресия (вж. точка 4.5).

Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена трябва да се прилага и проследява само под наблюдението на квалифициран лекар с опит в използването на антинеопластични лекарствени продукти. Във всички случаи, при които употребата на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена се обмисля за химиотерапия, лекарят трябва да прецени необходимостта и полезността на лекарството спрямо риска от нежелани реакции. Повечето от тези нежелани реакции са обратими, ако бъдат открити рано. Ако се появят тежки реакции, дозата на лекарството трябва да се намали или да се прекрати приложението и трябва да се вземат подходящи коригиращи мерки според клиничната преценка на лекаря. Възобновяването на терапията с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена трябва да се извършва внимателно и при подходящо съобразяване с понататъшната необходимост от лекарството и повишено внимание за възможна повторна проява на токсичност.

Миелосупресия

Дозолимитиращата миелосупресия е най-значимата проява на токсичност, свързана с лечението с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена. Миелосупресия с летален изход е съобщена след приложение на етопозидов фосфат. Пациентите, лекувани с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена, трябва внимателно и често да се наблюдават за миелосупресия както по време на терапията, така и след нея. Следните хематологични показатели трябва да се определят в

началото на лечението и преди всяка следваща доза ЕТОРОПНОС и свързани с него имена: брой на тромбоцитите, хемоглобин, брой на белите кръвни клетки и диференциално броене. Ако е приложена лъчетерапия или химиотерапия преди започване на лечението с етопозид, трябва да бъде предвиден подходящ интервал, за да се даде възможност на костния мозък да се възстанови. ЕТООРОПНОС и свързани с него имена не трябва да се прилага при пациенти с брой на неутрофилите под $1500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ или брой на тромбоцитите под $100\,000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, освен ако не са причинени от злокачествено заболяване. Дози, прилагани след началната доза, трябва да се коригират, ако броят на неутрофилите спадне под $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ за повече от 5 дни или е свързан с повишена температура или инфекция, ако броят на тромбоцитите е под $25\,000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, ако се развие токсичност от степен 3 или 4, или ако бъбречният клирънс е под $50 \text{ ml}/\text{min}$.

Може да възникне тежка миелосупресия с последваща инфекция или хеморагия. Бактериалните инфекции трябва да бъдат овладени преди лечение с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена.

Вторична левкемия

При пациенти, лекувани с химиотерапевтични схеми, съдържащи етопозид, е описана появата на остра левкемия, която може да възникне със или без миелодиспластичен синдром. Не е известен нито кумулативният риск, нито предразполагащите фактори, свързани с развитието на вторична левкемия. Ролите на графициите на приложение и на кумулативните дози етопозид са предложени, но не са ясно определени.

При някои случаи на вторична левкемия е наблюдавана $11q23$ хромозомна аномалия при пациенти, лекувани с епиподофилотоксини. Тази аномалия е наблюдавана и при пациенти, развиващи вторична левкемия след лечение с химиотерапевтични схеми, които не съдържат епиподофилотоксини, и при левкемия, настъпваща *de novo*. Друга характеристика, която е свързана с вторична левкемия при пациенти, които са получили епиподофилотоксини, е краткият латентен период, със средно време за развитие на левкемия приблизително 32 месеца.

Свърхчувствителност

Лекарите трябва да са запознати с възможната поява на анафилактична реакция при приложение на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена, проявяваща се с втрисане, пирексия, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и хипотония, които могат да бъдат фатални. Лечението е симптоматично. Приложението на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена трябва незабавно да бъде прекратено, последвано от приложението на вазоконстриктури, кортикостероиди, антихистамини или интравенозни течности по преценка на лекаря.

Хипотония

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена трябва да се прилага само чрез бавна интравенозна инфузия (обикновено за период от 30 до 60 минути), тъй като се съобщава за хипотония като възможна нежелана реакция при бързо интравенозно инжектиране.

Реакция на мястото на инжектиране

При приложението на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена може да възникнат реакции на мястото на инжектиране. Предвид възможността за екстравазация, се препоръчва внимателно да се наблюдава мястото на инфузия за възможно инфилтриране по време на прилагането на лекарството.

Нисък серумен албумин

Ниският серумен албумин се свързва с повишената експозиция на етопозид. Следователно, при пациенти с нисък серумен албумин може да има повишен риск от токсичност, свързана с етопозид.

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с умерено ($\text{CrCl} = 15$ до 50 ml/min) или тежко ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа, етопозид трябва да се прилага с намалена доза (вж. точка 4.2). Трябва да се измерват хематологичните параметри и да се направят корекции на дозата в следващите цикли въз основа на хематологичната токсичност и клиничния ефект при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане.

Нарушена чернодробна функция

При пациентите с нарушена чернодробна функция трябва редовно да се проследява чернодробната функция поради риска от кумулиране.

Тумор лизис синдром

Съобщава се за синдром на туморен лизис (понякога фатален) след употреба на етопозид в комбинация с други химиотерапевтични лекарства. Необходимо е внимателно проследяване на пациентите за откриване на ранни признаци на синдром на туморен лизис, особено при пациенти с рискови фактори, като солидни, чувствителни към лечението тумори и бъбречна недостатъчност. Трябва да се обмислят и подходящи превантивни мерки при пациенти с риск от това усложнение на лечението.

