

Prilog III.

Informacije o lijeku

Napomena:

Ove informacije o lijeku ishod su arbitražnog postupka na koji se odnosi ova Odluka Komisije.

Nadležna tijela država članica mogu naknadno ažurirati informacije o lijeku, gdje je prikladno u suradnji s referentnom državom članicom, u skladu s postupcima navedenim u Poglavlju 4 Glave III Direktive 2001/83/EZ.

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA,
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ETOPOPHOS i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mg prašak za otopinu za infuziju
ETOPOPHOS i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 113,6 mg etopozidfosfata, što odgovara 100 mg etopozida.
Jedna bočica sadrži 1136 mg etopozidfosfata, što odgovara 1000 mg etopozida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

[Ispunjava država članica]

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak testisa

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za prvu liniju liječenja, za liječenje recidiva ili refraktornog raka testisa u odraslih.

Rak pluća malih stanica

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje raka pluća malih stanica u odraslih.

Hodgkinov limfom

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje Hodgkinovog limfoma u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Non-Hodgkinov limfom

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje non-Hodgkinovog limfoma u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Akutna mijeloična leukemija

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje akutne mijeloične leukemije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Gestacijska trofoblastična neoplazija

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je za prvu liniju i drugu liniju terapije u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeuticima za liječenje gestacijske trofoblastične neoplazije visokog rizika u odraslih.

Rak jajnika

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutcima za liječenje neepitelnog raka jajnika u odraslih.

ETOPOPHOS i pridružena imena indiciran je za liječenje rezistentnog na platinu/refraktornog epitelnog raka jajnika u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ETOPOPHOS i pridružena imena smije se započeti i provoditi samo pod nadzorom kvalificiranog liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičnih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Odrasla populacija

Preporučena doza ETOPOPHOSA i pridruženih imena je 50 do 100 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) od 1. do 5. dana ili 100 do 120 mg/m² primijenjeno 1., 3. i 5. dana svaka 3 do 4 tjedna, u kombinaciji s ostalim lijekovima odobrenima za liječenje te bolesti. Dozu treba modificirati kako bi se uzeli u obzir mijelosupresivni učinci drugih lijekova u kombinaciji ili učinci prethodne radioterapije ili kemoterapije (vidjeti dio 4.4), koji su mogli oštetiti rezervu koštane srži. Doze nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³ tijekom više od 5 dana. Osim toga, dozu treba prilagoditi kod pojave vrućice, infekcija ili ako je broj trombocita manji od 25 000 stanica/mm³, što nije uzrokovano bolešću. Daljnje doze treba prilagoditi u slučaju pojave toksičnosti 3. ili 4. stupnja ili ako su vrijednosti bubrežnog klirensa kreatinina manje od 50 ml/min. Kod sniženog klirensa kreatinina od 15 do 50 ml/min, preporučuje se smanjenje doze za 25 %.

Mjere opreza kod primjene: Kao i s drugim potencijalno toksičnim spojevima, potreban je oprez kod rukovanja i pripreme otopine ETOPOPHOSA i pridruženih imena. Mogu se pojaviti kožne reakcije povezane sa slučajnim izlaganjem ETOPOPHOSU i pridruženim imenima. Preporuča se nošenje rukavica. U slučaju kontakta ETOPOPHOSA i pridruženih imena s kožom ili sluznicom, odmah operite kožu sapunom i vodom i isperite sluznicu vodom (vidjeti dio 6.6).

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi od > 65 godina), osim na osnovi bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Hodgkinov limfom; Non-Hodgkinov limfom; akutna mijeloična leukemija

ETOPOPHOS i pridružena imena u pedijatrijskih se bolesnika primjenjuje u rasponu od 75 do 150 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) tijekom 2 do 5 dana u kombinaciji s drugim antineoplastičcima. Režim liječenja potrebno je odabrati sukladno lokalnom standardu liječenja.

Rak jajnika; rak pluća malih stanica; gestacijska trofoblastična neoplazija; rak testisa

Sigurnost i djelotvornost primjene ETOPOPHOSA i pridruženih imena u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, treba uzeti u obzir sljedeću modifikaciju početne doze na osnovi izmjerene klirensa kreatinina.

Izmjereni klirens kreatinina

Doza etopozidfosfata

>50 ml/min	100% doze
15-50 ml/min	75% doze

Kod bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 15 ml/min i koji su na dijalizi, vjerojatno će biti potrebno dodatno sniženje doze jer kod tih bolesnika dolazi do daljnjeg sniženja klirensa etopozida (vidjeti dio 4.4). Naknadno doziranje kod umjerenog i teškog oštećenja bubrega treba temeljiti na podnošljivosti i kliničkom učinku u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4). Budući da se etopozid i njegovi metaboliti ne mogu dijalizirati, može se primijeniti prije i nakon hemodijalize (vidjeti dio 4.9).

Način primjene

Etopozidfosfat primjenjuje se sporom intravenskom infuzijom (obično u trajanju od 30 do 60 minuta) (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice ili drugih živih cjepiva kontraindicirana je u imunosuprimiranih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima smije se započeti i provoditi samo pod nadzorom kvalificiranog liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičnih lijekova. U svim slučajevima kada se za kemoterapiju razmatra primjena ETOPOPHOSA i pridruženih imena, liječnik mora procijeniti potrebu i korist lijeka u odnosu na rizik od nuspojava. Većina tih nuspojava je reverzibilna ako se otkrije u ranoj fazi. Ako dođe do teških nuspojava, treba smanjiti dozu lijeka ili prekinuti primjenu te treba poduzeti odgovarajuće korektivne mjere u skladu s kliničkom procjenom liječnika. Ponovno uvođenje ETOPOPHOSA i pridruženih imena treba provoditi oprezno i uz odgovarajuće razmatranje dalje potrebe za lijekom te oprez zbog moguće ponovne pojave toksičnosti.

