

## **Παράρτημα ΙΙΙ**

### **Πληροφορίες προϊόντος**

#### Σημείωση:

Οι παρούσες πληροφορίες προϊόντος αποτελούν την έκβαση της διαδικασίας παραπομπής με την οποία σχετίζεται η παρούσα απόφαση της Επιτροπής.

Οι πληροφορίες προϊόντος ενδέχεται εν συνεχεία να ενημερωθούν από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους, σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, ως καταλλήλως, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα 1) 100 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα 1) 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 113,6 mg φωσφορικής ετοποσίδης ισοδύναμη με 100 mg ετοποσίδης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1136 mg φωσφορικής ετοποσίδης ισοδύναμη με 1000 mg ετοποσίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### **Καρκίνος των όρχεων**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού καρκίνου των όρχεων σε ενήλικες.

#### **Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου σε ενήλικες.

#### **Λέμφωμα Hodgkin**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

#### **Λέμφωμα μη Hodgkin**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του λεμφώματος μη Hodgkin σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

#### **Οξεία μυελογενής λευχαιμία**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

### **Τροφοβλαστική νόσος κύησης**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται για θεραπεία πρώτης γραμμής και δεύτερης γραμμής σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία της υψηλού κινδύνου τροφοβλαστικής νόσου κύησης σε ενήλικες.

### **Καρκίνος των ωοθηκών**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του μη επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σε ενήλικες.

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται για χρήση για τη θεραπεία του ανθεκτικού στην πλατίνη/υποτροπιάζοντος επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σε ενήλικες.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες θα πρέπει να χορηγούνται και να παρακολουθούνται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ειδικευμένου ιατρού με εμπειρία στη χρήση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).

### **Ενήλικος πληθυσμός**

Η συνιστώμενη δόση του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών σε ενήλικες ασθενείς είναι 50 έως 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (ισοδύναμο ετοποσίδης) τις ημέρες 1 έως 5 ή 100 έως 120 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1, 3 και 5 κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ενδείκνυνται για τη νόσο προς θεραπεία. Η δοσολογία πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να ληφθούν υπόψη οι μυελοκατασταλτικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων στον συνδυασμό ή οι επιδράσεις της προηγούμενης ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), η οποία μπορεί να έχει μειώσει το απόθεμα μυελού των οστών. Οι δόσεις μετά την αρχική δόση θα πρέπει να προσαρμόζονται, εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup> για περισσότερο από 5 ημέρες. Επιπλέον, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σε περίπτωση εμφάνισης πυρετού, λοιμώξεων ή σε αριθμό θρομβοκυττάρων κάτω από 25.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, που δεν προκαλείται από την ασθένεια. Οι δόσεις παρακολούθησης θα πρέπει να ρυθμίζονται σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας βαθμού 3 ή 4 ή εάν η νεφρική κάθαρση κρεατινίνης είναι κάτω από 50 ml/min. Σε μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης από 15 έως 50 mL/min συνιστάται μείωση της δόσης κατά 25%.

Προφυλάξεις χορήγησης: Όπως και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών. Ενδέχεται να επέλθουν δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τυχαία έκθεση στο ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Η χρήση γαντιών συνιστάται. Εάν το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες έρθουν σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πλύνετε αμέσως το δέρμα με σαπούνι και νερό και ξεπλύνετε τους βλεννογόνους με νερό (βλ. παράγραφο 6.6).

### **Ηλικιωμένος πληθυσμός**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας >65 ετών), εκτός βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

## Λέμφωμα Hodgkin; λέμφωμα μη Hodgkin; οξεία μυελογενής λευχαιμία

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει χρησιμοποιηθεί μεταξύ 75 έως 150 mg/m<sup>2</sup>/d (ισοδύναμο ετοποσίδης) επί 2 έως 5 ημέρες σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.1). Θα πρέπει να ανατρέχετε σε τρέχοντα εξειδικευμένα πρωτόκολλα και κατευθυντήριες γραμμές για την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

## Καρκίνος των ωοθηκών; μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα; τροφοβλαστική νόσος κύησης; καρκίνος των όρχεων

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

### **Νεφρική ανεπάρκεια**

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η ακόλουθη αρχική τροποποίηση της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τη μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης.

<u>Μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης</u>	<u>Δόση φωσφορικής ετοποσίδης</u>
>50 mL/min	100% της δόσης
15-50 mL/min	75% της δόσης

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min και σε αιμοκάθαρση είναι πιθανόν να απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης καθώς η κάθαρση της ετοποσίδης μειώνεται περαιτέρω σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Η μεταγενέστερη δοσολογία σε μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να βασίζεται στην ανοχή του ασθενούς και την κλινική επίδραση (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς η ετοποσίδη και οι μεταβολίτες της δεν επιδέχονται αιμοκάθαρση, μπορεί να χορηγηθεί πριν από και μετά την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.9).

### Τρόπος χορήγησης

Η φωσφορική ετοποσίδη χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση (συνήθως επί σε διάστημα 30 έως 60 λεπτών) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και διάλυση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χρήση του εμβολίου έναντι του κίτρινου πυρετού ή άλλων ζωντανών εμβολίων αντενδείκνυται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5).

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες θα πρέπει να χορηγούνται και να παρακολουθούνται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ειδικευμένου ιατρού με εμπειρία στη χρήση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου εξετάζεται η χρήση του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών για χημειοθεραπεία, ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει την ανάγκη και τη χρησιμότητα του φαρμάκου έναντι του κινδύνου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες, εάν ανιχνευθούν νωρίς. Εάν εμφανιστούν

σοβαρές αντιδράσεις, η δοσολογία του φαρμάκου θα πρέπει να μειωθεί ή να διακόπτεται και θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα διορθωτικά μέτρα, σύμφωνα με την κλινική κρίση του ιατρού. Η επανέναρξη της θεραπείας με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του θα πρέπει να διεξάγεται με προσοχή και με επαρκή εξέταση της περαιτέρω ανάγκης για το φάρμακο και ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανή υποτροπή της τοξικότητας.