Мутагенен потенциал

Предвид мутагенния потенциал на етопозид е необходимо използването на ефективен метод за контрацепция както при мъже, така и при жени по време на лечението и до 6 месеца след приключване на лечението. Препоръчва се генетична консултация, ако пациентът желае да има деца след приключване на лечението. Тъй като етопозид може да намали мъжкия фертилитет, запазването на сперма може да се обмисли, с цел по-нататъшно бащинство (вж. точка 4.6).

свързани с него имена

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на етопозидов фосфат

Високи дози циклоспорин, водещи до плазмени концентрации над 2000 ng/ml , приложени заедно с перорален етопозид, доведоха до 80% увеличение на експозицията на етопозид (AUC) с 38% намаляване на общия телесен клирънс на етопозид в сравнение с етопозидов самостоятелно.

Съпътстваща терапия с цисплатин се свързва с намаляване на общия телесен клирънс на етопозид.

Съпътстващата терапия с фенитоин се свързва с повишен клирънс на етопозид и намалена ефикасност, и терапия с други антиепилептични лекарства, ензимни индуктори може да бъде свързана с повишен клирънс на ЕТОПОРНОС и свързани с него имена и намалена ефикасност.

Тъй като етопозидов фосфат се трансформира *in vivo* в етопозид чрез фосфорилиране, трябва да се внимава, когато се прилага етопозидов фосфат заедно с лекарства, за които е известно, че

инхибират фосфатазната активност, тъй като комбинацията може да намали ефикасността на етопозидов фосфат.

In vitro свързването с плазмените протеини е 97%. Фенилбутазон, натриев салицилат и аспирин могат да изместят етопозид от свързването с плазмените протеини.

Ефект на етопозидов фосфат върху фармакокинетиката на други лекарства

Едновременното приложение на антиепилептични лекарства и ЕТОРОPHOS и свързани с него имена може да доведе до намален контрол на пристъпите поради фармакокинетичните взаимодействия между лекарствата.

Едновременното приложение на варфарин и етопозидов може да доведе до повишено международно нормализирано съотношение (international normalized ratio, INR). Препоръчва се внимателно проследяване на INR.

Фармакодинамични взаимодействия

Има повишен риск от системно заболяване с летален изход след приложение на ваксина срещу жълта треска. Живите ваксини са противопоказани при имunosупресирани пациенти (вж. точка 4.3).

Предшестващо или едновременно приложение на други лекарства с подобно миелосупресивно действие като етопозид може да се очаква да има адитивни или синергични ефекти (вж. точка 4.4).

Кръстосаната резистентност между антрациклини и етопозид е съобщена в предклинични експерименти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи мерки за контрацепция за избягване на бременност по време на лечението с етопозид. Установено е, че етопозид е тератогенен при мишки и плъхове (вж. точка 5.3). Като се има предвид мутагенният потенциал на етопозид, необходим е ефективен метод за контрацепция както при мъже, така и при жени по време на лечението и до 6 месеца след края на лечението (вж. точка 4.4). Препоръчва се генетична консултация, ако пациентът желае да има деца след края на лечението.

Бременност

Няма данни или има ограничени данни за употребата на етопозидов фосфат при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). По принцип етопозид може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. ЕТОРОPHOS и свързани с него имена не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с етопозид. Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време и до 6 месеца след лечението. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако пациентката забременее по време на приема на това лекарство, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърменето

Етопозид се екскретира в кърмата. Има потенциал за сериозни нежелани реакции при кърмачета от ЕТОРОРНОС и свързани с него имена. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да бъде прекратена терапията с ЕТОРОРНОС и свързани с него имена, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Тъй като етопозид може да намали мъжкия фертилитет, запазването на сперматозоидите може да се има предвид за целите на бащинство на по-късен етап.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Етопозидов фосфат може да предизвика нежелани реакции, които повлияват способността за шофиране или работа с машини, като умора, сънливост, гадене, повръщане, кортикална слепота, реакции на свръхчувствителност с хипотония. Пациентите с такива нежелани реакции трябва да бъдат посъветвани да избягват шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Дозолимитиращата миелосупресия е най-значимата проява на токсичност, свързана с лечението с ЕТОРОРНОС и свързани с него имена. В клиничните проучвания, при които ЕТОРОРНОС и свързани с него имена е прилагано като самостоятелно средства при обща доза $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, най-честите нежелани реакции от всякаква тежест са левкопения (91%), неутропения (88%), анемия (72%) тромбоцитопения (23%), астения (39%), гадене и/или повръщане (37%), алопеция (33%) и втрисане и/или повишена температура (24%).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени от клиничните проучвания с ЕТОРОРНОС и свързаните имена и от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са представени по системно-органен клас и честота, която се определя в следните категории: *много чести* ($\geq 1/10$), *чести* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечести* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *редки* ($\geq 1 / 10,000$, $< 1/1000$) *не са известни* (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция (Термини по MedDRA)
<i>Инфекции и инфестации</i>	чести	инфекция
<i>Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)</i>	чести	остра левкемия
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	много чести	анемия, левкопения, миелосупресия*, неутропения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>	чести	анафилактични реакции**