Mijelosupresija

Najznačajnija toksičnost povezana s terapijom ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima je supresija koštane srži koja ograničava dozu. Nakon primjene etopozidfosfata prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom. Bolesnike koji se liječe ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima mora se pažljivo i često kontrolirati i tijekom i nakon terapije zbog moguće mijelosupresije. Na početku terapije i prije svake sljedeće doze ETOPOPHOSA i pridruženih imena treba izmjeriti sljedeće hematološke parametre: broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalnu krvnu sliku. Ako je prije početka liječenja etopozidom primjenjivana radioterapija ili kemoterapija, treba omogućiti odgovarajući vremenski interval za oporavak koštane srži. ETOPOPHOSOM i pridružena imena ne smiju se primjenjivati bolesnicima čiji je broj neutrofila manji od 1500 stanica/mm³ ili je broj trombocita manji od 100 000 stanica/mm³, osim ako je to uzrokovano malignom bolešću. Doze koje se primjenjuju nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³ tijekom više od 5 dana ili je povezan s vrućicom ili infekcijom, ako broj trombocita padne na manje od 25 000 stanica/mm³ ili ako se razvije toksičnost 3. ili 4. stupnja ili ako je bubrežni klirens manji od 50 ml/min.

Može doći do teške mijelosupresije s posljedičnom infekcijom ili krvarenjem. Prije liječenja ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima, bakterijske infekcije treba dovesti pod kontrolu.

Sekundarna leukemija

Pojava akutne leukemije do koje može doći sa ili bez mijelodisplastičnog sindroma, opisana je kod bolesnika liječenih kemoterapijskim režimima koji sadrže etopozid. Nije poznat kumulativni rizik ni predisponirajući čimbenici povezani s razvojem sekundarne leukemije. Smatra se da ulogu mogu imati i raspored primjene i kumulativne doze etopozida, ali nije jasno definirano.

U nekim slučajevima sekundarne leukemije bolesnika koji su primali epipodofilotoksine primijećena je abnormalnost kromosoma 11q23. Ova abnormalnost također je primijećena u bolesnika kod kojih je došlo do razvoja sekundarne leukemije nakon liječenja kemoterapijskim režimima koji ne sadrže epipodofilotoksine i kod novonastale leukemije. Čini se da je druga karakteristika povezana sa sekundarnom leukemijom u bolesnika koji su primali epipodofilotoksine, kratko razdoblje latencije, s medijanom vremena do razvoja leukemije od približno 32 mjeseca.

Preosjetljivost

Liječnici moraju biti svjesni mogućnosti nastupa anafilaktičke reakcije na ETOPOPHOS i pridružena imena, čiji su znakovi zimica, vrućica, tahikardija, bronhospazam, dispneja i hipotenzija, koja može imati smrtni ishod. Liječenje je simptomatsko. Odmah treba prekinuti primjenu ETOPOPHOSA i pridruženih imena i nakon toga primijeniti presorne lijekove, kortikosteroide, antihistaminike ili ekspanzore volumena, prema odluci liječnika.

Hipotenzija

ETOPHOS i pridružena imena smije se davati samo sporom intravenskom infuzijom (obično u trajanju od 30 do 60 minuta), jer je hipotenzija prijavljena kao moguća nuspojava brze intravenske injekcije.

Reakcija na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije mogu se pojaviti za vrijeme primjene ETOPOPHOSA i pridruženih imena. S obzirom na mogućnost ekstrapozicije, preporuča se pomno praćenje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka.

Niska koncentracija albumina u serumu

Niska koncentracija albumina u serumu povezana je s većom izloženosti etopozidu. Zato bolesnici s niskom koncentracijom albumina u serumu mogu imati veći rizik od toksičnosti povezane s etopozidom.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnicima s umjerenim ($CrCl = 15$ do 50 ml/min) ili teškim ($CrCl < 15$ ml/min) oštećenjem bubrega koji su na dijalizi, etopozid treba davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2). Treba izmjeriti hematološke parametre i prilagoditi dozu u uzastopnim ciklusima na temelju hematološke toksičnosti i kliničkog učinka kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre redovito trebaju kontrolirati funkciju jetre zbog opasnosti od nakupljanja.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (ponekad sa smrtnim ishodom) zabilježen je nakon primjene etopozida s drugim kemoterapeutima. Potreban je poman nadzor bolesnika kako bi se otkrili rani znakovi sindroma lize tumora, pogotovo u bolesnika s faktorima rizika poput masivnih tumora osjetljivih na liječenje, i insuficijencijom bubrega. Također treba razmotriti odgovarajuće preventivne mjere u bolesnika s rizikom od ove terapijske komplikacije.