### ***Μυελοκαταστολή***

Η δοσοπεριοριστική μυελοκαταστολή είναι η πιο σημαντική τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Θανατηφόρος μυελοκαταστολή έχει αναφερθεί μετά τη χορήγηση φωσφορικής ετοποσίδης. Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά και συχνά ως προς τη μυελοκαταστολή τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία. Οι ακόλουθες αιματολογικές παράμετροι θα πρέπει να μετρούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη δόση του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών: αριθμός αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και διαφορικό. Εάν έχει χορηγηθεί ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετοποσίδα, θα πρέπει να αφήνεται επαρκές διάστημα για να μπορέσει να ανακτηθεί ο μυελός των οστών. Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 1.500 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 100.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, εκτός αν αυτό προκαλείται από κακοήγη νόσο. Οι δόσεις μετά την αρχική δόση θα πρέπει να προσαρμόζονται, εάν αριθμός των ουδετερόφιλων μικρότερος από 500 κύτταρα / mm<sup>3</sup> επέρχεται για περισσότερο από 5 ημέρες ή συνδυάζεται με πυρετό ή λοίμωξη, αν επέλθει αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 25.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, εάν αναπτύσσεται βαθμού 3 ή 4 τοξικότητα ή αν η νεφρική κάθαρση είναι μικρότερη από 50 ml/min.

Ενδέχεται να επέλθει σοβαρή μυελοκαταστολή με προκύπτουσα λοίμωξη ή αιμορραγία. Οι βακτηριακές λοιμώξεις θα πρέπει να τεθούν υπό έλεγχο πριν από τη θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενες ονομασίες.

### ***Δευτερογενής λευχαιμία***

Εμφάνιση της οξείας λευχαιμίας, η οποία μπορεί να συμβεί με ή χωρίς μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, έχει περιγραφεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με χημειοθεραπευτικές αγωγές που περιέχουν ετοποσίδα. Δεν είναι γνωστός ούτε ο σωρευτικός κίνδυνος, ούτε οι παράγοντες προδιάθεσης που σχετίζονται με την ανάπτυξη δευτερογενούς λευχαιμίας. Οι ρόλοι τόσο των χρονοδιαγραμμάτων χορήγησης όσο και των αθροιστικών δόσεων ετοποσίδης προταθεί, αλλά δεν έχουν σαφώς καθοριστεί.

Μία ανωμαλία του χρωμοσώματος 11q23 έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις δευτερογενούς λευχαιμίας σε ασθενείς που έχουν λάβει επιποδοφυλλοτοξίνες. Αυτή η ανωμαλία έχει παρατηρηθεί επίσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν δευτερογενή λευχαιμία μετά τη θεραπεία με χημειοθεραπευτικά σχήματα που δεν περιέχουν επιποδοφυλλοτοξίνες και σε λευχαιμία που επέρχεται de novo. Ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχει συσχετιστεί με δευτερογενή λευχαιμία σε ασθενείς που έχουν λάβει επιποδοφυλλοτοξίνες φαίνεται να είναι ένα σύντομο χρονικό διάστημα λανθάνουσας κατάστασης, με κατά μέσο όρο διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της λευχαιμίας περίπου 32 μήνες.

### ***Υπερευαισθησία***

Οι ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανή εμφάνιση αναφυλακτικής αντίδρασης με το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενες ονομασίες, που εκδηλώνεται με ρίγη, πυρεξία, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια και υπόταση, που μπορεί να αποβούν μοιραία. Η θεραπεία είναι συμπτωματική. Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες πρέπει να διακοπούν αμέσως και να ακολουθήσει η χορήγηση υπερτασικών παραγόντων, κορτικοστεροειδών, αντιισταμινικών ή υποκατάστατων όγκου κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

## **Υπόταση**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες πρέπει να χορηγούνται μόνο με αργή ενδοφλέβια έγχυση (συνήθως επί διάστημα 30 έως 60 λεπτών) καθώς έχει αναφερθεί υπόταση ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια της ταχείας ενδοφλέβιας έγχυσης.

## **Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης**

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών ενδέχεται να επέλθουν αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης. Δεδομένης της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται να παρακολουθείτε στενά το σημείο έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

## **Χαμηλή λευκοματίνη ορού**

Η χαμηλή λευκοματίνη ορού σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην ετοποσίδη. Επομένως, οι ασθενείς με χαμηλή λευκοματίνη ορού μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για σχετιζόμενες με την ετοποσίδη τοξικότητες.

## **Ανεπαρκής νεφρική λειτουργία**

Σε ασθενείς με μέτρια ( $\text{CrCl} = 15$  έως  $50 \text{ mL/min}$ ), ή σοβαρή ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml / min}$ ) νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ετοποσίδη πρέπει να χορηγείται σε μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Αιματολογικές παράμετροι θα πρέπει να μετρούνται και να εξετάζονται ρυθμίσεις της δόσης σε επόμενους κύκλους με βάση την αιματολογική τοξικότητα και την κλινική επίδραση σε εξασθενημένους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

## **Ανεπαρκής ηπατική λειτουργία**

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να έχουν τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας τους λόγω του κινδύνου της συσσώρευσης.

## **Σύνδρομο λύσης όγκου**

Σύνδρομο λύσης όγκου (μερικές φορές θανατηφόρο) έχει αναφερθεί μετά τη χρήση της ετοποσίδης σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η στενή παρακολούθηση των ασθενών είναι απαραίτητη για την ανίχνευση πρώιμων σημείων του συνδρόμου λύσης όγκου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως ογκώδεις, ευαίσθητους στη θεραπεία όγκους και νεφρικής ανεπάρκειας. Θα πρέπει, επίσης, να εξεταστούν τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα σε ασθενείς με κίνδυνο αυτής της επιπλοκής της θεραπείας.

## **Μεταλλαξιόγonos δυνατότητα**

Δεδομένης της μεταλλαξιόγonos δυνατότητας της ετοποσίδης, απαιτείται αποτελεσματική αντισύλληψη για άνδρες και γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συνιστάται λήψη γενετικής συμβουλευτικής αν ο ασθενής επιθυμεί να αποκτήσει παιδιά μετά το τέλος της θεραπείας. Καθώς η ετοποσίδη μπορεί να μειώσει την ανδρική γονιμότητα, ενδέχεται να εξεταστεί η συντήρηση του σπέρματος για τον σκοπό της τεκνοποίησης μελλοντικά (βλ. παράγραφο 4.6).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της φωσφορικής ετοποσίδης**

Υψηλή δόση κυκλοσπορίνης, που έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις πλάσματος πάνω από  $2000 \text{ ng/mL}$ , χορηγούμενη σε συνδυασμό με από του στόματος ετοποσίδη έχει οδηγήσει σε αύξηση 80%



στην έκθεση ετοποσίδης (AUC) με μείωση 38% της συνολικής κάθαρσης της ετοποσίδης σε σύγκριση με μόνο ετοποσίδα.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με σισπλατίνη σχετίζεται με μειωμένη ολική κάθαρση ετοποσίδης από τον οργανισμό.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με φαινοτοΐνη σχετίζεται με αυξημένη κάθαρση ετοποσίδης και μειωμένη αποτελεσματικότητα και άλλες αντιεπιληπτικές θεραπείες που επάγουν ένζυμα μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη κάθαρση ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών καθώς και μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Καθώς η φωσφορική ετοποσίδα μετατρέπεται *in vivo* σε ετοποσίδα με φωσφορυλίωση, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση φωσφορικής ετοποσίδης με φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη δραστηριότητα της φωσφατάσης καθώς ένας τέτοιος συνδυασμός μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της φωσφορικής ετοποσίδης.

