

## **Příloha III**

### **Informace o přípravku**

Poznámka:

Tyto informace o přípravku jsou výsledkem procedury přezkoumání, ke které se vztahuje toto rozhodnutí Komise.

Informace o přípravku mohou být následně podle potřeby aktualizovány kompetentními úřady členských států ve spolupráci s referenčním členským státem v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4, hlavy III směrnice 2001/83/ES.

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,  
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ETOPOPHOS a související názvy (viz Příloha 1) 100 mg prášek pro infuzní roztok  
ETOPOPHOS a související názvy (viz Příloha 1) 1 000 mg prášek pro infuzní roztok

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje etoposidi phosphas 113,6 mg, což odpovídá etoposidum 100 mg.  
Jedna injekční lahvička obsahuje etoposidi phosphas 1 136 mg, což odpovídá etoposidum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se na národní úrovni]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### **Testikulární tumory**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky jako první volba k léčbě recidivujících nebo refrakterních testikulárních tumorů u dospělých.

#### **Malobuněčný karcinom plic**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě malobuněčného karcinomu plic u dospělých.

#### **Hodgkinův lymfom**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě Hodgkinova lymfomu u dospělých a pediatrických pacientů.

#### **Non-Hodgkinův lymfom**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě non-Hodgkinova lymfomu u dospělých a pediatrických pacientů.

#### **Akutní myeloidní leukemie**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě akutní myeloidní leukemie u dospělých a pediatrických pacientů.

#### **Gestační trofoblastická neoplazie**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky jako první a druhá volba k léčbě vysoce rizikové gestační trofoblastické neoplazie u dospělých.

#### **Ovariální tumory**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě neepiteliálních tumorů ovarií u dospělých.

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je indikován k léčbě na platinu rezistentních/refrakterních epiteliálních tumorů ovarií u dospělých.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy má podávat a monitorovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků nebo pod jeho dohledem (viz bod 4.4).

### ***Dospělá populace***

Doporučená dávka přípravku ETOPOPHOS a související názvy u dospělých pacientů je 50 až 100 mg/m<sup>2</sup>/den (ekvivalentu etoposidu) 1. až 5. den nebo 100 až 120 mg/m<sup>2</sup> 1., 3. a 5. den každé 3 až 4 týdny v kombinaci s dalšími přípravky indikovanými k léčbě daného onemocnění. Dávkování je třeba upravit s ohledem na myelosupresivní účinky ostatních přípravků v kombinaci či účinky předchozí radioterapie nebo chemoterapie (viz bod 4.4), které mohly negativně ovlivnit rezervu kostní dřeně. Dávky následující po počáteční dávce je třeba upravit, pokud je počet neutrofilů nižší než 500 buněk/mm<sup>3</sup> po dobu více než 5 dní. Navíc je třeba upravit dávku v případě výskytu horečky, infekcí nebo při počtu trombocytů pod 25 000 buněk/mm<sup>3</sup>, který není způsoben onemocněním. Následné dávky je třeba upravit v případě výskytu toxicity 3. nebo 4. stupně nebo pokud je renální clearance kreatininu nižší než 50 ml/min. Při poklesu clearance kreatininu na 15 až 50 ml/min se doporučuje snížit dávku o 25 %.

Zvláštní opatření při podávání: Stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je při zacházení s roztokem přípravku ETOPOPHOS a související názvy a při jeho přípravě potřeba dbát opatrnosti. Náhodná expozice přípravku ETOPOPHOS a související názvy může být provázena kožními reakcemi. Doporučuje se používat rukavice. Jestliže se přípravek ETOPOPHOS a související názvy dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, okamžitě kůži omyjte mýdlem a vodou a sliznici opláchněte vodou (viz bod 6.6).

### ***Starší populace***

Dávkování u starších pacientů (ve věku > 65 let) není třeba upravovat kromě úpravy podle renální funkce (viz bod 5.2).

### ***Pediatriká populace***

#### **Hodgkinův lymfom; non-Hodgkinův lymfom; akutní myeloidní leukemie**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy byl u pediatrických pacientů používán v rozmezí 75 až 150 mg/m<sup>2</sup>/den (ekvivalentu etoposidu) po dobu 2 až 5 dní v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky. Vhodný léčebný režim je třeba zvolit podle místních standardních postupů.

#### **Ovariální tumory; malobuněčný karcinom plic; gestační trofoblastická neoplazie; testikulární tumory**

Bezpečnost a účinnost přípravku ETOPOPHOS a související názvy u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### ***Porucha funkce ledvin***

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit následující úpravy úvodní dávky podle naměřené clearance kreatininu.

<u>Naměřená clearance kreatininu</u>	<u>Dávka etoposid-fosfátu</u>
>50 ml/min	100 % dávky
15–50 ml/min	75 % dávky

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min a pacientů na dialýze bude pravděpodobně zapotřebí další snížení dávky, protože u těchto pacientů je clearance etoposidu dále snížena (viz bod 4.4). Následné dávkování u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin musí být založeno na toleranci pacienta a klinickém účinku (viz bod 4.4). Protože etoposid a jeho metabolity nelze odstranit dialýzou, lze přípravek podat před hemodialýzou nebo po hemodialýze (viz bod 4.9).

#### Způsob podání

Etoposid-fosfát se podává pomalou intravenózní infuzí (obvykle trvající 30 až 60 minut) (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné použití vakcíny proti žluté zimnici nebo jiné živé vakcíny je u imunosuprimovaných pacientů kontraindikováno (viz bod 4.5).

Kojení (viz bod 4.6)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy smí podávat a monitorovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků nebo pod jeho dohledem. Ve všech případech, kdy se v rámci chemoterapie uvažuje o podání přípravku ETOPOPHOS a související názvy, musí lékař vyhodnotit potřebu a užitečnost přípravku v porovnání s rizikem nežádoucích účinků. Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny včas, je většina z nich reverzibilní. Pokud se objeví závažné reakce, je nutno snížit dávku přípravku, nebo jej vysadit, přičemž se musí přijmout vhodná nápravná opatření podle klinického úsudku lékaře. Opakované zahájení léčby přípravkem ETOPOPHOS a související názvy je nutno provádět opatrně, přičemž je nutno náležitě zvážit další potřebu podávání tohoto přípravku a věnovat patřičnou pozornost možnému opakovanému výskytu toxicity.