Mutageni potencijal

S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je učinkovita kontracepcija i muških i ženskih bolesnika tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnicima koji nakon završetka liječenja žele imati djecu preporučuje se genetičko savjetovanje. Budući da etopozid može smanjiti plodnost muškaraca, treba razmotriti pohranu sperme u svrhu kasnijeg očinstva (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku etopozidfosfata

Visoka doza ciklosporina koja uzrokuje koncentracije u plazmi iznad 2000 ng/ml, primijenjena s oralnim etopozidom, dovela je do 80%-tnog povećanja izloženosti etopozidu (AUC) s 38%-tnim smanjenjem ukupnog tjelesnog klirensa etopozida u usporedbi s monoterapijom etopozidom.

Istodobna primjena cisplatina povezana je sa sniženim ukupnim tjelesnim klirensom etopozida.

Istodobno liječenje fenitoinom povezano je s povećanim klirensom etopozida i smanjenom djelotvornošću, a liječenje drugim antiepilepticima koji induciraju enzime može biti povezano s povećanjem klirensa ETOPOPHOSA i pridruženih imena te smanjenom djelotvornošću.

Budući da etopozidfosfat prelazi *in vivo* u etopozid procesom fosforilacije, potreban je oprez kod primjene etopozidfosfata s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju aktivnost fosfataze, jer takva kombinacija može smanjiti djelotvornost etopozidfosfata.

Vezivanje na proteine plazme *in vitro* je 97 %. Fenilbutazon, natrijev salicilat i aspirin mogu istisnuti etopozid s proteina plazme.

Učinak etopozidfosfata na farmakokinetiku drugih lijekova

Istodobna primjena antiepileptičkih lijekova i ETOPOPHOSA i pridruženih imena može dovesti do smanjenja kontrole napadaja zbog farmakokinetičkih interakcija između tih lijekova.

Istodobna primjena varfarina i etopozida može rezultirati povišenim međunarodnim normaliziranim omjerom (INR). Preporuča se pažljivo praćenje INR-a.

Farmakodinamičke interakcije

Postoji povećan rizik od fatalne sistemske vakcinalne bolesti uslijed primjene cjepiva protiv žute groznice. Primjena živih cjepiva je kontraindicirana u imunosuprimiranih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Može se očekivati da će prethodna ili istodobna primjena drugih lijekova sa sličnim mijelosupresivnim djelovanjem kao etopozid imati aditivne ili sinergijske učinke (vidjeti dio 4.4). U pretkliničkim ispitivanjima zabilježena je križna rezistencija između antraciklina i etopozida.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere za izbjegavanje trudnoće tijekom terapije etopozidom. Pokazalo se da je etopozid teratogen u miševa i štakora (vidjeti dio 5.3). S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je učinkovita kontracepcija i kod muških i kod ženskih bolesnika tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji nakon završetka liječenja žele imati djecu preporučuje se genetičko savjetovanje.

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primjeni etopozidfosfata u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Etopozid općenito može imati štetne posljedice po fetus kad se daje trudnicama. ETOPOPHOS i pridružena imena ne smije se primjenjivati u trudnoći osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje etopozidom. Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja. Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primanja ovog lijeka, treba je informirati o mogućoj opasnosti za plod.

Dojenje

Etopozid se izlučuje u majčinom mlijeku kod ljudi. Postoji mogućnost ozbiljnih nuspojava ETOPOPHOSA i pridruženih imena kod dojenčadi. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Budući da etopozid može smanjiti plodnost kod muškaraca, potrebno je razmotriti pohranu sperme u svrhu kasnijeg oćinstva.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Etopozidfosfat može uzrokovati nuspojave koje utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, poput umora, somnolencije, mućnine, povraćanja, kortikalne sljepoće, reakcija preosjetljivosti s hipotenzijom. Bolesnicima koji imaju takve nuspojave treba savjetovati da izbjegavaju vožnju i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najznačajnija toksičnost povezana s terapijom ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima je supresija koštane srći koja ogranićava dozu. U klinićkim ispitivanjima u kojima se ETOPOPHOS i pridružena imena primjenjivao kao monoterapija u ukupnoj dozi od ≥ 450 mg/m², najćešće nuspojave bilo kojeg stupnja težine bile su leukopenija (91%), neutropenija (88%), anemija (72%) trombocitopenija (23%), astenija (39%), mućnina i/ili povraćanje (37%), alopecija (33%) i zimica i/ili vrućica (24%).

Tablićni sažetak nuspojava

U klinićkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su sljedeće nuspojave ETOPOPHOSA i pridruženih imena. Te nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih

sustava i učestalosti, koja se definira sljedećim kategorijama: *vrlo često* ($\geq 1/10$), *često* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *manje često* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *nepoznato* (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava (pojmovi po MedDRA-i)
<i>Infekcije i infestacije</i>	često	infekcija
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	često	akutna leukemija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	vrlo često	anemija, leukopenija, mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	često	anafilaktičke reakcije**
	nepoznato	angioedem, bronhospazam
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	nepoznato	sindrom lize tumora
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	omaglica
	manje često	periferna neuropatija
	rijetko	prolazna kortikalna sljepoća, neurotoksičnosti (<i>npr.</i> , somnolencija i umor), optički neuritis, napadaj***
<i>Srčani poremećaji</i>	često	aritmija, infarkt miokarda
<i>Krvožilni poremećaji</i>	često	hipertenzija, prolazna sistolička hipotenzija nakon brze intravenske primjene
	manje često	krvarenje
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	rijetko	intersticijski pneumonitis, plućna fibroza
	nepoznato	bronhospazam
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	vrlo često	bolovi u abdomenu, anoreksija, konstipacija, mučnina i povraćanje
	često	proljevanje, mukozitis (uključujući stomatitis i ezofagitis)
	rijetko	disgeuzija, disfagija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin, hepatotoksičnost