*H in vitro* δέσμευση με πρωτεΐνες πλάσματος είναι 97%. Η φαινυλβουταζόνη, το σαλικυλικό νάτριο και η ασπιρίνη ενδέχεται να παρεμποδίσουν τη σύνδεση της ετοποσίδης με πρωτεΐνη πλάσματος.

#### ***Επίδραση φωσφορικής ετοποσίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων***

Η συγχρόνηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο έλεγχο των κρίσεων λόγω των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων.

Η συγχρόνηση βαρφαρίνης και ετοποσίδης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR). Συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR.

#### ***Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις***

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θανατηφόρου συστηματικής εμβολιακής νόσου με χρήση του εμβολίου κίτρινου πυρετού. Τα ζωντανά εμβόλια αντενδείκνυται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων με παρόμοια μυελοκατασταλτική δράση όπως η ετοποσίδα ενδέχεται να αναμένεται να έχουν προσθετική ή συνεργική δράση (βλ. παράγραφο 4.4). Έχει αναφερθεί διασταυρούμενη ανοχή μεταξύ ανθρακυκλινών και ετοποσίδης σε προκλινικά πειράματα.

#### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες**

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ετοποσίδα έχει αποδειχθεί ότι έχει τερατογόνο δράση σε ποντικούς και επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένης της μεταλλαξιογόνου δυνατότητας της ετοποσίδης, απαιτείται αποτελεσματική αντισύλληψη τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται λήψη γενετικής συμβουλευτικής αν ο ασθενής επιθυμεί να αποκτήσει παιδιά μετά το τέλος της θεραπείας.

## Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση φωσφορικής ετοποσίδης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Γενικά η ετοποσίδα μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη εάν χορηγηθεί σε εγκύους γυναίκες. Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ετοποσίδα. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυοι. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Εάν χρησιμοποιηθεί αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

## Θηλασμός

Η ετοποσίδα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα βρέφη που θηλάζουν από το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπουν το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα (βλ. ενότητα 4.3).

## Γονιμότητα

Καθώς η ετοποσίδα μπορεί να μειώσει την ανδρική γονιμότητα, ενδέχεται να εξεταστεί η συντήρηση του σπέρματος για τον σκοπό της τεκνοποίησης μελλοντικά.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η φωσφορική ετοποσίδα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις που επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, όπως κόπωση, υπνηλία, ναυτία, έμετο, φλοιώδη τύφλωση, αντιδράσεις υπερευαισθησίας με υπόταση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να ενθαρρύνονται να αποφεύγουν την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η δοσοπεριοριστική μυελοκαταστολή είναι η πιο σημαντική τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία σε συνολική δόση  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup> οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε σοβαρότητας ήταν λευκοπενία (91%), ουδετεροπενία (88%), αναιμία (72%) θρομβοκυτταροπενία (23%), αδυναμία (39%), ναυτία ή/και έμετος (37%), αλωπεκία (33%) και ρίγη ή/και πυρετός (24%).

#### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, η οποία ορίζεται από τις ακόλουθες κατηγορίες: *πολύ συχνές* ( $\geq 1/10$ ), *συχνές* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *όχι συχνές* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *σπάνιες* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), *μη γνωστές* (Δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια (όροι MedDRA)</b>
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	συχνές	λοίμωξη
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)</i>	συχνές	οξεία λευχαιμία
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	πολύ συχνές	αναιμία, λευκοπενία, μυελοκαταστολή*, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	συχνές	αναφυλακτικές αντιδράσεις**
	μη γνωστές	αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	μη γνωστές	σύνδρομο λύσης όγκου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	συχνές	ζάλη
	όχι συχνές	περιφερική νευροπάθεια
	σπάνιες	παροδική φλοιώδης τύφλωση, νευροτοξικότητες (π.χ, υπνηλία και κόπωση), οπτική νευρίτιδα, κρίση***
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	συχνές	αρρυθμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	συχνές	υπέρταση, παροδική συστολική υπόταση έπειτα από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση
	όχι συχνές	αιμορραγία
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	σπάνιες	διάμεση πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση
	μη γνωστές	βρογχόσπασμος
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	πολύ συχνές	κοιλιακό άλγος, ανορεξία, δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετος
	συχνές	διάρροια, βλεννογονίτιδα (συμπεριλαμβανομένης στοματίτιδας και οισοφαγίτιδας)
	σπάνιες	δυσγευσία, δυσφαγία
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	πολύ συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη, ηπατοτοξικότητα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	πολύ συχνές	αλωπεκία, μελάγχρωση
	συχνές	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
	σπάνιες	μετακτινική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnsons, τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	μη γνωστές	υπογονιμότητα
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	πολύ συχνές	αδυναμία, αίσθημα κακουχίας
	συχνές	εξαγγείωση****, φλεβίτιδα
	σπάνιες	πυρεξία
<p>*Έχει αναφερθεί μυελοκαταστολή με μοιραία έκβαση  **Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις μπορούν να είναι μοιραίες  ***Οι κρίσεις έχουν περιστασιακά συσχετισθεί με αλλεργικές αντιδράσεις.  ****Οι επιπλοκές που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία σχετικά με εξαγγείωση περιλάμβαναν τοπική τοξικότητα των μαλακών ιστών, πρήξιμο, πόνο, κυτταρίτιδα και νέκρωση συμπεριλαμβανομένης δερματικής νέκρωσης.</p>		

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στις ακόλουθες παραγράφους, οι επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών, που δίνονται ως το μέσο ποσοστό επί τοις εκατό, προέρχονται από μελέτες που χρησιμοποίησαν θεραπεία με το ΕΤΟΡΟΦΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες ως μόνο παράγοντα.