#### ***Myelosuprese***

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou přípravkem ETOPOPHOS a související názvy, která omezuje dávku, je útlum kostní dřeně. Po podání etoposid-fosfátu byla hlášena fatální myelosuprese. U pacientů léčených přípravkem ETOPOPHOS a související názvy musí být během léčby i po ní pečlivě a často sledován případný výskyt myelosuprese. Na začátku léčby a před každou následující dávkou přípravku ETOPOPHOS a související názvy je nutno změřit následující hematologické ukazatele: počet trombocytů, hemoglobin, počet leukocytů a diferenciální krevní obraz. Pokud byla před zahájením léčby etoposidem aplikována radioterapie nebo chemoterapie, musí se ponechat dostatečný odstup, aby se kostní dřeň mohla zotavit. Přípravek ETOPOPHOS a související názvy se nesmí podávat pacientům, kteří mají počet neutrofilů nižší než  $1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup>, nebo počet trombocytů nižší než  $100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>, s výjimkou situací, kdy je tento stav způsoben maligním onemocněním. Dávky následující po počáteční dávce je třeba upravit, jestliže je počet neutrofilů nižší

než 500 buněk/mm<sup>3</sup> více než 5 dní, nebo pokud je spojen s horečkou či infekcí, jestliže je počet trombocytů nižší než 25 000 buněk/mm<sup>3</sup>, jestliže se projeví toxicita 3. nebo 4. stupně nebo jestliže je renální clearance nižší než 50 ml/min.

Může vzniknout závažná myelosuprese s následnou infekcí nebo krvácením. Před zahájením léčby přípravkem ETOPOPHOS a související názvy je nutné dostat pod kontrolu bakteriální infekce.

### ***Sekundární leukemie***

U pacientů léčených chemoterapeutickými režimy zahrnujícími etoposid byl popsán výskyt akutní leukemie s myelodysplastickým syndromem nebo bez myelodysplastického syndromu. Ani kumulativní riziko, ani predisponující faktory související se vznikem sekundární leukemie nejsou známy. Předpokládá se, že roli může hrát jak schéma podávání, tak kumulativní dávky etoposidu, ale význam těchto faktorů nebyl jasně definován.

V některých případech sekundární leukemie u pacientů, jimž byly podávány epipodofylotoxiny, byla pozorována abnormalita chromozomu 11q23. Tato abnormalita byla rovněž pozorována u pacientů, u nichž se vyvinula sekundární leukemie po léčbě chemoterapeutickými režimy, které epipodofylotoxiny neobsahovaly, a u leukemie vzniklé de novo. Zdá se, že další charakteristikou, která je spojována se sekundární leukemií u pacientů léčených epipodofylotoxiny, je krátké období latence s průměrným mediánem přibližně 32 měsíců doby do vzniku leukemie.

### ***Hypersenzitivita***

Lékaři si musí být vědomi možnosti vzniku anafylaktické reakce při podávání přípravku ETOPOPHOS a související názvy, která se projevuje zimnicí, pyrexii, tachykardií, bronchospasmem, dušností a hypotenzí, a která může být fatální. Léčba je symptomatická. Podávání přípravku ETOPOPHOS a související názvy je nutno ihned ukončit a následně podle rozhodnutí lékaře podat presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminika nebo objemové expandéry.

### ***Hypotenze***

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy se má podávat pouze pomalou intravenózní infuzí (obvykle trvající 30 až 60 minut), protože jako možný nežádoucí účinek rychlé intravenózní infuze byla hlášena hypotenze.

### ***Reakce v místě aplikace***

V průběhu podání přípravku ETOPOPHOS a související názvy se mohou objevit reakce v místě aplikace. Vzhledem k možnosti extravazace se doporučuje během podávání přípravku sledovat případný výskyt infiltrace v místě podání infuze.

### ***Nízké hladiny albuminu v séru***

Při nízkých hladinách albuminu v séru je expozice etoposidu zvýšena. Pacienti, kteří mají nízké hladiny albuminu v séru, proto mohou mít vyšší riziko výskytu toxicity související s etoposidem.

### ***Porucha funkce ledvin***

U pacientů se středně těžkou (CrCl =15 až 50 ml/min) nebo těžkou (CrCl <15 ml/min) poruchou funkce ledvin na hemodialýze je nutno podávat sníženou dávku etoposidu (viz bod 4.2). Musí se měřit hematologické ukazatele a u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je nutno zvážit úpravu dávkování v následujících cyklech podle hematologické toxicity a klinického účinku.

### ***Porucha funkce jater***

U pacientů s poruchou funkce jater je kvůli riziku akumulace nutné pravidelně sledovat jaterní funkce.

### ***Syndrom nádorového rozpadu***

Po použití etoposidu v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (v některých případech fatální). Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby bylo možné zjistit časné známky syndromu nádorového rozpadu, což platí zejména u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou rozsáhlé nádory citlivé na léčbu a renální insuficience. U pacientů s rizikem této komplikace léčby by také měla být zvážena vhodná preventivní opatření.

### ***Mutagenní potenciál***

S ohledem na mutagenní potenciál etoposidu se jak u pacientů, tak u pacientek během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení vyžaduje účinná antikoncepce. Pokud chce pacient/pacientka po ukončení léčby mít děti, doporučuje se konzultace s genetikem. Vzhledem k tomu, že etoposid může snižovat mužskou fertilitu, lze za účelem pozdějšího otcovství zvážit konzervaci spermatu (viz bod 4.6).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### ***Vliv jiných přípravků na farmakokinetiku etoposid-fosfátu***

Vysoká dávka cyklosporinu, vedoucí k plazmatickým koncentracím vyšším než 2 000 ng/ml, podaná s perorálním etoposidem, vedla v porovnání s etoposidem samotným k 80% nárůstu expozice etoposidu (AUC) s 38% poklesem celkové tělesné clearance etoposidu.

Souběžná léčba cisplatinou je spojena se sníženou celkovou tělesnou clearance etoposidu.

Souběžná léčba fenytoinem je spojena se zvýšenou clearance etoposidu a snížením účinnosti. Terapie jinými antiepileptiky, které jsou induktory enzymů, mohou být spojeny se zvýšenou clearance přípravku ETOPOPHOS a související názvy a sníženou účinností.