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	vrlo često	alopecija, pigmentacija
	često	pruritus, osip, urtikarija
	rijetko	odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. radiation recall), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	nepoznato	neplodnost
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	astenija, malaksalost
	često	ekstravazacija****, flebitis
	rijetko	pireksija
<p>*Prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom ** Anafilaktičke reakcije mogu biti smrtonosne *** Napadaj je povremeno povezan s alergijskim reakcijama. **** Komplikacije ekstravazacije prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključivale su lokalnu toksičnost za meko tkivo, oticanje, bol, celulitis i nekrozu, uključujući nekrozu kože.</p>		

Opis odabranih nuspojava

U sljedećim odlomcima, incidencija nuspojava prikazana kao srednji postotak, dobivena je iz ispitivanja u kojima se ETOPOPHOS i pridružena imena koristio kao monoterapija.

Hematološka toksičnost

Mijelosupresija (vidjeti dio 4.4) sa smrtnim ishodom prijavljena je nakon primjene etopozidfosfata. Mijelosupresija najčešće ograničava dozu. Potpuni oporavak koštane srži obično nastupa do 20. dana, a kumulativna toksičnost nije zabilježena. Najniže vrijednosti broja granulocita i trombocita javljaju se za 10 do 14 dana nakon primjene etopozidfosfata, ovisno o putu primjene i terapijskoj shemi. Najniže vrijednosti se ranije javljaju kod intravenske primjene u usporedbi s peroralnom primjenom. Leukopenija i teška leukopenija (manje od 1000 stanica/mm³) zabilježene su kod 91%, odnosno 17% bolesnika, za etopozidfosfat. Trombocitopenija i teška trombocitopenija (manje od 50 000 trombocita/mm³) zabilježene su kod 23%, odnosno 9% bolesnika, za etopozidfosfat. Prijave vrućice i infekcije također su bile vrlo česte u bolesnika s neutropenijom liječenih etopozidfosfatom. Prijavljeno je krvarenje.

Gastrointestinalna toksičnost

Glavne gastrointestinalne toksičnosti etopozidfosfata su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje obično se mogu kontrolirati terapijom antiemeticima.

Alopecija

Reverzibilna alopecija, ponekad uznapredovala do potpune ćelavosti, zabilježena je kod do 44% bolesnika liječenih etopozidfosfatom.

Hipotenzija

Prolazna hipotenzija nakon brze intravenske primjene prijavljena je u bolesnika liječenih etopozidfosfatom i nije bila povezana sa srčanom toksičnošću ni elektrokardiografskim promjenama. Hipotenzija obično reagira na prestanak davanja infuzije etopozidfosfata i/ili na drugu suportivnu

terapiju, prema potrebi. Kod ponovnog započinjanja infuzije, treba je davati manjom brzinom. Nije zabilježena odgođena pojava hipotenzije.

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima koja uključuju etopozidfosfat, prijavljene su epizode hipertenzije. Ako dođe do klinički značajne hipertenzije u bolesnika koji primaju etopozidfosfat, treba započeti odgovarajuću suportivnu terapiju.

Preosjetljivost

Prijavljena je pojava anafilaktičkih reakcija tijekom ili neposredno nakon intravenske primjene etopozidfosfata. Nije pouzdano utvrđena uloga koju u razvoju anafilaktičke reakcije igra koncentracija ili brzina davanja infuzije. Krvni tlak obično se normalizira u roku od nekoliko sati nakon prekida davanja infuzije. Anafilaktičke reakcije mogu se pojaviti kod prve doze etopozidfosfata.

Anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4), koje se manifestiraju zimicom, tahikardijom, bronhospazmom, dispnejom, dijaferezom, pireksijom, pruritusom, hipertenzijom ili hipotenzijom, sinkopom, mučninom i povraćanjem prijavljene su u 3% (7 od 245 bolesnika liječenih ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima u 7 kliničkih ispitivanja) bolesnika liječenih ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima. Navale crvenila lica prijavljene su u 2% bolesnika, a osip na koži u 3%. Te reakcije obično su brzo reagirale na prekid davanja infuzije i primjenu presornih lijekova, kortikosteroida, antihistaminika ili ekspandera volumena, prema potrebi.

Akutne smrtonosne reakcije povezane s bronhospazmom, također su prijavljene s etopozidfosfatom. Također je prijavljena apneja sa spontanom povratom disanja nakon prekida davanja infuzije.

Metaboličke komplikacije

Sindrom lize tumora (ponekad sa smrtnim ishodom) zabilježen je nakon primjene etopozidfosfata s drugim kemoterapeutima (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Očekuje se sličan sigurnosni profil kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstveni radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Ukupne doze od 2,4 g/m² do 3,5 g/m² primijenjene intravenski tijekom tri dana uzrokovale su teški mukozitis i mijelotoksičnost. U bolesnika koji su primali intravenske doze etopozida doze veće od preporučenih, prijavljene su metabolička acidoza i slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti. Slične toksičnosti mogu se očekivati s peroralnom formulacijom. Nema raspoloživog specifičnog protulijeka. Liječenje stoga treba biti simptomatsko i suportivno, a bolesnike se mora pažljivo nadzirati. Etopozid i njegovi metaboliti ne mogu se dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Citostatici, biljni alkaloidi i drugi prirodni pripravci, derivati podofilotoksina, ATK oznaka: L01CB01

Mehanizam djelovanja

Etopozidfosfat metabolizira se *in vivo* u djelatnu tvar etopozid procesom defosforilacije. Smatra se da etopozidfosfat ima isti mehanizam djelovanja kao etopozid.