### *Αιματολογική τοξικότητα*

Έχει αναφερθεί μυελοκαταστολή (βλ. ενότητα 4.4) με θανατηφόρο έκβαση μετά τη χορήγηση φωσφορικής ετοποσίδης. Η μυελοκαταστολή είναι συνηθέστερα δόσοπεριοριστική. Η αποκατάσταση του μυελού των οστών ολοκληρώνεται συνήθως έως την ημέρα 20 και δεν έχει αναφερθεί σφρευτική τοξικότητα. Οι κατώτερες τιμές κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων τείνουν να εμφανίζονται περίπου 10 έως 14 ημέρες μετά τη χορήγηση της φωσφορικής ετοποσίδης ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης και το θεραπευτικό σχήμα. Οι κατώτερες τιμές τείνουν να εμφανίζονται νωρίτερα με την ενδοφλέβια χορήγηση σε σύγκριση με την από στόματος χορήγηση. Λευκοπενία και σοβαρή λευκοπενία (λιγότερο από 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 91% και 17%, αντίστοιχως, για τη φωσφορική ετοποσίδα. Θρομβοπενία και σοβαρή θρομβοπενία (λιγότερο από 50.000 αιμοπετάλια/mm<sup>3</sup>) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 23% και 9%, αντίστοιχα, για τη φωσφορική ετοποσίδα. Οι αναφορές πυρετού και λοίμωξης ήταν επίσης πολύ συχνές σε ασθενείς με ουδετεροπενία που λάμβαναν φωσφορική ετοποσίδα. Έχει αναφερθεί αιμορραγία.

### *Γαστρεντερική τοξικότητα*

Η ναυτία και ο έμετος είναι οι κύριες γαστρεντερικές τοξικότητες της φωσφορικής ετοποσίδης. Η ναυτία και ο έμετος μπορούν συνήθως να ελεγχθούν με αντιεμετική θεραπεία.

### *Αλωπεκία*

Αναστρέψιμη αλωπεκία, η οποία μερικές φορές εξελίσσεται σε ολική φαλακρότητα, παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φωσφορική ετοποσίδα.

### *Υπόταση*

Παροδική υπόταση έπεται από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φωσφορική ετοποσίδα και δεν έχει συσχετιστεί με καρδιακή τοξικότητα ή ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές. Η υπόταση συνήθως αποκρίνεται στη διακοπή της έγχυσης της φωσφορικής ετοποσίδης ή/και άλλη υποστηρικτική θεραπεία ανάλογα με την περίπτωση. Κατά την επανέναρξη της έγχυσης, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί βραδύτερος ρυθμός χορήγησης. Δεν έχει σημειωθεί καθυστερημένη υπόταση.

### *Υπέρταση*

Σε κλινικές μελέτες της φωσφορικής ετοποσίδης έχουν αναφερθεί επεισόδια υπέρτασης. Εάν επέλθει κλινικά σημαντική υπέρταση σε ασθενείς που λαμβάνουν φωσφορική ετοποσίδα, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

### *Υπερευαισθησία*

Έχουν αναφερθεί ότι επέρχονται αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της φωσφορικής ετοποσίδης. Ο ρόλος που παίζει η συγκέντρωση ή ο ρυθμός έγχυσης στην ανάπτυξη των αναφυλακτικών αντιδράσεων δεν είναι σίγουρος. Η πίεση του αίματος συνήθως ομαλοποιείται μέσα σε λίγες ώρες μετά την παύση της έγχυσης. Αναφυλακτικές αντιδράσεις ενδέχεται να επέλθουν με την αρχική δόση της φωσφορικής ετοποσίδης.

Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4), που εκδηλώνονται με ρίγη, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια, εφίδρωση, πυρεξία, κνησμό, υπέρταση ή υπόταση, συγκοπή, ναυτία και

έμετο έχουν αναφερθεί ότι επέρχονται σε ποσοστό 3% (7 από 245 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε 7 κλινικές μελέτες) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενες ονομασίες. Έξαψη στο πρόσωπο αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών και δερματικά εξανθήματα στο 3%. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως ανταποκρίθηκαν ταχέως στην παύση της έγχυσης και τη χορήγηση υπερτασικών παραγόντων, κορτικοστεροειδών, αντισταμινικών ή αυξητικών όγκου ανάλογα με την περίπτωση.

Οξείες θανατηφόρες αντιδράσεις που σχετίζονται με βρογχόσπασμο έχουν αναφερθεί με τη φωσφορική ετοποσίδη. Έχει επίσης αναφερθεί άπνοια με αυτόματη επανέναρξη της αναπνοής μετά τη διακοπή της έγχυσης.

#### Μεταβολικές επιπλοκές

Σύνδρομο λύσης όγκου (μερικές φορές θανατηφόρα) έχει αναφερθεί μετά τη χρήση της φωσφορικής ετοποσίδης σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών και των ενηλίκων αναμένεται να είναι το ίδιο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Συνολικές δόσεις των 2,4 g/m<sup>2</sup> έως 3,5 g/m<sup>2</sup> που χορηγούνται ενδοφλεβίως σε διάστημα τριών ημερών έχουν οδηγήσει σε σοβαρή βλεννογονίτιδα και μυελοτοξικότητα. Μεταβολική οξέωση και περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής τοξικότητας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες από τις συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις ετοποσίδης. Παρόμοιες τοξικότητες μπορεί να αναμένονται με το από του στόματος σκεύασμα. Δεν διατίθεται ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία θα πρέπει επομένως να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η ετοποσίδη και οι μεταβολίτες της δεν επιδέχονται αιμοκάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κυτταροστατικά, φυτικά αλκαλοειδή και άλλα φυσικά προϊόντα, παράγωγα ποδοφυλλοτοξίνης, κωδικός ATC: L01CB01

#### Μηχανισμός δράσης

Η φωσφορική ετοποσίδη μεταβολίζεται *in vivo* στη δραστική ουσία ετοποσίδη μέσω διαδικασίας αποφωσφορυλίωσης. Ο μηχανισμός δράσης της φωσφορικής ετοποσίδης θεωρείται ότι είναι ο ίδιος με εκείνον της ετοποσίδης.

Η κύρια επίδραση της ετοποσίδης φαίνεται να είναι στο όψιμο τμήμα S και στο πρώιμο τμήμα G<sub>2</sub> του κυτταρικού κύκλου σε κύτταρα θηλαστικών. Εμφανίζονται δύο δόσοεξαρτώμενες αποκρίσεις: Σε υψηλές συγκεντρώσεις (10 mcg/mL ή περισσότερο), λύνονται τα κύτταρα που εισέρχονται σε μίτωση,

ενώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις (0,3 έως 10 mcg/mL), αναστέλλεται η είσοδος των κυττάρων στην πρόφαση. Δεν επηρεάζεται η συσσώρευση των μικροσωληνίσκων. Η βασική μακρομοριακή επίδραση της ετοποσίδης φαίνεται να είναι η ρήξη της διπλής έλικας από αλληλεπίδραση με DNA-τοποϊσομεράση II ή με τον σχηματισμό των ελεύθερων ριζών. Η ετοποσίδη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διακοπή μετάφρασης σε ινοβλάστες όρνιθας.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Έπειτα από είτε ενδοφλέβια έγχυση ή χορήγηση από του στόματος καψακίου, οι τιμές  $C_{max}$  και AUC σημειώνουν μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών αλλά και στον ίδιο τον ασθενή.