	с неизвестна честота	ангиоедем, бронхоспазъм
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	с неизвестна честота	тумор лизис синдром
<i>Нарушения на нервната система</i>	чести	световъртеж
	нечести	периферна невропатия
	редки	преходна кортикална слепота, невротоксичност (<i>например</i> , сомнолентност и умора), неврит на зрителния нерв, гърчове***
<i>Сърдечни нарушения</i>	чести	аритмия, миокарден инфаркт
<i>Съдови нарушения</i>	чести	хипертония, преходна систолна хипотония след бързо интравенозно приложение
	нечести	хеморагия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	редки	интерстициален пневмонит, белодробна фиброза
	с неизвестна честота	бронхоспазъм
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	много чести	коремна болка, анорексия, констипация, гадене и повръщане
	Чести	диария, мукозит (включително стоматит и езофагит)
	редки	дисгуезия, дисфагия
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	много чести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза, повишена аспартат аминокиселинна трансфераза, повишен билирубин, хепатотоксичност
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	много чести	алопеция, пигментация
	чести	пруритус, обрив, уртикария
	редки	радиационен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	с неизвестна честота	безплодие

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	много чести	астения, неразположение
	чести	екстравазация****, флебит
	редки	пирексия
<p>* Докладвана е миелосупресия с летален изход ** Анафилактичните реакции могат да бъдат фатални *** Припадъкът понякога се свързва с алергични реакции. **** Усложнения от постмаркетинговия период, съобщават за екстравазация, включваща локална токсичност на меките тъкани, подуване, болка, целулит и некроза, включително кожна некроза.</p>		

Описание на избрани нежелани реакции

В параграфите по-долу, честотите на нежеланите събития, представени като среден процент, са определени от проучвания, при които ETOPOPHOS и е използван като самостоятелно средство.

Хематологична токсичност

След приложение на етопозидов фосфат е съобщена миелосупресия (вж. точка 4.4) с фатален изход. Миелосупресията най-често ограничава дозата. Възстановяването на костния мозък обикновено завършва на 20-ия ден и не се съобщава за кумулативна токсичност. Надир на гранулоцитите и тромбоцитите се наблюдава около 10 до 14 дни след приложението на етопозидов фосфат, в зависимост от начина на приложение и схемата на лечение. При интравенозно приложение надир обикновено се наблюдава по-рано в сравнение с пероралното приложение. Левкопения и тежка левкопения (по-малко от 1000 клетки/mm³) са наблюдавани съответно при 91% и 17% за етопозидов фосфат. Тромбоцитопения и тежка тромбоцитопения (по-малко от 50 000 тромбоцити/mm³) са наблюдавани съответно при 23% и 9% за етопозидов фосфат. Съобщения за треска и инфекция също са били много чести при пациенти с неутропения, лекувани с етопозидов фосфат. Съобщава се за кървене.

Стомашно-чревна токсичност

Гаденето и повръщането са основните прояви на стомашно-чревна токсичност на етопозидов фосфат. Гаденето и повръщането обикновено могат да бъдат контролирани с антиеметична терапия.

Алопеция

Обратима алопеция, понякога прогресираща до пълна, се наблюдава при до 44% от пациентите, лекувани с етопозидов фосфат.

Хипотония

При пациенти, лекувани с етопозидов фосфат, е наблюдавана преходна хипотония след бързо интравенозно приложение, но не е била свързана със сърдечна токсичност или електрокардиографски промени. Хипотонията обикновено се повлиява при спиране на инфузията на етопозидов фосфат и/или при друга подходяща поддържаща терапия. При повторно започване на инфузията трябва да се използва по-бавна скорост на приложение. Не е наблюдавана късна хипотония.

Хипертония

В клинични проучвания, включващи етопозидов фосфат, са съобщени епизоди на хипертония. Ако настъпи клинично значима хипертония при пациенти, получаващи етопозидов фосфат, трябва да се започне подходяща поддържаща терапия.

Свърхчувствителност

Съобщава се възникване на анафилактични реакции по време на или непосредствено след интравенозно приложение на етопозидов фосфат. Ролята, която концентрацията или скоростта на инфузията имат в развитието на анафилактичните реакции, е неопределена. Кръвното налягане обикновено се нормализира в рамките на няколко часа след спиране на инфузията. Анафилактични реакции могат да настъпят с началната доза на етопозидов фосфат.

Анафилактични реакции (вж. точка 4.4), проявяващи се с втрисане, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея, диафореза, пирексия, пруритус, хипертония или хипотония, синкоп, гадене и повръщане, са съобщени при 3% (7 от 245 пациенти, лекувани с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена в 7 клинични проучвания) от пациентите, лекувани с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена. Зачервяване на лицето е съобщено при 2% от пациентите и кожни обриви при 3% от пациентите. Тези реакции обикновено се повлияват незабавно при спирането на инфузията и прилагането на пресорни агенти, кортикостероиди, антихистамини или увеличаващи агенти, според случая.