Čini se da se glavni učinak etopozida odvija u kasnoj S i ranoj G₂ fazi staničnog ciklusa u stanicama sisavaca. Zabilježena su dva odgovora ovisna o dozi: U visokim koncentracijama (10 µg/ml ili više), dolazi do lize stanica koje ulaze u mitozu; u niskim koncentracijama (0,3 do 10 µg/ml), stanicama je zapriječen ulazak u profazu. Nema utjecaja na mikrotubularne strukture. Čini se da je glavni makromolekularni učinak etopozida taj što izaziva pucanja dvostruke uzvojnice DNK interakcijom s DNK topoizomerazom II ili stvaranjem slobodnih radikala. Pokazalo se da etopozid izaziva zastoj diobe pilećih fibroblasta u metafazi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bilo nakon intravenske infuzije ili peroralne primjene kapsule, vrijednosti C_{max} i AUC pokazuju značajnu varijabilnost unutar pojedinog bolesnika i među različitim bolesnicima.

Distribucija

Srednji volumeni distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kreću se u rasponu od 18 do 29 litara. Etopozid slabo prodire u CSF. *In vitro*, etopozid je velikim dijelom vezan za proteine ljudske plazme (97%).

Omjer vezanja etopozida izravno korelira s razinom albumina u serumu u bolesnika s rakom i zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.4). Nevezana frakcija etopozida značajno korelira s bilirubinom kod bolesnika s rakom.

Biotransformacija

Metabolit hidroksi kiseline [4'-dimetil-epipodofilna kiselina-9-(4,6-0-etiliden-β-D-glukopiranozid)], nastao otvaranjem laktonskog prstena, nađen je u urinu odraslih i djece. Također je prisutan u ljudskoj plazmi, vjerojatno kao trans izomer. Glukuronid i/ili sulfatni konjugati etopozida se također izlučuju u ljudskom urinu. Nadalje, O-demetilacija dimetoksifenolnog prstena događa se posredstvom CYP450 3A4 izoenzima da se stvori odgovarajući katehol.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene, dispozicija etopozida najbolje je opisana kao proces koji se odvija u dvije faze, s poluvijekom distribucije od oko 1,5 sata i terminalnim poluvijekom eliminacije u rasponu od 4 do 11 sati. Vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa kreću se u rasponu od 33 do 48 ml/min ili od 16 do 36 ml/min/m² te, kao i terminalni poluvijek eliminacije, ne ovise o dozi u rasponu od 100 do 600 mg/m². Nakon intravenske primjene ¹⁴C-etopozida (100 do 124 mg/m²), prosječna pronađena radioaktivnost u mokraći iznosila je 56% (45% doze se izlučilo u obliku etopozida) i pronađena radioaktivnost u stolici iznosila je 44% primijenjene doze nakon 120 sati.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa i terminalnog poluvijeka eliminacije ne ovise o dozi u rasponu od 100 do 600 mg/m². U tom rasponu doza, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi/vrijeme (AUC) i vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) povećavaju se linearno s dozom.

Oštećenje bubrega

Pokazalo se da bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega koji primaju etopozid imaju smanjeni ukupni tjelesni klirens, povećani AUC i veći volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U odraslih onkoloških bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, ukupni tjelesni klirens etopozida nije smanjen.

Starija populacija

Iako su zabilježene manje razlike farmakokinetičkih parametara kod bolesnika ≤ 65 godina i >65 godina, ne smatraju se klinički značajnima.

Pedijatrijska populacija

U djece se otprilike 55% doze izluči mokraćom u obliku etopozida u 24 sata. Srednji bubrežni klirens etopozida je 7 do 10 ml/min/m² ili oko 35% ukupnog tjelesnog klirensa u rasponu doze od 80 do 600 mg/m². Etopozid se, stoga, eliminira kako putem bubrega, tako i nebubrežnim procesima, tj. metabolizmom i izlučivanjem putem žuči. Nije poznato kako bolest bubrega utječe na klirens etopozida iz plazme u djece. U djece su povišene razine ALT-a povezane sa smanjenim ukupnim tjelesnim klirensom etopozida. Prethodna primjena cisplatina također može izazvati smanjeni ukupni tjelesni klirens etopozida u djece.

Obrnuti odnos između razina albumina u plazmi i bubrežnog klirensa etopozida utvrđen je kod djece.

Spol

Iako su zabilježene manje razlike farmakokinetičkih parametara među spolovima, ne smatraju se klinički značajnima.