Protože etoposid-fosfát je *in vivo* fosforylací přeměňován na etoposid, je nutno dbát opatrnosti při podávání etoposid-fosfátu spolu s přípravky, o nichž je známo, že způsobují inhibici aktivity fosfatázy, neboť taková kombinace může snížit účinnost etoposid-fosfátu.

Vazba na plazmatické proteiny *in vitro* je 97 %. Fenylobutazon, natrium-salicylát a kyselina acetylsalicylová mohou etoposid z vazby na plazmatické proteiny vytěsnit.

### ***Vliv etoposid-fosfátu na farmakokinetiku jiných přípravků***

Vzhledem k farmakokinetickým interakcím mezi léčivými může souběžné podávání antiepileptik a přípravku ETOPOPHOS a související názvy vést ke snížené kontrole záchvatů.

Souběžné podávání warfarinu a etoposidu může vést ke zvýšeným hodnotám mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Doporučuje se pečlivě sledovat INR.

### ***Farmakodynamické interakce***

Podání vakcíny proti žluté zimnici je spojeno se zvýšeným rizikem fatálního systémového vakcinačního onemocnění. U imunosuprimovaných pacientů jsou živé vakcíny kontraindikovány (viz bod 4.3).

Lze předpokládat, že předchozí nebo souběžné podávání jiných přípravků s podobným myelosupresivním účinkem, jako má etoposid, bude mít aditivní nebo synergické účinky (viz bod 4.4). V předklinických experimentech byla hlášena zkřížená rezistence mezi antracykliny a etoposidem.



## Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby etoposidem používat účinnou antikoncepci k zabránění těhotenství. Bylo prokázáno, že etoposid je teratogenní pro myši a potkany (viz bod 5.3). S ohledem na mutagenní potenciál etoposidu se jak u pacientů, tak u pacientek během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení vyžaduje účinná antikoncepce (viz bod 4.4). Pokud chce pacient/pacientka po ukončení léčby mít děti, doporučuje se konzultace s genetikem.

#### Těhotenství

Údaje o podávání etoposid-fosfátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Obecně může etoposid podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. Přípravek ETOPOPHOS a související názvy lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu etoposidem. Ženy ve fertilním věku je nutno poučit, aby se vyhnuly otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení. Pokud se tento přípravek používá během těhotenství nebo pokud během jeho používání pacientka otěhotní, je nutno pacientku obeznámit s potenciálním rizikem pro plod.

#### Kojení

Etoposid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek ETOPOPHOS a související názvy může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojených dětí. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku ETOPOPHOS a související názvy (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Vzhledem k tomu, že etoposid může snižovat mužskou fertilitu, lze za účelem pozdějšího otcovství zvážit konzervaci spermií.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Etoposid-fosfát může vyvolat nežádoucí účinky, které mají vliv na schopnost řídit či obsluhovat stroje, jako je únava, somnolence, nauzea, zvracení, kortikální slepota, reakce hypersenzitivity s hypotenzí. Pacientům, u nichž se objeví tyto nežádoucí účinky, je nutno doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou přípravkem ETOPOPHOS a související názvy, která omezuje dávku, je útlum kostní dřeně. V klinických studiích, v nichž byl přípravek ETOPOPHOS a související názvy podáván v monoterapii v celkové dávce  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , byly nejčastějšími nežádoucími účinky bez ohledu na závažnost leukopenie (91 %), neutropenie (88 %), anemie (72 %) trombocytopenie (23 %), astenie (39 %), nauzea a/nebo zvracení (37 %), alopecie (33 %) a zimnice a/nebo horečka (24 %).

## Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích a po uvedení na trh byly u přípravku ETOPOPHOS a související názvy hlášeny následující nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu, jež je definována následujícími kategoriemi: *velmi časté* ( $\geq 1/10$ ), *časté* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *méně časté* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *vzácné* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek (terminologie MedDRA)</b>
<i>Infekce a infestace</i>	časté	infekce
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	časté	akutní leukemie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	velmi časté	anemie, leukopenie, myelosuprese*, neutropenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	časté	anafylaktické reakce**
	není známo	angioedém, bronchospasmus
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	není známo	syndrom nádorového rozpadu
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrať
	méně časté	periferní neuropatie
	vzácné	tranzitorní kortikální slepota, neurotoxická (např. somnolence a únava), optická neuritida, epileptické záchvaty***
<i>Srdeční poruchy</i>	časté	arytmie, infarkt myokardu
<i>Cévní poruchy</i>	časté	hypertenze, tranzitorní systolická hypotenze po rychlém intravenózním podání
	méně časté	hemoragie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	vzácné	intersticiální pneumonitida, plicní fibróza
	není známo	bronchospasmus
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	velmi časté	bolest břicha, anorexie, zácpa, nauzea a zvracení
	časté	průjem, mukozitida (včetně stomatitidy a ezofagitidy)
	vzácné	dysgeusie, dysfagie

<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	velmi časté	zvýšení alaninaminotransferázay, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšený bilirubin, hepatotoxicita
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	velmi časté	alopecie, pigmentace
	časté	pruritus, vyrážka, kopřivka
	vzácné	radiační „recall“ dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	není známo	neplodnost
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	velmi časté	astenie, malátnost
	časté	extravazace****, flebitida
	vzácné	pyrexie
<p>*Byla hlášena myelosuprese s fatálním zakončením  **Anafylaktické reakce mohou být fatální  ***Alergická reakce je někdy provázena epileptickým záchvatem.  ****Komplikace hlášené po uvedení na trh v případě extravazace zahrnovaly lokální toxicitu v měkkých tkáních, otok, bolest, celulitidu a nekrózu, včetně nekrózy kůže.</p>		

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků v následujících odstavcích, uvedená jako průměrný procentuální podíl, vychází ze studií, které používaly přípravek ETOPOPHOS a související názvy v monoterapii.