### Κατανομή

Οι μέσοι όγκοι κατανομής σε σταθερή κατάσταση κυμαίνονται μεταξύ 18 έως 29 λίτρα. Η ετοποσίδη παρουσιάζει χαμηλή διείσδυση στο ENY. *In vitro*, η ετοποσίδη συνδέεται ισχυρά με πρωτεΐνες (97%), με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η αναλογία πρόσδεσης της ετοποσίδης συσχετίζεται άμεσα με τη λευκωματίνη ορού σε ασθενείς με καρκίνο και υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.4). Το μη συνδεδεμένο κλάσμα ετοποσίδης συσχετίζεται σημαντικά με τη χολερυθρίνη σε ασθενείς με καρκίνο.

### Βιομετασχηματισμός

Ο υδροξυοξύ μεταβολίτης [4' διμεθυλο-επιποδοφυλλικό οξύ-9- (4,6 0-αιθυλιδανο-β-D-γλυκοπυρανοσίδη)], που σχηματίζεται από το άνοιγμα του δακτυλίου λακτόνης, εντοπίζεται στα ούρα των ενηλίκων και των παιδιών. Είναι επίσης παρών στο ανθρώπινο πλάσμα, πιθανώς ως το trans ισομερές. Τα συζυγή γλυκουρονίδης ή/και θειικής ετοποσίδης απεκκρίνονται επίσης στα ανθρώπινα ούρα. Επιπλέον, επέρχεται Ο-απομεθυλίωση του δακτυλίου διμεθοξυφαινόλης μέσω της οδού ισοενζύμου CYP450 3A4 που οδηγεί σε παραγωγή της αντίστοιχης κατεχόλης.

### Αποβολή

Στην ενδοφλέβια χορήγηση, η διάθεση της ετοποσίδης περιγράφεται καλύτερα ως διφασική διαδικασία με κατανομή χρόνου ημίσειας ζωής περίπου 1,5 ώρες και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται από 4 έως 11 ώρες. Οι συνολικές τιμές κάθαρσης από τον οργανισμό κυμαίνονται από 33 έως 48 mL/min ή 16 έως 36 mL/min/m<sup>2</sup> και, όπως και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής, είναι ανεξάρτητες από τη δόση σε εύρος 100 έως 600 mg/m<sup>2</sup>. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση <sup>14</sup>C ετοποσίδης (100 έως 124 mg/m<sup>2</sup>), η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας στα ούρα ήταν 56% (45% της δόσης απεκκρίθηκε ως ετοποσίδη) και η ανάκτηση της ραδιενέργειας στα κόπρανα ήταν 44% της χορηγούμενης δόσης σε 120 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι συνολικές τιμές κάθαρσης από τον οργανισμό και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής, είναι ανεξάρτητες από τη δόση σε εύρος 100 έως 600 mg/m<sup>2</sup>. Στο ίδιο εύρος δόσεων, οι τιμές στις περιοχές κάτω από τη συγκέντρωση πλάσματος έναντι καμπυλών χρόνου (AUC) και οι τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) αυξάνουν γραμμικά με τη δόσολογία.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία που έλαβαν ετοποσίδη έχουν επιδείξει μειωμένη συνολική κάθαρση, αυξημένη AUC και υψηλότερο όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ενήλικες καρκινοπαθείς ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, η ολική κάθαρση της ετοποσίδης από τον οργανισμό δεν μειώνεται.

### Ηλικιωμένος πληθυσμός

Αν και έχουν παρατηρηθεί μικρές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ ασθενών ηλικίας  $\leq 65$  ετών και  $>65$  ετών, δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στα παιδιά, περίπου το 55% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως ετοποσίδη σε 24 ώρες. Η μέση νεφρική κάθαρση της ετοποσίδης είναι 7 έως 10 mL/min/m<sup>2</sup> ή περίπου 35% της συνολικής κάθαρσης του οργανισμού σε δοσολογικό εύρος από 80 έως 600 mg/m<sup>2</sup>. Η ετοποσίδη, ως εκ τούτου, απομακρύνεται μέσω δύο νεφρικών και μη νεφρικών διαδικασιών, δηλαδή τον μεταβολισμό και τη χολική απέκκριση. Η επίδραση της νεφρικής νόσου στην κάθαρση της ετοποσίδης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή στα παιδιά. Στα παιδιά, αυξημένα επίπεδα SGPT σχετίζονται με μειωμένη συνολική κάθαρση του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η προηγούμενη χρήση σισπλατίνης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μείωση της συνολικής κάθαρσης ετοποσίδης στα παιδιά.

Στα παιδιά ανευρίσκεται αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων λευκωματίνης πλάσματος και της νεφρικής κάθαρσης της ετοποσίδης.

### Φύλο

Αν και έχουν παρατηρηθεί μικρές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ διαφορετικών φύλων, δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Σε μια μελέτη των επιδράσεων άλλων θεραπευτικών παραγόντων για την *in vitro* δέσμευση της <sup>14</sup>C ετοποσίδης με πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού, μόνο η φαινυλβουταζόνη, το σαλικυλικό νάτριο και η ασπιρίνη εκτοπίζουν τη δεσμευμένη σε πρωτεΐνες ετοποσίδη σε συγκεντρώσεις που γενικά επιτυγχάνονται *in vivo* (βλ. παράγραφο 4.5).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### ***Χρόνια τοξικότητα***

Αναιμία, λευκοπενία και θρομβοκυτταροπενία παρατηρήθηκαν σε επίμυες και ποντικούς, ενώ οι σκύλοι είχαν ήπια αναστρέψιμη υποβάθμιση των λειτουργιών του ήπατος και των νεφρών. Το πολλαπλάσιο δόσης (με βάση δόσεις mg/m<sup>2</sup>) για αυτά τα ευρήματα στο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις προκλινικές μελέτες ήταν  $\geq$  περίπου 0,05 φορές σε σύγκριση με την υψηλότερη κλινική δόση. Ιστορικά, τα προκλινικά είδη ήταν πιο ευαίσθητα σε σύγκριση με τους ανθρώπους ως προς τους κυτταροτοξικούς παράγοντες. Ατροφία των όρχεων, διακοπή σπερματογένεσης και καθυστέρηση της ανάπτυξης αναφέρθηκαν σε επίμυες και ποντικούς.

### ***Μεταλλαξιγένεση***

Η ετοποσίδη είναι μεταλλαξιγόγος σε κύτταρα θηλαστικών.

### ***Αναπαραγωγική τοξικότητα***

Σε μελέτες σε ζώα η ετοποσίδη συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενη εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση.