Interakcije s drugim lijekovima

U ispitivanju učinaka drugih terapijskih sredstava na *in vitro* vezivanje ¹⁴C etopozida za proteine u ljudskom serumu, samo su fenilbutazon, natrijev salicilat i aspirin istisnuli etopozid vezan za proteine pri koncentracijama koje se općenito postižu *in vivo* (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kronična toksičnost

Kod štakora i miševa zapažena je anemija, leukopenija i trombocitopenija, dok su psi imali blago reverzibilno propadanje jetrene i bubrežne funkcije. Višekratnik doze (na osnovu doza u mg/m²) za te nalaze pri razini bez opaženog štetnog učinka u pretkliničkim ispitivanjima iznosio je \geq približno 0,05 puta u usporedbi s najvišom kliničkom dozom. Povijesno gledano, pretkliničke vrste bile su osjetljivije na citotoksična sredstva u usporedbi s ljudima. Atrofija testisa, zastoj spermatogeneze i usporen rast prijavljeni su kod štakora i miševa.

Mutagenost

Etopozid je mutagen u stanicama sisavaca.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama etopozid je bio povezan s embriotoksičnošću i teratogenošću povezanim s dozom.

Kancerogeni potencijal

S obzirom na mehanizam djelovanja, etopozidfosfat treba smatrati potencijalno kancerogenim za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev citrat
Dekstran 40

[Ispunjava država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

[Ispunjava država članica]

6.3 Rok valjanosti

[Ispunjava država članica]

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

[Ispunjava država članica]

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

[Ispunjava država članica]

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je slijediti procedure za pravilno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova.

Oprez je nužan kod svakog rukovanja citostatičkim lijekovima. Uvijek poduzmite mjere za sprječavanje izloženosti. Kao i s drugim potencijalno toksičnim spojevima, potrebno je postupati s oprezom kod rukovanja i pripreme otopine ETOPOPHOSA i pridruženih imena. Mogu se pojaviti kožne reakcije povezane sa slučajnim izlaganjem ETOPOPHOSU i pridruženim imenima. Preporuča se nošenje rukavica. U slučaju kontakta etopozidfosfata s kožom ili sluznicama, odmah operite kožu sapunom i vodom i isperite sluznicu vodom.

ETOPOPHOS i pridružena imena moraju se pripremati u aseptičkim uvjetima.

Priprema lijeka ETOPOPHOS i pridružena imena 100 mg prašak za otopinu za infuziju

Prije primjene, sadržaj svake bočice mora se rekonstituirati s 5 ml ili 10 ml:

- vode za injekcije ili,
- 5%-tne otopine glukoze ili,

- 0,9%-tne otopine natrijevog klorida.

To će dati zalihu rekonstituirane otopine koja sadrži 20 mg/ml ili 10 mg/ml etopozida.

Otopina se nakon rekonstitucije može primijeniti bez dodatnog razrjeđivanja ili se može dodatno razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, kako bi se postigle koncentracije od najmanje 0,1 mg/ml etopozida.

Lijekovi koji se primjenjuju parenteralnim putem, prije primjene moraju se vizualno provjeriti zbog prisutnosti čestica ili promjene boje. Ukoliko se uoči promjena boje ili prisutnost čestica, rekonstituirana otopina mora se baciti.

ETOPOPHOS i pridružena imena namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema lijeka ETOPOPHOS i pridružena imena 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

ETOPOPHOS i pridružena imena 1000 mg namijenjen je za rukovanje od strane farmaceutskog osoblja u središnjim bolničkim jedinicama za pripremu citostatika. Svi koraci pripreme moraju se provoditi u uvjetima laminarnog protoka zraka. Otopine treba pripremati u aseptičkim uvjetima. Čep bočice smije se probušiti samo jednom, a za izvlačenje otopine treba koristiti sterilni komplet za transfuziju ili neki drugi pomoćni uređaj. Ako se koriste šiljasti nastavci, treba ih opremiti filtrima za čestice ili treba poduzeti druge mjere (*npr.* upotrijebiti ugrađene filtre) kako bi se osigurala primjena isključivo onih otopina koje ne sadrže čestice.

Sadržaj svake bočice injekcije ETOPOPHOSA i pridruženih imena 1000 mg mora se otopiti u 100 ml:

- vode za injekcije ili,
- 5%-tne otopine glukoze ili,
- 0,9%-tne otopine natrijevog klorida.

To će dati zalihu rekonstituirane otopine koja sadrži 10 mg/ml etopozida.

Dobivena rekonstituirana otopina se može primijeniti bez dodatnog razrjeđivanja ili se može dodatno razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, do konačne koncentracije od 0,1 mg/ml etopozida.

Rekonstituiranu otopinu treba izvlačiti u aseptičkim uvjetima, u skladu s liječničkim receptom i premjestiti u infuzijske boce i/ili štrcaljke za pojedine bolesnike. Za izvlačenje je nužno osigurati točno mjerenje. Rekonstituirana otopina treba se upotrijebiti što je prije moguće (vidjeti dio 6.3).

Lijekovi koji se primjenjuju parenteralnim putem, prije primjene moraju se vizualno provjeriti zbog prisutnosti čestica ili promjene boje. Ukoliko se uoči promjena boje ili prisutnost čestica, rekonstituirana otopina mora se baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]>

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

[Ispunjava država članica]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

<Datum prvog odobrenja: <{DD mjesec GGGG}>

<Datum zadnje obnove: <{DD mjesec GGGG}>

[Ispunjava država članica]

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

<{DD/MM/GGGG}>

<{DD mjesec GGGG}>

[Ispunjava država članica]

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici [naziv poveznice MS Agencije].

OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST OZNAČIVANJA KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

ETOPOPHOS i pridružena imena 100 mg prašak za otopinu za infuziju
ETOPOPHOS i pridružena imena 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

etopozid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg etopozida (u obliku etopozidfosfata)
Jedna bočica sadrži 1000 mg etopozida (u obliku etopozidfosfata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat
Dekstran 40

[Ispunjava država članica]

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

[Ispunjava država članica]

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO

Citotoksično. Rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

[Ispunjava država članica]

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Ispunjava država članica]

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

[Ispunjava država članica]

15. UPUTE ZA UPORABU

[Ispunjava država članica]

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

[Ispunjava država članica]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici (100 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ETOPOPHOS i pridružena imena 100 mg prašak za otopinu za infuziju

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

etopozid

2. NAČIN PRIMJENE

Primjena u venu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

[Ispunjava država članica]

6. DRUGO

Samo za jednokratnu primjenu.
Citotoksično. Rukovati s oprezom.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici (1000 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ETOPOPHOS i pridružena imena 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

etopozid (u obliku etopozidfosfata)

2. NAČIN PRIMJENE

Primjena u venu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

[Ispunjava država članica]

6. OSTALO

Citotoksično. Rukovati s oprezom.

UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ETOPOPHOS i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mg prašak za otopinu za infuziju
ETOPOPHOS i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

etopozidfosfat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj lijek propisan je samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima..
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnikom ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ETOPOPHOS i pridružena imena i za što se koristi.
2. Što morate znati prije nego počnete primati ETOPOPHOS i pridružena imena
3. Kako ćete primati ETOPOPHOS i pridružena imena
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ETOPOPHOS i pridružena imena
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ETOPOPHOS i pridružena imena i za što se koristi

Naziv ovog lijeka je ETOPOPHOS i pridružena imena. Jedna bočica sadrži etopozidfosfat koji odgovara etopozidu od 100 mg ili 1000 mg kao djelatnoj tvari.

Etopozid spada u skupinu lijekova pod nazivom citostatici koji se koriste u liječenju raka.

ETOPOPHOS i pridružena imena koristi se u liječenju određenih vrsta raka u odraslih:

- rak testisa
- rak pluća malih stanica
- rak krvi (akutna mijeloična leukemija)
- tumor limfnog sustava (Hodgkinov limfom, non-Hodgkinov limfom)
- vrste raka reproduktivnog sustava (gestacijska trofoblastična neoplazija i rak jajnika)

ETOPOPHOS i pridružena imena koristi se u liječenju određenih vrsta raka u djece:

- rak krvi (akutna mijeloična leukemija)
- tumor limfnog sustava (Hodgkinov limfom, non-Hodgkinov limfom)

O pravom razlogu zašto Vam je propisan ETOPOPHOS i pridružena imena, najbolje se obratiti svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati ETOPOPHOS i pridružena imena

Nemojte primati ETOPOPHOS i pridružena imena

- ako ste alergični na etopozid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste nedavno cijepljeni živim cjepivom, uključujući i cjepivo protiv žute groznice.

- ako dojite ili planirate dobiti

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku koji će Vas savjetovati.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ETOPOPHOS i pridružena imena

- ako imate bilo kakve **infekcije**.
- ako ste nedavno primali **radioterapiju ili kemoterapiju**.
- ako u krvi imate nisku razinu proteina pod nazivom **albumin**.
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima.

Učinkovito liječenje protiv raka može brzo uništiti veliki broj stanica raka. To vrlo rijetko može uzrokovati otpuštanje štetnih količina tvari iz tih stanica raka u krvotok. Ako dođe do toga, to može uzrokovati probleme s jetrom, bubrezima, srcem ili krvlju, i ako se ne liječi može završiti smrću.

Kako bi se to spriječilo, Vaš liječnik će trebati obavljati redovite krvne pretrage za praćenje razine tih tvari tijekom liječenja ovim lijekom.

Ovaj lijek može uzrokovati sniženje razine nekih krvnih stanica, što može dovesti do infekcija ili do toga da se Vaša krv ne zgrušava kako bi trebala ako se porežete. Krvne pretrage će se obaviti na početku liječenja i prije svake doze koju uzmete, kako bi se osiguralo da se ovo ne dogodi.

Ako imate smanjenu funkciju jetre ili bubrega, Vaš liječnik također može zatražiti da redovito obavljate krvne pretrage za praćenje tih razina.

Drugi lijekovi i ETOPOPHOS i pridružena imena

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To je posebno važno

- ako uzimate lijek pod nazivom ciklosporin (lijek koji smanjuje aktivnost imunološkog sustava).
- ako se liječite cisplatinom (lijekom koji se primjenjuje u liječenju raka).
- ako uzimate fenitoin ili druge lijekove za liječenje epilepsije.
- ako uzimate varfarin (lijek koji se koristi za sprječavanje zgrušavanja krvi).
- ako ste nedavno primili bilo kakva živa cjepiva.
- ako uzimate fenilbutazon, natrijev salicilat ili aspirin.
- ako uzimate antracikline (skupinu lijekova koji se koriste u liječenju raka).
- ako uzimate bilo kakve lijekove sličnog mehanizma djelovanja kao ETOPOPHOS i pridružena imena.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

ETOPOPHOS i pridružena imena ne smiju se koristiti tijekom trudnoće osim ako to jasno ne odredi Vaš liječnik.

Tijekom uzimanja ETOPOPHOSA i pridruženih imena, ne smijete dobiti.