#### *Hematologická toxicita*

Po podání etoposid-fosfátu byla hlášena myelosuprese s fatálním zakončením (viz bod 4.4). Myelosuprese většinou omezuje dávku. K úplné obnově funkce kostní dřeně obvykle dojde do 20. dne, přičemž kumulativní toxicita nebyla hlášena. K nejhlubšímu poklesu (tzv. nadir) hladin granulocytů a trombocytů obvykle dochází za 10 až 14 dní po podání etoposid-fosfátu v závislosti na cestě podání a léčebném schématu. K největšímu poklesu obvykle dochází dříve při intravenózním podání než při perorálním podání. U 91 % pacientů léčených etoposid-fosfátem byla pozorována leukopenie a u 17 % závažná leukopenie (méně než 1 000 buněk/mm<sup>3</sup>). U 23 % pacientů léčených etoposid-fosfátem byla pozorována trombocytopenie a u 9 % závažná trombocytopenie (méně než 50 000 trombocytů/mm<sup>3</sup>). U pacientů s neutropenií léčených etoposid-fosfátem byly rovněž velmi často hlášeny horečka a infekce. Bylo hlášeno krvácení.

#### *Gastrointestinální toxicita*

Hlavními gastrointestinálními toxicitami etoposid-fosfátu jsou nauzea a zvracení. Nauzeu a zvracení lze obvykle zvládnout antiemetickou léčbou.

#### *Alopecie:*

Reverzibilní alopecie, někdy progredující do úplné holohlavosti, byla pozorována až u 44 % pacientů léčených etoposid-fosfátem.

#### *Hypotenze*

U pacientů léčených etoposid-fosfátem byla po rychlém intravenózním podání hlášena přechodná hypotenze, která nebyla spojena se srdeční toxicitou, ani se změnami elektrokardiogramu. Hypotenze obvykle reaguje na přerušení infuze etoposid-fosfátu a/nebo na jinou vhodnou podpůrnou léčbu. Při obnovení infuze je nutno zvolit pomalejší podávání. Pozdní hypotenze nebyla zaznamenána.

#### *Hypertenze*

V klinických studiích s etoposid-fosfátem byly hlášeny epizody hypertenze. Pokud se u pacientů léčených etoposid-fosfátem objeví klinicky významná hypertenze, je nutno zahájit vhodnou podpůrnou léčbu.

#### *Hypersenzitivita*

Během nebo ihned po intravenózním podání etoposid-fosfátu byly hlášeny anafylaktické reakce. Role, kterou při rozvoji anafylaktických reakcí hraje koncentrace nebo rychlost infuze, není jasná. Krevní tlak se obvykle normalizuje během několika hodin po ukončení infuze. Při úvodní dávce etoposid-fosfátu se mohou objevit anafylaktické reakce.

U 3 % pacientů léčených přípravkem ETOPOPHOS a související názvy (7 z 245 pacientů léčených přípravkem ETOPOPHOS a související názvy v 7 klinických studiích) byly hlášeny anafylaktické reakce (viz bod 4.4), které se projevovaly zimnicí, tachykardií, bronchospasmem, dušností, pocením, horečkou, pruritem, hypertenzí nebo hypotenzí, synkopou, nauzeou a zvracením. U 2 % pacientů bylo hlášeno zarudnutí obličeje a u 3 % kožní vyrážka. Tyto reakce obvykle rychle reagovaly na ukončení infuze a podání presorických látek, kortikosteroidů, antihistaminik nebo objemových expandérů, podle toho, co bylo vhodné.

U etoposid-fosfátu byly hlášeny akutní fatální reakce spojené s bronchospasmem. Rovněž byla hlášena apnoe se spontánním obnovením dýchání po přerušení infuze.

#### *Metabolické komplikace*

Po použití etoposid-fosfátu v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (v některých případech fatální) (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Předpokládá se, že bezpečnostní profil u pediatrických a dospělých pacientů je stejný.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Celkové dávky 2,4 g/m<sup>2</sup> až 3,5 g/m<sup>2</sup> podané intravenózně během tří dnů vedly k těžké mukozitidě a myelotoxicitě. U pacientů léčených vyššími než doporučenými intravenózními dávkami etoposidu byla hlášena metabolická acidóza a případy závažné jaterní toxicity. Podobnou toxicitu lze očekávat u

perorální lékové formy. Specifické antidotum není k dispozici. Léčba proto musí být symptomatická a podpůrná a pacient musí být pečlivě sledován. Etoposid a jeho metabolity nelze odstranit dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, deriváty podofylotoxinu, ATC kód: L01CB01

#### Mechanismus účinku

Etoposid-fosfát je *in vivo* metabolizován defosforylací na aktivní látku etoposid. Předpokládá se, že mechanismus účinku etoposid-fosfátu je stejný, jako mechanismus účinku etoposidu.

Hlavní účinek etoposidu se projevuje v pozdní S a časně G<sub>2</sub> fázi buněčného cyklu savčích buněk. Vyskytují se dvě odpovědi závislé na dávce: Při vysokých koncentracích (10 mikrogramů/ml nebo vyšších) dochází k lýze buněk vstupujících do mitózy; při nízkých koncentracích (0,3 až 10 mikrogramů/ml) je inhibován vstup buněk do profáze. Tvorba mikrotubulů není ovlivněna. Hlavním makromolekulárním účinkem etoposidu je ruptura dvojitého vlákna šroubovice, které je důsledkem interakce s DNA-topoizomerázou II nebo důsledkem tvorby volných radikálů. Bylo prokázáno, že u kuřecích fibroblastů etoposid způsobuje zástavu v metafázi.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po intravenózní infuzi nebo perorálním podání tobolek vykazují hodnoty C<sub>max</sub> a AUC výraznou inter a intraindividuální variabilitu.

#### Distribuce

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu je 18 až 29 litrů. Penetrace etoposidu do mozkomíšního moku je nízká. *In vitro* se etoposid ve vysoké míře (97 %) váže na proteiny lidské plazmy.

Poměr vazby etoposidu u pacientů s rakovinou i u normálních dobrovolníků přímo koreluje s hladinou albuminu v séru (viz bod 4.4). U pacientů rakovinou nenavázaná frakce etoposidu významně koreluje s bilirubinem.