Остри фатални реакции, свързани с бронхоспазъм, също са съобщени при етопозидов фосфат. Има и съобщения за апнея със спонтанно възобновяване на дишането след спиране на инфузията.

Метаболитни усложнения

Тумор лизис синдром (понякога фатален) е съобщаван след употреба на етопозидов фосфат в комбинация с други химиотерапевтични лекарства (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти и възрастни се очаква да бъде сходен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Общи дози от $2,4 \text{ g/m}^2$ до $3,5 \text{ g/m}^2$, приложени интравенозно за три дни, са довели до тежък мукозит и миелотоксичност. Метаболитна ацидоза и случаи на тежка чернодробна токсичност са съобщени при пациенти, получаващи по-високи от препоръчителните интравенозни дози етопозид. Подобна токсичност може да се очаква при перорално приложение. Няма специфичен антидот. Следователно лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Етопозид и неговите метаболити не се диализират.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитостатици, растителни алкалоиди и други природни продукти, производни на подофилотоксин, АТС код: L01CB01

Механизъм на действие

Етопозидов фосфат се метаболизира *in vivo* в активното вещество етопозид чрез процес на дефосфорилиране. Механизмът на действие на етопозидов фосфат се счита, че е същият като този на етопозид.

Основният ефект на етопозид се проявява в края на S и началото на G₂ фазата на клетъчния цикъл в клетки на бозайници. Наблюдавани са два дозозависими отговора: При високи концентрации (10 µ/ml или повече) клетките, навлизащи в митоза, се лизират; при ниски концентрации (0,3 до 10 µ/ml) се инхибира навлизането на клетките в профаза. Организацията на микротубулите не е засегната. Преобладаващият макромолекулен ефект на етопозид изглежда е разкъсване на двойната верига на ДНК чрез взаимодействие с ДНК-топоизомераза II или чрез образуването на свободни радикали. Установено е, че етопозид предизвиква спиране на метафазата при пилешки фибробласти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Както след интравенозна инфузия, така и след перорално приложение на капсули стойностите на C_{max} и AUC показват значителна интра- и интериндивидуална вариабилност.

Разпределение

Средните обеми на разпределение в стационарно състояние варират от 18 до 29 литра. Етопозид има слаба пенетрация в CSF. *In vitro*, етопозид е свързан във висока степен (97%) с човешките плазмени протеини.

Степента на свързване на етопозид корелира директно със серумния албумин при пациенти с рак и здрави доброволци (вж. точка 4.4). Несвързаната фракция на етопозид корелира значително с билирубина при пациенти с рак.

Биотрансформация

Хидроксикиселинният метаболит [4' диметил-епиподофилна киселина-9- (4,6-0-етилиден-бета-D-глюкопиранозид)], образуван чрез отваряне на лактонния пръстен, се открива в урината на възрастни и деца. Присъства също и в човешката плазма, вероятно като транс изомер.

Глюкуронид и/или сулфат конюгатите на етопозид също се екскретират в урината при хора. В допълнение, O-деметирането на диметоксифеноловия пръстен се осъществява чрез CYP450 3A4 изоензимния път за получаване на съответния катехол.

Елиминиране

При интравенозно приложение, разпределението на етопозид най-добре се описва като двуфазен процес с полуживот на разпределение от около 1,5 часа и терминален елиминационен полуживот от 4 до 11 часа. Общите стойности на телесния клирънс варират от 33 до 48 ml/min или от 16 до 36 ml/min/m² и, подобно на крайния елиминационен полуживот, са дозово независими в диапазона от 100 до 600 mg/m². След интравенозно приложение на ¹⁴C етопозид (100 до 124 mg/m²) средното възстановяване на радиоактивността в урината е 56% (45% от

дозата се екскретира като етопозид) и фекалното възстановяване на радиоактивността е 44% от приложената доза при 120 часа.

Линейност/нелинейност

Общият телесен клирънс и терминалният елиминационен полуживот са независими от доза в диапазона от 100 до 600 mg/m². В рамките на същия дозов диапазон, площите под кривите плазмена концентрация/ време (AUC) и стойностите на максималната плазмена концентрация (C_{max}) се увеличават линейно с дозата.

Бъбречно увреждане

Пациентите с нарушена бъбречна функция, получаващи етопозид, показват намален общ телесен клирънс, повишена AUC и по-голям обем на разпределение в стационарно състояние (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При възрастни пациенти с рак с чернодробна дисфункция, общият телесен клирънс на етопозидов не е понижен.

Популация в старческа възраст

Въпреки че са наблюдавани незначителни разлики във фармакокинетичните параметри между пациентите ≤65 години и >65 години, те не се считат за клинично значими.

Педиатрична популация

При деца, приблизително 55% от дозата се екскретира в урината като етопозид за 24 часа. Средният бъбречен клирънс на етопозид е 7 до 10 ml/min/m² или около 35% от общия телесен клирънс при дозов диапазон от 80 до 600 mg/m². Следователно етопозид се изчиства както чрез бъбречните, така и чрез небъбречните процеси, т.е. чрез метаболизъм и жлъчна секреция. Ефектът на бъбречното заболяване върху клирънса на етопозид в плазмата не е известен при деца. При деца, повишените нива на SGPT са свързани с намален общ клирънс на лекарството. Предшествашо приложение на цисплатин може също да доведе до намаляване на общия телесен клирънс на етопозид при деца.