### ***Καρκινογόνος δυνατότητα***

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η φωσφορική ετοποσίδη θα πρέπει να θεωρείται πιθανώς καρκινογόνος στον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό νάτριο  
Δεξτράνη 40

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για τον σωστό χειρισμό και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα κατά τον χειρισμό κυτταροστατικών προϊόντων. Λαμβάνετε πάντοτε μέτρα για πρόληψη της έκθεσης. Όπως και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή διαλυμάτων του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών. Ενδέχεται να επέλθουν δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τυχαία έκθεση στο ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Η χρήση γαντιών συνιστάται. Αν η φωσφορική ετοποσίδη έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε αμέσως το δέρμα με σαπούνι και νερό και ξεπλύνετε τους βλεννογόνους με νερό.

Τα διαλύματα ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών πρέπει να παρασκευάζονται υπό ασηπτικές συνθήκες.



### **Παρασκευή ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών 100 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση**

Πριν από τη χρήση το περιεχόμενο κάθε φιαλιδίου πρέπει να ανασυσταθεί με 5 ml ή 10 ml:

- ύδωρ ενέσιμο ή
- διάλυμα γλυκόζης 5% ή
- διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Από αυτό θα προκύψει ένα ανασυσταθέν μητρικό διάλυμα που περιέχει 20 mg/ml ή 10 mg/ml ετοποσίδη.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί χωρίς περαιτέρω αραίωση ή μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω με διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% σε τελική συγκέντρωση 0,1 mg/ml ετοποσίδης.

Τα προϊόντα που χορηγούνται μέσω της παρεντερικής οδού, πρέπει να εξετάζονται οπτικά για να ελέγχονται για τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες είναι για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **Παρασκευή ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες 1000 mg προορίζονται για χειρισμό από φαρμακευτικό προσωπικό σε κεντρικές νοσοκομειακές μονάδες για την παρασκευή των κυτταροστατικών φαρμάκων. Όλα τα στάδια της προετοιμασίας πρέπει να διενεργούνται υπό συνθήκες στρωτής ροής αέρα. Τα διαλύματα πρέπει να παρασκευάζονται υπό ασηπτικές συνθήκες. Το πόμα του φιαλιδίου θα πρέπει να τρυπηθεί μόνο μία φορά και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στείρο σετ μετάγγισης ή οποιαδήποτε άλλη βοηθητική συσκευή για απόσυρση για το διάλυμα. Εάν χρησιμοποιούνται ακίδες θα πρέπει να είναι εξοπλισμένες με φίλτρα σωματιδίων ή θα πρέπει να ληφθούν άλλα μέτρα (π.χ εντός γραμμής φίλτρα) για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται μόνο απαλλαγμένο σωματιδίων διάλυμα.

Το περιεχόμενο κάθε φιαλιδίου έγχυσης ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών 1000 mg πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml:

- ύδωρ ενέσιμο ή
- διάλυμα γλυκόζης 5% ή
- διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Από αυτό θα προκύψει ένα ανασυσταθέν μητρικό διάλυμα που περιέχει 10 mg/ml ετοποσίδη.

Το προκύπτον μητρικό διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί χωρίς περαιτέρω αραίωση ή μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω με διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% σε τελική συγκέντρωση 0,1 mg/ml ετοποσίδης.

Το μητρικό διάλυμα πρέπει να αποσύρεται υπό ασηπτικές συνθήκες σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού και να μεταφέρεται σε φιάλες έγχυσης ή/και σύριγγες για τους μεμονωμένους ασθενείς. Για την απόσυρση πρέπει να εξασφαλίζεται ακριβής μέτρηση. Το μητρικό διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται όσο το δυνατόν συντομότερα (βλ. παράγραφο 6.3).

Τα προϊόντα που χορηγούνται μέσω της παρεντερικής οδού, πρέπει να εξετάζονται οπτικά για να ελέγχονται για τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}  
<{Τηλέφωνο}>  
<{Φαξ}>  
<{E-mail}>

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: <{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>  
<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: <{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<ΜΜ/ΕΕΕΕ>  
<ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ>  
<{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του [ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)].

## **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 100mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 1000mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετοποσίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ετοποσίδη 100 mg (ως φωσφορικό άλας)  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει ετοποσίδη 1000 mg (ως φωσφορικό άλας)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κιτρικό νάτριο  
Δεξτράνη 40

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό. Χειριστείτε με προσοχή.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

Ημ. Λήξης

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}  
<{Τηλέφωνο}>  
<{Φαξ}>  
<{E-mail}>

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Αρ. παρτίδας

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

< PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Επισημανση φιαλιδίου (100 mg)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 100 mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετοποσίδη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

Ημερομηνία λήξης

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Αρ. παρτίδας

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Για μία μόνο χρήση.

Κυτταροτοξικό. Χειριστείτε με προσοχή.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Επισήμανση φιαλιδίου (1000 mg)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 1000 mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετοποσίδη (ως φωσφορικό άλας)

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

Ημερομηνία λήξης

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Αρ. παρτίδας

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό. Χειριστείτε με προσοχή.



## **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα I) 100 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα I) 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Φωσφορική ετοποσίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες και ποια η χρήση τους
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες
3. Πώς θα πάρετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες και ποια η χρήση τους**

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενες ονομασίες. Κάθε φιαλίδιο περιέχει φωσφορική ετοποσίδη ισοδύναμη με ετοποσίδη 100 mg ή 1000 mg ως δραστική ουσία.

Η ετοποσίδη ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται κυτταροστατικά και τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου.

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου σε ενήλικες:

- καρκίνος των όρχεων
- μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- καρκίνος του αίματος (οξεία μυελογενής λευχαιμία)
- όγκος στο λεμφικό σύστημα (λέμφωμα Hodgkin, λέμφωμα μη Hodgkin)
- καρκίνος του αναπαραγωγικού συστήματος (τροφοβλαστική νόσος κύησης και καρκίνος των ωθηκών)

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου σε παιδιά:

- καρκίνος του αίματος (οξεία μυελογενής λευχαιμία)
- όγκος στο λεμφικό σύστημα (λέμφωμα Hodgkin, λέμφωμα μη Hodgkin)

Ο ακριβής λόγος για τον οποίο σας έχουν συνταγογραφηθεί τα καψάκια ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών καλύτερα να συζητηθεί με τον γιατρό σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες**

### **Μην πάρετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ετοποσιδή ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε λάβει πρόσφατα ζων εμβόλιο, συμπεριλαμβανομένου του εμβολίου έναντι του κίτρινου πυρετού.
- εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά ή αν δεν είστε σίγουροι αν σας αφορά, ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα είναι σε θέση να σας συμβουλέψει.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Συζητήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσηλευτή σας πριν πάρετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες

- αν έχετε οποιαδήποτε **λοιμώξη**.
- αν είχατε υποβληθεί σε **ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία** πρόσφατα.
- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται **λευκοματίνη** στο αίμα σας.
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.