#### Biotransformace

V moči dospělých i dětí byl zjištěn metabolit, kterým je hydroxykyselina [4' dimethyl-epipodofylová kyselina-9-(4,6 0-ethyliden-β-D-glukopyranosid)]. Tento metabolit vzniká otevřením laktonového kruhu. Je přítomen také v lidské plazmě, patrně jako transizomer. Do moči se u člověka také vylučují glukuronidové a/nebo sulfátové konjugáty etoposidu. Navíc prostřednictvím dráhy izoenzymu CYP450 3A4 dochází k O-demethylaci dimethoxyfenolového prstence a vzniku odpovídajícího katecholu.

#### Eliminace

Po intravenózním podání lze dispoziční etoposidu nejlépe popsat jako bifazický proces s distribučním poločasem kolem 1,5 hodiny a terminálním eliminačním poločasem v rozmezí 4 až 11 hodin. Hodnoty celkové tělesné clearance leží v rozmezí 33 až 48 ml/min nebo 16 až 36 ml/min/m<sup>2</sup> a stejně jako terminální eliminační poločas jsou nezávislé na dávce v dávkovém rozmezí 100 až 600 mg/m<sup>2</sup>. Po

intravenózním podání etoposidu značeného  $^{14}\text{C}$  (100 až 124 mg/m<sup>2</sup>) se za 120 hodin do moči v průměru vyloučilo 56 % radioaktivity (45 % dávky se vyloučilo jako etoposid) a do stolice 44 % radioaktivity z podané dávky.

#### Linearita/nelinearita

V rozmezí 100 až 600 mg/m<sup>2</sup> jsou celková tělesná clearance a terminální eliminační poločas nezávislé na dávce. Ve stejném rozmezí dávek se plochy pod křivkami plazmatické koncentrace versus čas (AUC) a hodnoty maximální plazmatické koncentrace ( $C_{\text{max}}$ ) zvyšují lineárně s dávkou.

#### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin, kteří užívají etoposid, měli sníženou celkovou tělesnou clearance, zvýšenou AUC a vyšší distribuční objem v rovnovážném stavu (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s rakovinou a dysfunkcí jater není celková tělesná clearance etoposidu snížena.

#### Starší populace

Ačkoli byly pozorovány menší rozdíly mezi pacienty ve věku  $\leq 65$  let a  $>65$  let ve farmakokinetických parametrech, tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

#### Pediatrická populace

U dětí se během 24 hodin přibližně 55 % dávky vyloučí do moči jako etoposid. Průměrná renální clearance etoposidu je 7 až 10 ml/min/m<sup>2</sup> nebo přibližně 35 % celkové tělesné clearance v rozmezí dávek 80 až 600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposid je tedy vylučován jak renálními, tak nerenálními procesy, tedy metabolizací a biliární exkrecí. Vliv onemocnění ledvin na plazmatickou clearance etoposidu u dětí není znám. U dětí jsou zvýšené hladiny ALT (SGPT) v séru spojeny se snížením celkové tělesné clearance léčiva. Předchozí použití cisplatinu může rovněž vést ke snížení celkové tělesné clearance etoposidu u dětí.

U dětí byl zjištěn inverzní vztah mezi hladinami albuminu v plazmě a renální clearance etoposidu.

#### Pohlaví

Ačkoli byly pozorovány menší rozdíly mezi pohlavími ve farmakokinetických parametrech, tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Ve studii, která hodnotila vliv jiných léčivých látek na vazbu  $^{14}\text{C}$  značeného etoposidu na lidské sérové proteiny *in vitro*, byl při koncentracích běžně dosahovaných *in vivo* vázaný etoposid vytěšňován pouze fenylbutazonem, natrium-salicylátem a kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.5).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### ***Chronická toxicita***

U potkanů a myší byly pozorovány anemie, leukopenie a trombocytopenie, u psů se vyskytovalo lehké reverzibilní zhoršení funkcí jater a ledvin. Dávka (založená na dávkování v mg/m<sup>2</sup>) u těchto nálezů, na úrovni, při které nebyly v preklinických studiích pozorovány žádné nežádoucí účinky, byla přibližně  $\geq 0,05$ násobkem nejvyšší klinické dávky. Historicky byly živočišné druhy používané v předklinických

studiích ve srovnání s člověkem citlivější na cytotoxické látky. U potkanů a myší byla hlášena atrofie varlat, zástava spermatogeneze a růstová retardace.

### ***Mutagenita***

Etoposid má mutagenní účinek na savčí buňky.

### ***Reprodukční toxicita***

Ve studiích na zvířatech byla prokázána embryotoxicita a teratogenita etoposidu související s dávkou.

### ***Kancerogenní potenciál***

Vzhledem k mechanismu účinku je nutno považovat etoposid-fosfát za kancerogenní pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Natrium-citrát  
Dextran 40

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.3 Doba použitelnosti**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Je nutno dodržovat zásady pro správné zacházení s protinádorovými přípravky a jejich likvidaci.

Při každé manipulaci s cytostatickými přípravky je nutno dbát opatrnosti. Vždy postupujte tak, abyste zamezili expozici. Stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je při zacházení s roztokem přípravku ETOPOPHOS a související názvy a při jeho přípravě třeba dbát opatrnosti. Náhodná expozice přípravku ETOPOPHOS a související názvy může být provázena kožními reakcemi. Doporučuje se používat rukavice. Jestliže se etoposid-fosfát dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, okamžitě kůži omyjte mýdlem a vodou a sliznici opláchněte vodou.

Roztoky přípravku ETOPOPHOS a související názvy se musejí připravovat za aseptických podmínek.

### ***Příprava přípravku ETOPOPHOS a související názvy 100 mg prášek pro infuzní roztok***

Před použitím se musí obsah každé injekční lahvičky rozpustit v 5 ml nebo 10 ml:

- vody na injekci nebo
- 5% roztoku glukózy nebo
- 0,9% roztoku chloridu sodného.

Tím vznikne rekonstituovaný zásobní roztok obsahující 20 mg/ml nebo 10 mg/ml etoposidu.

Po rekonstituci lze roztok podat bez dalšího ředění nebo jej lze dále zředit 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného až do nejnižší koncentrace 0,1 mg/ml etoposidu.

Přípravky podávané parenterální cestou se musejí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo nedošlo ke změně jejich barvy. Je-li zjištěna změna barvy nebo přítomnost částic, rekonstituovaný roztok se musí zlikvidovat.