Обратна връзка между нивата на плазмения албумин и бъбречния клирънс на етопозид се открива при деца.

Пол

Въпреки че са наблюдавани минимални разлики във фармакокинетичните параметри между половете, те не се считат за клинично значими.

Лекарствени взаимодействия

В проучване на ефектите на други терапевтични средства върху ин витро свързването на ¹⁴C етопозид с човешки серумни протеини, само фенилбутазон, натриев салицилат и аспирин при концентрации, които се достигат ин виво, изместват свързания с протеини етопозид (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

Анемия, левкопения и тромбоцитопения се наблюдават при плъхове и мишки, докато при кучета имат леко обратимо влошаване на чернодробната и бъбречната функция. Многократната доза (на базата на mg/m^2 дози) за тези находки при нивото без наблюдавани нежелани реакции в предклиничните проучвания е \geq приблизително 0,05 пъти в сравнение с най-високата клинична доза. В миналото, видовете, използвани при предклинични изследвания са били по-чувствителни към цитотоксичните средства в сравнение с хората. При плъхове и мишки се съобщава за тестикуларна атрофия, спиране на сперматогенезата и забавяне на растежа.

Мутагенност

Етопозид е мутагенен в клетките на бозайниците.

Репродуктивна токсичност

При проучвания при животни, етопозид е свързан с дозозависима ембриотоксичност и тератогенност.

Канцерогенен потенциал

Като се има предвид неговият механизъм на действие, етопозидов фосфат трябва да се счита за възможно канцероген при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Декстран 40

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се следват процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарства.

Трябва да се внимава при работа с цитостатични продукти. Винаги предприемайте мерки за предотвратяване на експозицията. Както и при други потенциално токсични съединения, трябва да се внимава при работа с и приготвяне на разтвори на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена. Може да възникнат кожни реакции, свързани с инцидентна експозиция на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена. Препоръчва се използването на ръкавици. Ако етопозидов фосфат влезе в контакт с кожата или лигавици, незабавно измийте кожата със сапун и вода и изплакнете лигавицата с вода.

Разтворите на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена трябва да се приготвят при асептични условия.

Приготвяне на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена 100 mg прах за инфузионен разтвор

Преди употреба, съдържанието на всеки флакон трябва да се реконституира с 5 ml или 10 ml:

- вода за инжекции или,
- 5% глюкозен разтвор или,
- 0,9% разтвор на натриев хлорид.

В резултат се получава реконституиран изходен разтвор, съдържащ 20 mg/ml или 10 mg/ml етопозид.

След реконституиране, разтворът може да се приложи без допълнително разреждане или може допълнително да се разрежда с 5% глюкозен разтвор или 0,9% разтвор на натриев хлорид, за да се получат концентрации до 0,1 mg/ml етопозид.

Продуктите, за парентерално приложение, трябва да бъдат визуално проверени за всякакви частици или обезцветяване преди приложение. Ако се наблюдава промяна в цвета или наличие на частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена е предназначен само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена 1000 mg прах за инфузионен разтвор

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена 1000 mg е предназначен за работа от фармацевтичния персонал в централните болнични звена за приготвяне на цитостатици. Всички етапи на подготовка трябва да се извършват при условия на ламинарен въздушен поток. Разтворите трябва да се приготвят при асептични условия. Запушалката на флакона трябва да бъде пробита само веднъж и да се използва стерил трансфузионен комплект или друго спомагателно устройство за изтегляне на разтвора. Ако се използват шпайкове, те трябва да бъдат снабдени с филтри за частици или трябва да бъдат взети други мерки (*например* вградени филтри), за да се гарантира, че се прилагат само разтвори без частици.

Съдържанието на всеки инжекционен флакон с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена 1000 mg трябва да се разрежи в 100 ml:

- вода за инжекции или,
- 5% глюкозен разтвор или,

- 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Това ще доведе до реконституиран изходен разтвор, съдържащ 10 mg/ml етопозид.

Полученият основен разтвор може да се приложи без допълнително разреждане или може да бъде допълнително разреден с 5% глюкозен разтвор или 0,9% разтвор на натриев хлорид до крайна концентрация от 0,1 mg/ml етопозид.

Основният разтвор трябва да се извади при асептични условия съгласно предписанието на лекаря и да се прехвърли в инфузионните бутилки и/или спринцовки за отделните пациенти. Трябва да се осигури точно измерване за изтегляне. Основният разтвор трябва да се използва възможно най-скоро (вж. точка 6.3).

Продуктите, администрирани по парентерален път, трябва да бъдат проверени за наличието на всякакви частици или промяна в цвета преди прилагане. Ако се наблюдава промяна в цвета или наличие на частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение 1 - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<Дата на първо разрешаване: <{ДД месец ГГГГ г.}>

<Дата на последно подновяване: <{ДД месец ГГГГ г.}>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

<{ДД/ММ/ГГГГ}>

<{ДД месец ГГГГ г.}>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на веб сайта на [име на агенцията на МА].