Η αποτελεσματική θεραπεία κατά του καρκίνου μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα ταχέως σε μεγάλους αριθμούς. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυτό μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση επιβλαβών ποσοτήτων ουσιών από αυτά τα καρκινικά κύτταρα στο αίμα. Αν συμβεί αυτό μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με το ήπαρ, τους νεφρούς, την καρδιά ή το αίμα, που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο αν δεν αντιμετωπιστεί.

Για να αποφευχθεί αυτό, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να πραγματοποιεί τακτικές εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί τα επίπεδα των ουσιών αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μείωση του επιπέδου ορισμένων κυττάρων του αίματος, η οποία μπορεί να σας προκαλέσει λοιμώξεις ή μπορεί να σημαίνει ότι το αίμα σας δεν πήζει τόσο καλά όσο θα έπρεπε, αν κοπείτε. Εξετάσεις αίματος θα πρέπει να διενεργηθούν κατά την έναρξη της θεραπείας σας καθώς και πριν από κάθε δόση που παίρνετε, για να βεβαιωθείτε ότι αυτό δεν συμβαίνει.

Αν έχετε μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να θέλει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί αυτά τα επίπεδα.

### **Άλλα φάρμακα και ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενες ονομασίες**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό

- εάν παίρνετε ένα φάρμακο που ονομάζεται κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος).
- εάν παίρνετε θεραπεία με σισπλατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου).

- εάν παίρνετε φαινοτοΐνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας.
- εάν παίρνετε βαρφαρίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων).
- εάν έχετε πρόσφατα λάβει ζωντανά εμβόλια.
- εάν παίρνετε φαινυλβουταζόνη, σαλικυλικό νάτριο ή ασπιρίνη.
- εάν παίρνετε οποιαδήποτε ανθρακυκλίνη (μια ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου).
- εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα με παρόμοιο μηχανισμό δράσης με το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς από τον γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενες ονομασίες.

Τόσο άνδρες ασθενείς όσο και γυναίκες ασθενείς σε ηλικία τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., μέθοδο φραγμού ή προφυλακτικά) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενες ονομασίες.

Οι άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του συνιστάται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μέχρι και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Επιπλέον, οι άνδρες ενθαρρύνονται να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς που εξετάζουν το ενδεχόμενο να αποκτήσουν παιδί μετά τη θεραπεία με ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του πρέπει να το συζητήσουν με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή τους.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, εάν αισθάνεστε κουρασμένοι, έχετε ναυτία, ζάλη ή λιποθυμία δεν θα πρέπει να το κάνετε έως ότου συζητήσετε με τον γιατρό σας.

### **Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες περιέχουν**

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

### **3. Πώς θα πάρετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες θα σας χορηγηθούν από γιατρό ή νοσηλευτή. Θα πρέπει να χορηγούνται ως βραδεία έγχυση μέσα σε φλέβα. Αυτό μπορεί να διαρκέσει από 30 έως 60 λεπτά.

Η δόση που θα λάβετε θα είναι ειδικά για εσάς και θα υπολογιστεί από τον γιατρό. Η συνήθης δόση, βάσει της ετοποσιδής, είναι 50 έως 100 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ημερησίως για 5 ημέρες συνεχόμενες ή 100 έως 120 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος τις ημέρες 1, 3 και 5. Αυτός ο κύκλος

θεραπείας μπορεί στη συνέχεια να επαναληφθεί, ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος, αλλά αυτό δεν θα συμβεί για τουλάχιστον 21 ημέρες μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας.

Για τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο του αίματος ή του λεμφικού συστήματος, η δόση που χρησιμοποιείται είναι 75 έως 150 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ημερησίως για 2 έως 5 ημέρες.

Ο γιατρός μπορεί μερικές φορές να συνταγογραφήσει διαφορετική δόση ιδιαίτερα εάν λαμβάνετε ή έχετε λάβει άλλες θεραπείες για τον καρκίνο σας ή αν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς.

#### **Εάν χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών από την κανονική**

Καθώς το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες δίνονται σε σας από γιατρό ή νοσηλεύτη, η υπερδοσολογία δεν είναι πιθανή. Ωστόσο, αν επέλθει, ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει τυχόν συμπτώματα που ακολουθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσηλεύτη σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσηλεύτη σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: οίδημα της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή, ταχυκαρδία, έξαψη του δέρματος ή εξάνθημα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.**

Σοβαρή **ηπατική, νεφρική ή καρδιακή βλάβη** από μία πάθηση που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου, η οποία προκαλείται από επιβλαβείς ποσότητες ουσιών από τα καρκινικά κύτταρα οι οποίες εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, έχει παρατηρηθεί μερικές φορές όταν το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες λαμβάνονται μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου.

**Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες** που εμφανίζονται με το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες που είναι

**Πολύ συχνές παρενέργειες** (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διαταραχές του αίματος (για τον λόγο αυτό θα πρέπει να κάνετε εξετάσεις αίματος μεταξύ των συνεδριών θεραπείας)
- προσωρινή απώλεια μαλλιών
- ναυτία και έμετος
- κοιλιακό άλγος
- απώλεια όρεξης
- αλλαγές στο χρώμα του δέρματος (μελάγχρωση)
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα αδυναμίας (ασθένεια)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία)
- βλάβη στο ήπαρ (ηπατοτοξικότητα)
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- αυξημένη χολερυθρίνη

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (Επηρεάζουν μεταξύ 1 στα 10 και 1 στα 100 άτομα)

- οξεία λευχαιμία
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία) ή καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση

- μυοκαρδίου)
- ζάλη
- διάρροια
- αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης
- πληγές στα χείλη, έλκη στο στόμα ή στον λαιμό
- δερματικά προβλήματα όπως κνησμός ή εξάνθημα
- φλεγμονή φλέβας
- λοίμωξη

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (Επηρεάζουν μεταξύ 1 στα 100 και 1 στα 1000 άτομα)

- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα στα χέρια και τα πόδια
- αιμορραγία

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (Επηρεάζουν μεταξύ 1 στα 1.000 και 1 στα 10.000 άτομα)

- γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- έξαψη
- δυσκολία στην κατάποση
- αλλαγή στη γεύση
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις
- σπασμοί (κρίση)
- προσωρινή τύφλωση
- σοβαρές αντιδράσεις του δέρματος ή/και των βλεννογόνων που μπορεί να περιλαμβάνουν επώδυνες φλύκταινες και πυρετό, συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης αποκόλλησης του δέρματος (Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- εξάνθημα που ομοιάζει με ηλιακό έγκαυμα το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε δέρμα που έχει εκτεθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία και μπορεί να είναι σοβαρό (μετακτινική δερματίτιδα)
- πυρετός
- υπνηλία ή κόπωση
- αναπνευστικά προβλήματα

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- σύνδρομο λύσης όγκου (επιπλοκές των ουσιών που απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα που λαμβάνουν θεραπεία και εισέρχονται στο αίμα)
- οίδημα προσώπου και γλώσσας
- υπογονιμότητα
- δυσκολία στην αναπνοή

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, μιλήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες**

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχουν το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες**

- Η δραστική ουσία είναι η φωσφορική ετοποσίδη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει φωσφορική ετοποσίδη ισοδύναμη με ετοποσίδη 100 mg ή 1000 mg.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο και δεξτράνη 40.