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### ***Příprava přípravku ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg prášek pro infuzní roztok***

Manipulaci s přípravkem ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg má provádět farmaceut v nemocničních centrálních přípravnách pro cytostatika. Všechny kroky přípravy se musejí provádět v digestoři s laminárním prouděním vzduchu. Roztoky se musejí připravovat za aseptických podmínek. Zátka injekční lahvičky smí být propíchnuta pouze jednou a k nasátí roztoku je třeba použít sterilní transfuzní soupravu nebo jiné pomocné zařízení. Hrot použitý k propíchnutí uzávěru musí být opatřen filtrem částic nebo je třeba učinit jiné opatření (např. použít in-line filtry), aby bylo zajištěno, že podávané roztoky nebudou obsahovat částice.

Obsah každé injekční lahvičky přípravku ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg se musí zředit 100 ml:

- vody na injekci nebo
- 5% roztoku glukózy nebo
- 0,9% roztoku chloridu sodného.

Tím vznikne rekonstituovaný zásobní roztok obsahující 10 mg/ml etoposidu.

Výsledný zásobní roztok lze podat bez dalšího ředění nebo jej lze dále zředit 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného na konečnou koncentraci 0,1 mg/ml etoposidu.

Zásobní roztok je třeba odebrat za aseptických podmínek podle předpisu lékaře a přenést do infuzních lahví a/nebo injekčních stříkaček určených pro jednotlivé pacienty. Při odebírání zásobního roztoku musí být zajištěno přesné měření. Zásobní roztok se musí použít co nejdříve (viz bod 6.3).

Přípravky podávané parenterální cestou se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo nedošlo ke změně jejich barvy. Je-li zjištěna změna barvy nebo přítomnost částic, rekonstituovaný roztok se musí zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha 1 – doplní se na národní úrovni]



{Název a adresa}  
<{tel.}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

<Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}>  
<Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR}>

[Doplní se na národní úrovni]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<{MM.RRRR}>  
<{DD.MM.RRRR}>  
<{DD. měsíc RRRR}>

[Doplní se na národní úrovni]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách [název národní agentury, příslušná webová adresa].

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍ KRABÍČCE

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ETOPOPHOS a související názvy 100 mg prášek pro infuzní roztok  
ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg prášek pro infuzní roztok

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

etoposidum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje etoposidum 100 mg (jako etoposidi phosphas)  
Jedna injekční lahvička obsahuje etoposidum 1 000 mg (jako etoposidi phosphas)

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

natrium-citrát  
dextran 40

[Doplní se na národní úrovni]

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické. Zacházejte opatrně.

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[Doplní se na národní úrovni]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

[Doplní se na národní úrovni]

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Doplní se na národní úrovni]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Injekční lahvička (100 mg)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ETOPOPHOS a související názvy 100 mg prášek pro infuzní roztok

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

etoposidum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Intravenózní podání.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

[Doplní se na národní úrovni]

**6. JINÉ**

Pouze k jednorázovému použití.  
Cytotoxické. Zacházejte opatrně.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

Injekční lahvička (1 000 mg)

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg prášek pro infuzní roztok

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

etoposidum (jako etoposidi phosphas)

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Intravenózní podání.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

[Doplní se na národní úrovni]

**6. JINÉ**

Cytotoxické. Zacházejte opatrně.

## **Příbalová informace**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

ETOPOPHOS a související názvy (viz Příloha I) 100 mg prášek pro infuzní roztok  
ETOPOPHOS a související názvy (viz Příloha I) 1 000 mg prášek pro infuzní roztok

etoposidi phosphas

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ETOPOPHOS a související názvy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek ETOPOPHOS a související názvy
3. Jak Vám bude přípravek ETOPOPHOS a související názvy podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ETOPOPHOS a související názvy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek ETOPOPHOS a související názvy a k čemu se používá

Tento přípravek se nazývá ETOPOPHOS a související názvy. Jedna injekční lahvička obsahuje léčivou látku etoposid-fosfát v množství odpovídajícím 100 mg nebo 1 000 mg etoposidu.

Etoposid patří do skupiny léků, které se nazývají cytostatika a používají se k léčbě nádorů.

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy se používá k léčbě určitých typů nádorových onemocnění u dospělých:

- nádor varlat
- malobuněčný karcinom plic
- rakovina krve (akutní myeloidní leukemie)
- nádor lymfatického (mízního) systému (Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom)
- nádorové onemocnění týkající se reprodukčního systému (gestační trofoblastická neoplazie a rakovina vaječníků)

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy se používá k léčbě určitých typů nádorového onemocnění u dětí:

- rakovina krve (akutní myeloidní leukemie)
- nádor lymfatického (mízního) systému (Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom)

O přesném důvodu, proč Vám byl předepsán přípravek ETOPOPHOS a související názvy, je nejvhodnější poradit se s lékařem.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek ETOPOPHOS a související názvy



## Nepoužívejte přípravek ETOPOPHOS a související názvy

- jestliže jste alergický(á) na etoposid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste byl(a) nedávno očkován(a) živou vakcínou, včetně vakcíny proti žluté zimnici.
- jestliže kojíte nebo máte v úmyslu kojit

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného týká nebo jestliže si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři, která Vám bude schopna poradit.

.

## Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ETOPOPHOS a související názvy se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže máte jakoukoli **infekci**.
- jestliže jste byl(a) nedávno léčen(a) **radioterapií (ozařováním) nebo chemoterapií**.
- jestliže máte nízké hladiny proteinu (bílkoviny) nazývaného **albumin** v krvi.
- jestliže máte problémy s játry nebo s ledvinami.

Účinná protinádorová léčba může rychle zničit velký počet nádorových buněk. Velmi vzácně se může stát, že se z těchto nádorových buněk uvolní do krve škodlivá množství různých látek. Pokud se to stane, může to způsobit problémy s játry, ledvinami, srdcem nebo krví, které pokud nejsou léčeny, mohou mít za následek i úmrtí.

Aby k této situaci nedošlo, lékař Vám bude muset během léčby tímto přípravkem pravidelně vyšetřovat krev a sledovat hladiny těchto látek.

Tento přípravek může způsobit snížení hladin některých krvinek, což by mohlo vést k výskytu infekcí, nebo pokud se říznete, Vaše krev se nebude srážet tak, jak by měla. Na začátku léčby a před každou dávkou, kterou dostanete, budou provedena vyšetření krve, která mají těmto stavům zabránit.