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена 100 mg прах за инфузионен разтвор
ЕТОРОРНОС и свързани с него имена 1000 mg прах за инфузионен разтвор

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

Етопозид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа етопозидов 100 mg (като фосфат)
Всеки флакон съдържа етопозидов 1000 mg (като фосфат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев цитрат
Декстран 40

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично. Да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

< PC: {номер}

SN: {номер}

NN: {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакон (100 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена 100 mg прах за инфузионен разтвор

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

Етопозид

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Интравенозно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Дата на изтичане на срока на годност

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба.

Цитотоксично. Да се работи с повишено внимание.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакон (1000 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена 1000 mg прах за инфузионен разтвор

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

Етопозид (като фосфат)

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Интравенозно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Дата на изтичане на срока на годност

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6. ДРУГО

Цитотоксично. Да се работи с повишено внимание.

ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена (вж. Приложение I) 100 mg прах за инфузионен разтвор
ЕТОРОРНОС и свързани с него имена (вж. Приложение I) 1000 mg прах за инфузионен разтвор

Етопозидов фосфат (Etoposide phosphate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, дори ако техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ЕТОРОРНОС и свързани с него имена и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ЕТОРОРНОС и свързани с него имена
3. Как ще Ви бъде приложен ЕТОРОРНОС и свързани с него имена
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ЕТОРОРНОС и свързани с него имена
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ЕТОРОРНОС и свързани с него имена и за какво се използва

Името на това лекарство е ЕТОРОРНОС и свързани с него имена. Всеки флакон съдържа етопозидов фосфат, еквивалентен на етопозид 100 mg или 1000 mg като активна съставка.

Етопозидов принадлежи към групата лекарства, наречени цитостатици, които се използват при лечението на рак.

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена се използва при лечението на някои видове ракови заболявания при възрастни:

- рак на тестисите
- дребноклетъчен рак на белия дроб
- рак на кръвта (остра миелоидна левкемия)
- тумор на лимфната система (лимфом на Ходжкин, неходжкинов лимфом)
- ракови заболявания на репродуктивната система (гестационна трофобластна неоплазия и овариален карцином)

ЕТОРОРНОС и свързани с него имена се използва при лечението на някои видове ракови заболявания при деца:

- рак на кръвта (остра миелоидна левкемия)
- тумор на лимфната система (лимфом на Ходжкин, неходжкинов лимфом)

Точната причина, поради която Ви е предписан ЕТОРОРНОС и свързани с него имена, е най-добре да се обсъди с Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

Не вземайте ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

- ако сте алергични към етопозид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако наскоро Ви е поставяна жива ваксина, включително ваксина срещу жълта треска.
- ако кърмите или планирате да кърмите

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, или ако не сте сигурни дали е така, информирайте Вашия лекар, който ще Ви посъветва.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да получите ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

- ако имате някакви **инфекции**.
- ако наскоро сте имали **лъчетерапия или химиотерапия**.
- ако имате ниски нива на протеин, наречен **албумин** в кръвта.
- ако имате чернодробни или бъбречни проблеми.

Ефективното противораково лечение може да унищожи бързо раковите клетки в големи количества. В много редки случаи това може да доведе до освобождаване на вредни вещества от тези ракови клетки в кръвта. Ако това се случи, то може да причини проблеми с черния дроб, бъбреците, сърцето или кръвта, което може да доведе до смърт, ако не се лекува.

За да се предотврати това, Вашият лекар ще трябва да Ви прави редовни кръвни изследвания, за да следи нивото на тези вещества по време на лечението с това лекарство.

Това лекарство може да доведе до намаляване на нивото на някои кръвни клетки, което може да причини инфекции или може да означава, че кръвта Ви няма да се съсирва както трябва, ако се порежете. Кръвни изследвания ще бъдат направени в началото на лечението и преди всяка доза, която приемате, за да е сигурно, че това не се случва.

Ако имате намалена чернодробна или бъбречна функция, Вашият лекар може също така да поиска от Вас да правите редовни кръвни изследвания, за да наблюдава тези нива.

Други лекарства и ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това е особено важно

- ако приемате лекарство, наречено циклоспорин (лекарство, което се използва за намаляване на активността на имунната система).
- ако се лекувате с цисплатин (лекарство, което се използва за лечение на рак).
- ако приемате фенитоин или други лекарства, използвани за лечение на епилепсия.
- ако приемате варфарин (лекарство, което се използва за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци).
- ако наскоро Ви е поставена някаква жива ваксина.
- ако приемате фенилбутазон, натриев салицилат или аспирин.
- ако приемате антрациклини (група лекарства, използвани за лечение на рак).

- ако приемате лекарства със сходен механизъм на действие като ЕТОРОПНОС и свързани с него имена.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена не трябва да се използват по време на бременност, освен ако не е ясно посочено от Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато приемате ЕТОРОПНОС и свързани с него имена.

Както пациентите от мъжки пол, така и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция (*напр.* бариерен метод или презервативи) по време на лечението и най-малко 6 месеца след края на лечението с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена.