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

### **Εμφάνιση του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες είναι λευκή έως υπόλευκη ξηρή κόνις. Διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πόμα βουτυλίου και αυτοαποσπώμενη (flip-off) σφραγίδα αλουμινίου.

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

Corden Pharma Latina S.p.A.  
Via del Murillo Km 2.800  
04013 Sermoneta  
Latina, Ιταλία  
<{Τηλέφωνο}>  
<{Φαξ}>  
<{E-mail}>

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.**

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

---

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

### **Παρασκευή ενδοφλέβιου διαλύματος**

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για τον σωστό χειρισμό και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων.

Τα διαλύματα ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών πρέπει να παρασκευάζονται υπό ασηπτικές συνθήκες.

Πριν από τη χρήση το περιεχόμενο κάθε φιαλιδίου πρέπει να ανασυσταθεί με 5 ml ή 10 ml:

- ύδωρ ενέσιμο ή
- διάλυμα γλυκόζης 5% ή
- διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Από αυτό θα προκύψει ένα ανασυσταθέν μητρικό διάλυμα που περιέχει 20 mg/ml ή 10 mg/ml ετοποσίδη.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί χωρίς περαιτέρω αραιώση ή μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω με διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% σε τελική συγκέντρωση 0,1 mg/ml ετοποσίδης.

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγή διαλύματα. Τυχόν θολά ή αποχρωματισμένα διαλύματα πρέπει να απορρίπτονται.

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες είναι για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **Παρασκευή ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες 1000 mg προορίζονται για χειρισμό από φαρμακευτικό προσωπικό σε κεντρικές νοσοκομειακές μονάδες για την παρασκευή των κυτταροστατικών φαρμάκων. Όλα τα στάδια της προετοιμασίας πρέπει να διενεργούνται υπό συνθήκες στρωτής ροής αέρα. Τα διαλύματα πρέπει να παρασκευάζονται υπό ασηπτικές συνθήκες. Το πάμα του φιαλιδίου θα πρέπει να τρυπηθεί μόνο μία φορά και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στείρο σερβιέτα μετάγγισης ή οποιαδήποτε άλλη βοηθητική συσκευή για απόσυρση για το διάλυμα. Εάν χρησιμοποιούνται ακίδες θα πρέπει να είναι εξοπλισμένες με φίλτρα σωματιδίων ή θα πρέπει να ληφθούν άλλα μέτρα (π.χ εντός γραμμής φίλτρα) για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται μόνο απαλλαγμένο σωματιδίων διάλυμα.

Το περιεχόμενο κάθε φιαλιδίου έγχυσης ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και σχετιζόμενων ονομασιών 1000 mg πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml:

- ύδωρ ενέσιμο ή
- διάλυμα γλυκόζης 5% ή
- διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%.

Από αυτό θα προκύψει ένα ανασυσταθέν μητρικό διάλυμα που περιέχει 10 mg/ml ετοποσίδη.

Το προκύπτον μητρικό διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί χωρίς περαιτέρω αραιώση ή μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω με διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% σε τελική συγκέντρωση 0,1 mg/ml ετοποσίδης.

Το μητρικό διάλυμα πρέπει να αποσύρεται υπό ασηπτικές συνθήκες σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού και να μεταφέρεται σε φιάλες έγχυσης ή/και σύριγγες για τους μεμονωμένους ασθενείς. Για την απόσυρση πρέπει να εξασφαλίζεται ακριβής μέτρηση. Το μητρικό διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται όσο το δυνατόν συντομότερα.

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν θα πρέπει να αναμιγνύονται με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **Δοσολογία και χορήγηση**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες χορηγούνται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση (συνήθως σε διάστημα 30 έως 60 λεπτών) (βλ. παράγραφο 4.4). Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΜΕ ΤΑΧΕΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ.

Η συνιστώμενη δόση του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών είναι 50 έως 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (ισοδύναμο ετοποσίδης) τις ημέρες 1 έως 5 ή 100 έως 120 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1, 3



και 5 κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ενδείκνυνται για τη νόσο προς θεραπεία. Η δοσολογία πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να ληφθούν υπόψη οι μυελοκατασταλτικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων στον συνδυασμό ή οι επιδράσεις της προηγούμενης ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας, η οποία μπορεί να έχει μειώσει το απόθεμα μυελού των οστών.

Προφυλάξεις χορήγησης: Όπως και με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος του ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και των σχετιζόμενων ονομασιών. Ενδέχεται να επέλθουν δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τυχαία έκθεση στο ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Η χρήση γαντιών συνιστάται. Εάν το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες έρθουν σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πλύνετε αμέσως το δέρμα με σαπούνι και νερό και ξεπλύνετε τους βλεννογόνους με νερό.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την αποφυγή εξαγγελίωσης.

### **Ηλικιωμένοι**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας > 65 ετών), εκτός βάσει της νεφρικής λειτουργίας.

### **Παιδιατρική χρήση**

Το ΕΤΟΡΟΡΗΟΣ και οι σχετιζόμενες ονομασίες σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει χρησιμοποιηθεί μεταξύ 75 έως 150 mg/m<sup>2</sup>/d (ισοδύναμο ετοποσίδης) επί 2 έως 5 ημέρες σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Θα πρέπει να ανατρέχετε σε τρέχοντα εξειδικευμένα πρωτόκολλα και κατευθυντήριες γραμμές για την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

### **Νεφρική ανεπάρκεια**

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η ακόλουθη αρχική τροποποίηση της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τη μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης.

<b><u>Μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης</u></b>	<b><u>Δόση φωσφορικής ετοποσίδης</u></b>
>50 mL/min	100% της δόσης
15-50 mL/min	75% της δόσης

Οι επακόλουθες δόσεις θα πρέπει να βασίζονται στην ανοχή του ασθενούς και την κλινική επίδραση. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min και σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να εξετάζεται περαιτέρω μείωση της δόσης.