Jestliže máte sníženou funkci jater nebo ledvin, lékař může také sledovat tyto funkce pomocí pravidelných krevních testů.

## Další léčivé přípravky a přípravek ETOPOPHOS a související názvy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

To je zvláště důležité

- jestliže užíváte přípravek zvaný cyklosporin (lék používaný ke snížení aktivity imunitního systému).
- jestliže jste léčen(a) cisplatinou (přípravek používaný k léčbě rakoviny).
- jestliže užíváte fenytoin nebo jakékoli jiné přípravky používané k léčbě epilepsie.
- jestliže užíváte warfarin (přípravek užívaný k předcházení vzniku krevních sraženin).
- jestliže jste byl(a) nedávno očkován(a) živou vakcínou.
- jestliže užíváte fenybutazon, natrium-salicylát nebo kyselinu acetylsalicylovou (aspirin).
- jestliže užíváte jakýkoli přípravek ze skupiny antracyklinů (skupina léků užívaných k léčbě rakoviny).

- jestliže užíváte jakékoli přípravky s podobným mechanismem účinku, jako má přípravek ETOPOPHOS a související názvy.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy se nesmí používat v těhotenství, pokud to jasně nestanovil Váš lékař.

Během používání přípravku ETOPOPHOS a související názvy nesmíte kojit.

Během léčby přípravkem ETOPOPHOS a související názvy a alespoň 6 měsíců po jejím ukončení musí pacientky ve věku, kdy mohou otěhotnět, i pacienti používat účinnou metodu antikoncepce (*např.* bariérovou metodu nebo kondomy).

Pacientům léčeným přípravkem ETOPOPHOS a související názvy se doporučuje, aby nepočali dítě během léčby a až 6 měsíců po léčbě. Navíc se doporučuje, aby se muži před zahájením léčby poradili o konzervaci spermií.

Pacienti i pacientky, kteří zvažují početí dítěte po léčbě přípravkem ETOPOPHOS a související názvy, se o tomto mají poradit se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly provedeny žádné studie týkající se vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud však pociťujete únavu, žaludeční nevolnost, závrať nebo se Vám točí hlava, vyvarujte se těchto činností, dokud se neporadíte s lékařem.

### **Přípravek ETOPOPHOS a související názvy obsahuje**

Doplň se na národní úrovni

### **3. Jak Vám bude přípravek ETOPOPHOS a související názvy podáván**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. Bude Vám podáván pomalou infuzí do žíly. Může to trvat 30 až 60 minut.

Dávka, kterou dostanete, bude určena pouze Vám a vypočítá ji lékař. Obvyklá dávka založená na etoposidu je 50 až 100 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla, denně po dobu 5 po sobě následujících dní, nebo 100 až 120 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla 1., 3. a 5. den. Tuto léčebnou kúru lze poté zopakovat v závislosti na výsledcích krevních testů, avšak ne dříve, než nejméně za 21 dní po první léčebné kúře.

U dětí léčených kvůli rakovině krve nebo lymfatického systému se používá dávka 75 až 150 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla po dobu 2 až 5 dní.

Lékař někdy může předepsat jinou dávku, zejména jestliže dostáváte nebo jste dostal(a) jinou protinádorovou léčbu nebo jestliže máte problémy s ledvinami.

### **Jestliže Vám byla podána vyšší dávka přípravku ETOPOPHOS a související názvy, než měla**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, takže předávkování není pravděpodobné. Pokud by však k němu došlo, lékař bude léčit vzniklé příznaky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků: otok jazyka nebo hrdla, potíže s dýcháním, rychlý srdeční tep, zarudnutí kůže nebo vyrážku. Může se jednat o známky závažné alergické reakce.**

Někdy bylo při podávání přípravku ETOPOPHOS a související názvy spolu s jinými léky používanými k léčbě rakoviny zaznamenáno závažné **poškození jater, ledvin nebo srdce** způsobené stavem označovaným jako syndrom nádorového rozpadu. Je vyvolán tím, že se z nádorových buněk uvolní do krevního oběhu škodlivá množství různých látek.

**Možné nežádoucí účinky** přípravku ETOPOPHOS a související názvy jsou:

**Velmi časté nežádoucí účinky** (postihují více než 1 z 10 pacientů)

- krevní poruchy (to je důvod, proč Vám budou mezi jednotlivými léčebnými kúrami prováděna vyšetření krve)
- přechodná ztráta vlasů
- pocit na zvracení a zvracení
- bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu
- změny barvy kůže (pigmentace)
- zácpa
- pocit slabosti (astenie)
- celkový pocit nemoci (malátnost)
- poškození jater (hepatotoxicita)
- zvýšené jaterní enzymy
- žloutenka (zvýšený bilirubin)

**Časté nežádoucí účinky** (postihují 1 z 10 až 1 ze 100 pacientů)

- akutní leukemie
- nepravidelný srdeční tep (arytmie) nebo srdeční záchvat (infarkt myokardu)
- závrať
- průjem
- reakce v místě infuze
- závažné alergické reakce
- vysoký krevní tlak
- nízký krevní tlak
- bolest rtů, v ústech nebo v hrdle
- kožní problémy, jako je svědění nebo vyrážka
- zánět žíly
- infekce

**Méně časté nežádoucí účinky** (postihují 1 ze 100 až 1 z 1 000 pacientů)

- mravenčení nebo necitlivost rukou a nohou
- krvácení

**Vzácné nežádoucí účinky** (postihují 1 z 1 000 až 1 z 10 000 pacientů)

- kyselý reflux
- zarudnutí
- obtížné polykání
- změna vnímání chuti
- závažné alergické reakce
- křeče (epileptické záchvaty)
- horečka
- přechodná slepota
- závažné kožní a/nebo slizniční reakce, které mohou zahrnovat bolestivé puchýře a horečku, včetně rozsáhlého olupování kůže (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza)
- vyrážka podobná projevům nadměrného

- ospalost nebo únava
- problémy s dýcháním

opálení (spálení sluncem), která se může objevit na kůži dříve vystavené radioterapii (ozařování) a může být závažná (radiační „recall“ dermatitida)

**Není známo** (z dostupných údajů četnost nelze určit)

- syndrom nádorového rozpadu (komplikace vyvolané látkami uvolněnými z buněk léceného nádoru , které se dostaly do krve)
- otok obličeje a jazyka
- neplodnost
- potíže s dýcháním

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek ETOPOPHOS a související názvy uchovávat**

Doplní se na národní úrovni

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za Použitelné do nebo EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek ETOPOPHOS a související názvy obsahuje**

- Léčivou látkou je etoposidi phosphas. Jedna lahvička obsahuje etoposidi phosphas v množství odpovídajícím etoposidum 100 mg nebo 1 000 mg.
- Dalšími složkami jsou natrium-citrát a dextran 40.