При мъже, лекувани с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена, се препоръчва да не зачеват дете по време на лечението и до 6 месеца след лечението. Освен това на мъжете се препоръчва да потърсят консултация относно запазване на спермата преди началото на лечението.

Пациентите както от мъжки, така и от женски пол, които обмислят да имат дете след лечение с ЕТОРОПНОС и свързани с него имена, трябва да обсъдят това с техния лекар или медицинска сестра.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Ако обаче се чувствате уморени, със стомашно неразположение, замаяни или със световъртеж, не трябва да правите това, докато не го обсъдите с Вашия лекар.

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена съдържат

Да се попълни съгласно националните изисквания

3. Как ще Ви бъде приложен ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена ще Ви бъде даден от лекар или медицинска сестра. Той ще се прилага като бавна инфузия във вена. Това може да отнеме между 30 и 60 минути.

Дозата, която получавате, ще бъде специфична за Вас, която лекарят ще изчисли. Обичайната доза на етопозидов е 50 до 100 mg/m² телесна повърхност, дневно в продължение на 5 последователни дни или 100 до 120 mg/m² телесна повърхност на ден 1, 3 и 5. Този курс на лечение може да се повтори, в зависимост от резултатите от кръвните изследвания, но това ще бъде най-малко 21 дни след първия курс на лечение.

При деца, лекувани за рак на кръвта или лимфната система, използваната доза е от 75 до 150 mg/m² телесна повърхност дневно в продължение на 2 до 5 дни.

Лекарят понякога може да предпише различна доза, особено ако получавате или сте получили други лечения за рака или ако имате проблеми с бъбреците.

Ако сте получили повече от необходимата доза ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

Тъй като ЕТОРОФНОС и свързани с него имена Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, предозирането е малко вероятно. Ако обаче това се случи, Вашият лекар ще лекува всички симптоми, които следват.

Ако имате допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от следните симптоми: подуване на езика или гърлото, затруднено дишане, ускоряване на сърдечния пулс, зачервяване на кожата или обрив. Това може да са признаци на тежка алергична реакция.

Сериозно увреждане на черния дроб, бъбреците или сърцето поради състояние, наречено тумор лизис синдром на, причинено от вредни количества вещества от раковите клетки, попадащи в кръвния ток, е наблюдавано понякога, когато ЕТОРОФНОС се приема заедно с други лекарства, използвани за лечение на рак.

Възможни нежелани реакции при приложение на ЕТОРОФНОС и свързани с него имена

Много чести нежелани реакции (засягат повече от 1 на 10 човека)

- нарушения на кръвта (затова ще Ви бъдат направени кръвни изследвания между курсовете на лечение)
- временна загуба на коса
- гадене и повръщане
- болка в корема
- загуба на апетит
- промени в цвета на кожата (пигментация)
- запек
- чувство на слабост (астения)
- общо неразположение (неразположение)
- увреждане на черния дроб (хепатотоксичност)
- повишени чернодробни ензими
- повишен билирубин

Чести нежелани реакции (засягат между 1 на 10 и 1 на 100 души)

- остра левкемия
- неправилен сърдечен ритъм (аритмия) или инфаркт (миокарден инфаркт)
- световъртеж
- диария
- реакции на мястото на инфузията
- тежки алергични реакции
- високо кръвно налягане
- ниско кръвно налягане
- възпалени устни, язви в устата или гърлото
- кожни проблеми като сърбеж или обрив
- възпаление на вена
- инфекция

Нечести нежелани реакции (засягат между 1 на 100 и 1 на 1000 души)

- скованост или изтръпване на ръцете и краката
- кръвене

Редки нежелани реакции (засягат между 1 на 1 000 и 1 на 10 000 души)

- киселинен рефлукс
- зачервяване
- затруднено гълтане
- промяна във вкуса
- тежки алергични реакции
- конвулсии (припадъци)
- треска
- сънливост или умора
- проблеми с дишането
- временна слепота
- сериозни реакции на кожата и/или лигавиците, които могат да включват болезнени мехури и висока температура, включително широко отлепване на кожата (синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза)
- обрив, подобен на слънчево изгаряне, който може да се появи на кожата, която преди това е била изложена на лъчелечение и може да бъде тежък (дерматит при облъчване при облъчване)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- тумор лизис синдром (усложнения от вещества, освободени от третираните ракови клетки, които навлизат в кръвта)
- оток на лицето и езика
- безплодие
- затруднено дишане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

Да се попълни съгласно националните изисквания

Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и флакона след „Годен до.“ Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ЕТОРОПНОС и свързани с него имена

- Активното вещество е етопозидов фосфат. Всеки флакон съдържа етопозидов фосфат, еквивалентен на 100 mg или 1000 mg етопозидов mg mg.
- Другите съставки са натриев цитрат и декстран 40.

Да се попълни съгласно националните изисквания

Как изглежда ЕТОРОПНОС и свързани с него имена и какво съдържа опаковката

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена е бял до почти бял сух прах. Доставя се в стъклен флакон с бутилова гумена запушалка и отчупваща се алуминиева обкатка.