Doplní se na národní úrovni

### **Jak přípravek ETOPOPHOS a související názvy vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je bílý až téměř bílý suchý prášek. Dodává se ve skleněné injekční lahvičce se zátkou z butylové pryže a odtrhávacím hliníkovým víčkem.

Doplní se na národní úrovni

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

viz Příloha I – doplní se na národní úrovni

Corden Pharma Latina S.p.A.  
Via del Murillo Km 2.800  
04013 Sermoneta  
Latina, Itálie  
<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM.RRRR}> <{měsíc RRRR}>.**

Doplň se na národní úrovni

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

### **Příprava intravenózního roztoku**

Je nutno dodržovat zásady pro správné zacházení s protinádorovými přípravky a jejich likvidaci.

Roztoky přípravku ETOPOPHOS a související názvy se musejí připravovat za aseptických podmínek.

Před použitím se musí obsah každé injekční lahvičky rekonstituovat v 5 ml nebo 10 ml:

- vody na injekci nebo
- 5% roztoku glukózy nebo
- 0,9% roztoku chloridu sodného.

Tím vznikne rekonstituovaný zásobní roztok obsahující 20 mg/ml nebo 10 mg/ml etoposidu.

Po rekonstituci lze roztok podat bez dalšího ředění nebo jej lze dále zředit 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného až do nejnižší koncentrace 0,1 mg/ml etoposidu.

Použijte pouze čiré roztoky. Zakalené nebo zbarvené roztoky se musí zlikvidovat.

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### ***Příprava přípravku ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg prášek pro infuzní roztok***

Manipulaci s přípravkem ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg má provádět farmaceut v nemocničních centrálních přípravnách pro cytostatika. Všechny kroky přípravy se musejí provádět v digestoři s laminárním prouděním vzduchu. Roztoky se musejí připravovat za aseptických podmínek. Zátka injekční lahvičky smí být propíchnuta pouze jednou a k nasátí roztoku je třeba použít sterilní transfuzní soupravu nebo jiné pomocné zařízení. Hrot použitý k propíchnutí uzávěru musí být opatřen filtrem částic nebo je třeba učinit jiné opatření (*např.* použít in-line filtry), aby bylo zajištěno, že podávané roztoky nebudou obsahovat částice.

Obsah každé injekční lahvičky přípravku ETOPOPHOS a související názvy 1 000 mg se musí zředit 100 ml:

- vody na injekci nebo
- 5% roztok glukózy nebo
- 0,9% roztoku chloridu sodného.

Tím vznikne rekonstituovaný zásobní roztok obsahující 10 mg/ml etoposidu.

Výsledný zásobní roztok lze podat bez dalšího ředění nebo jej lze dále zředit 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného na konečnou koncentraci 0,1 mg/ml etoposidu.

Zásobní roztok je třeba odebrat za aseptických podmínek podle předpisu lékaře a přenést do infuzních lahví a/nebo injekčních stříkaček určených pro jednotlivé pacienty. Při odebrání zásobního roztoku musí být zajištěno přesné měření. Zásobní roztok se musí použít co nejdříve.

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **Dávkování a způsob podání**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy se podává pomalou intravenózní infuzí (obvykle trvá 30 až 60 minut), protože jako možný nežádoucí účinek rychlé intravenózní injekce byla hlášena hypotenze. Přípravek ETOPOPHOS a související názvy SE NESMÍ PODÁVAT RYCHLOU INTRAVENÓZNÍ INJEKCIÍ.

Doporučená dávka přípravku ETOPOPHOS a související názvy je 50 až 100 mg/m<sup>2</sup>/den (ekvivalentu etoposidu) 1. až 5. den nebo 100 až 120 mg/m<sup>2</sup> 1., 3. a 5. den každé 3 až 4 týdny v kombinaci s dalšími přípravky indikovanými k léčbě daného onemocnění. Dávkování je třeba upravit s ohledem na myelosupresivní účinky ostatních přípravků v kombinaci či účinky předchozí radioterapie nebo chemoterapie, které mohly negativně ovlivnit rezervu kostní dřeně.

Zvláštní opatření při podávání: Stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je při zacházení s roztokem přípravku ETOPOPHOS a související názvy a při jeho přípravě potřeba dbát opatrnosti. Náhodná expozice přípravku ETOPOPHOS a související názvy může být provázena kožními reakcemi. Doporučuje se používat rukavice. Jestliže se přípravek ETOPOPHOS a související názvy dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicí, okamžitě kůži omyjte mýdlem a vodou a sliznici opláchněte vodou.

Je nutno dbát opatrnosti, aby nedošlo k extravazaci.

### **Starší pacienti**

Dávkování u starších pacientů (ve věku > 65 let) není třeba upravovat kromě úpravy podle renální funkce.

### **Použití u pediatrických pacientů**

Přípravek ETOPOPHOS a související názvy byl u pediatrických pacientů používán v rozmezí 75 až 150 mg/m<sup>2</sup>/den (ekvivalentu etoposidu) po dobu 2 až 5 dní v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky. Vhodný léčebný režim je třeba zvolit podle místních standardních postupů.

### **Porucha funkce ledvin**

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit následující úpravy úvodní dávky podle naměřené clearance kreatininu.

#### **Naměřená clearance kreatininu**

#### **Dávka etoposid-fosfátu**

>50 ml/min

100 % dávky

15–50 ml/min

75 % dávky

Následné dávkování musí být založeno na toleranci pacienta a klinickém účinku. U pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min a pacientů na dialýze je nutno zvážit další snížení dávky.