Да се попълни съгласно националните изисквания

Притежател на разрешението за употреба и производител

Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Италия
<{тел.:}>
<{факс:}>
<{e-mail}>

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Да се попълни съгласно националните изисквания

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне на интравенозен разтвор

Трябва да се следват процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарства.

Разтворите на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена трябва да се приготвят при асептични условия.

Преди употреба, съдържанието на всеки флакон трябва да се реконституира с 5 ml или 10 ml:

- вода за инжекции или,
- 5% глюкозен разтвор или,
- 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Това ще доведе до реконституиран запасен разтвор, съдържащ 20 mg/ml или 10 mg/ml етопозид.

След реконституиране, разтворът може да се приложи без допълнително разреждане или може допълнително да се разрежда с 5% глюкозен разтвор или 0,9% разтвор на натриев хлорид, за да се получат концентрации до 0,1 mg/ml етопозид.

Използвайте само бистри разтвори. Мътни или обезцветени разтвори трябва да се изхвърлят.

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на ЕТОРОПНОС и свързани с него имена 1000 mg прах за инфузионен разтвор

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена 1000 mg е предназначен за работа от фармацевтичния персонал в централните болнични звена за приготвяне на цитостатици. Всички етапи на подготовка трябва да се извършват при условия на ламинарен въздушен поток. Разтворите трябва да се приготвят при асептични условия. Запушалката на флакона трябва да бъде пробита само веднъж и да се използва стерил трансфузионен комплект или друго спомагателно устройство за изтегляне на разтвора. Ако се използват шпайкове, те трябва да бъдат снабдени с филтри за частици или трябва да бъдат взети други мерки (*например* вградени филтри), за да се гарантира, че се прилагат само разтвори без частици.

Съдържанието на всеки инжекционен флакон с ETOPOPHOS и свързани с него имена 1000 mg трябва да се разрежда в 100 ml от:

- вода за инжекции или,
- 5% глюкозен разтвор или
- 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Това ще доведе до реконституиран основен разтвор, съдържащ 10 mg/ml етопозид.

Полученият основен разтвор може да се приложи без допълнително разреждане или може да бъде допълнително разреден с 5% глюкозен разтвор или 0,9% разтвор на натриев хлорид до крайна концентрация 0,1 mg/ml етопозид.

Основният разтвор трябва да се извади при асептични условия съгласно предписанието на лекаря и да се прехвърли в инфузионните бутилки и/или спринцовки за отделните пациенти. Трябва да се осигури точно измерване за изтегляне. Основният разтвор трябва да се използва възможно най-скоро.

ETOPOPHOS и свързани с него имена не трябва да се смесва физически с други лекарства.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Прилагане и дозиране

ETOPOPHOS и свързани с него имена се прилага чрез бавна интравенозна инфузия. (обикновено за период от 30 до 60 минути), тъй като се съобщава за хипотония като нежелана реакция при бърза интравенозна инжекция. ETOPOPHOS и свързани с него имена НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА ЧРЕЗ БЪРЗА ИНТРАВЕНОЗНА ИНЖЕКЦИЯ.

Препоръчителната доза ETOPOPHOS и свързани с него имена е от 50 до 100 mg/m²/ден (еквивалентен на етопозид) в дни 1 до 5 или 100 до 120 mg/m² в дни 1, 3 и 5 на всеки 3 до 4 седмици в комбинация с други лекарства, показани при лекуваното заболяване. Дозировката следва да се промени, за да се вземат предвид миелосупресивните ефекти на други лекарства в комбинацията или ефектите от предшестваща лъчева терапия или химиотерапия, които могат да доведат до компрометиране на костно-мозъчния резерв.

Предпазни мерки при приложение: Както при други потенциално токсични съединения, трябва да се внимава при работа с и приготвяне на разтвора на ETOPOPHOS и свързани с него имена. Може да възникнат кожни реакции, свързани с инцидентна експозиция на ETOPOPHOS и свързани с него имена. Препоръчва се използването на ръкавици. Ако разтворът на ETOPOPHOS и свързани с него имена влезе в контакт с кожата или лигавицата, незабавно измийте кожата със сапун и вода и изплакнете лигавицата с вода.

Трябва да се внимава, за да се избегне екстравазация.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (възраст > 65 години), различна от тази, основана на бъбречната функция.

Педиатрична употреба

Не са провеждани контролирани педиатрични проучвания.

ЕТОРОПНОС и свързани с него имена при педиатрични пациенти е използван в диапазона от 75 до 150 mg/m²/ден (еквивалентен на етопозид) в продължение на 2 до 5 дни в комбинация с други антинеопластични средства. За подходящ режим на лечение трябва да се направи справка с настоящите специализирани протоколи и насоки.

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция следва да се обмисли следната промяна на началната доза въз основа на измерения креатининов клирънс.

Измерен креатининов клирънс

>50 ml/min

15-50 ml/min

Доза на етопозидов фосфат

100% от дозата

75% от дозата

Последващото дозиране трябва да се основава на поносимостта и клиничния ефект при пациента. При пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min и на диализа трябва да се обмисли по-нататъшно намаляване на дозата.