I muški i ženski bolesnici u reproduktivnoj dobi trebaju uzimati učinkovitu kontracepciju (*npr.* barijerna metoda ili kondomi) tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon kraja liječenja ETHOPOSOM i pridruženim imenima.

Muškim bolesnicima liječenima ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima, savjetuje se da ne začnu dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon liječenja. Osim toga, muškarcima se preporučuje da se savjetuju oko pohrane sperme prije početka liječenja.

I muški i ženski bolesnici koji razmišljaju o tome da imaju dijete nakon liječenja ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima, o tome se trebaju savjetovati sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako se osjećate umorno, mučno Vam je, osjećate omaglicu ili ošamućenost, ne biste smjeli upravljati vozilima i strojevima prije nego o tome ne razgovarate sa svojim liječnikom.

ETOPHOS i pridružena imena sadrži

Ispunjava država članica

3. Kako ćete primati ETOPOPHOS i pridružena imena

ETOPOPHOS i pridružena imena davat će Vam liječnik ili medicinska sestra. Primat ćete ga polaganom infuzijom u venu. To može potrajati 30 do 60 minuta.

Doza koju ćete primati bit će određena baš Vama, a izračunat će je liječnik. Uobičajena doza, temeljena na etopozidu, je 50 do 100 mg/m² površine tijela na dan primijenjena tijekom 5 uzastopnih dana ili 100 do 120 mg/m² površine tijela na dan primijenjena 1., 3. i 5. dana. Ovakav ciklus liječenja tada se može ponoviti ovisno o nalazima krvnih pretraga, no to se neće dogoditi najmanje 21 dan nakon prvog ciklusa liječenja.

Za djecu liječenu od raka krvi ili limfnog sustava, koristi se doza od 75 do 150 mg/m² površine tijela dnevno tijekom 2 do 5 dana.

Liječnik ponekad može propisati drukčiju dozu, pogotovo ako primete ili ste primali druge terapije za rak od kojeg bolujete ili imate probleme s bubrezima.

Ako ste primili više lijeka ETOPOPHOS i pridružena imena nego što ste trebali

Malo je vjerojatno predoziranje ETOPOPHOSOM i pridruženim imenima jer će Vam lijek davati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, ako dođe do toga, Vaš liječnik će liječiti sve nastale simptome.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma: oticanje jezika ili grla, problemi s disanjem, ubrzano kucanje srca, crvenilo kože ili osip. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije.

Teško oštećenje **jetre, bubrega ili srca** uzrokovano stanjem pod nazivom sindrom lize tumora, nastalog pod utjecajem štetnih količina tvari iz stanica raka koje uđu u krvotok, ponekad je opaženo kada se ETOPOPHOS i pridružena imena uzima zajedno s drugim lijekovima za liječenje raka.

Moguće nuspojave kod primjene ETOPOPHOSA i pridruženih imena su;

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- poremećaji krvi (zato ćete između ciklusa liječenja obavljati krvne pretrage)
- privremeni gubitak kose
- mučnina i povraćanje
- bolovi u truhu
- gubitak apetita
- promjene boje kože (pigmentacija)
- zatvor
- osjećaj slabosti (astenija)
- opća slabost (malaksalost)
- oštećenje jetre (hepatotoksičnost)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- povišeni bilirubin

Česte nuspojave (mogu se javiti kod između 1 na 10 i 1 na 100 osoba)

- akutna leukemija
- nepravilan srčani ritam (aritmija) ili srčani udar (infarkt miokarda)
- omaglica
- proljev
- reakcije na mjestu infuzije
- teške alergijske reakcije
- visok krvni tlak
- nizak krvni tlak
- bolne usne, rancie u ustima ili grlu
- problemi s kožom poput svrbeža ili osipa
- upala vene
- infekcija

Manje česte pojave (mogu se javiti kod između 1 na 100 i 1 na 1000 osoba)

- trnci ili utrnulost šaka i stopala
- krvarenje

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod između 1 na 1000 i 1 na 10 000 osoba)

- vraćanje kiseline iz želuca
- navale crvenila
- otežano gutanje
- promjena okusa
- teške alergijske reakcije
- konvulzije (napadaji)
- vrućica
- pospanost ili umor
- problemi s disanjem
- privremena sljepoća
- ozbiljne reakcije na koži i/ili sluznicama koje mogu uključiti bolne mjehure i vrućicu, uključujući opsežno ljuštenje kože (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza)
- osip sličan opeklinama koji se može pojaviti na koži koja je prethodno bila izložena zračenju i može biti težak (upalna reakcija ozračenog područja)

Nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- sindrom lize tumora (komplikacije uzrokovane tvarima koje se otpuštaju iz liječenih stanica raka i ulaze u krvotok)
- oticanje lica i jezika
- neplodnost
- otežano disanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ETOPOPHOS i pridružena imena

Ispunjava država članica

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici nakon oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ETOPOPHOS i pridružena imena sadrži

- Djelatna tvar je etopozidfosfat. Jedna bočica sadrži etopozidfosfat koji odgovara etopozidu od 100 mg ili 1000 mg.
- Ostali sastojci su natrijev citrat i dekstran 40.

Ispunjava država članica

Kako ETOPOPHOS i pridružena imena izgleda i sadržaj pakiranja

ETOPOPHOS i pridružena imena je bijeli do gotovo bijeli suhi prašak. Pakiran je u staklenu bočicu s čepom od butilne gume i aluminijskim zatvaračem.

Ispunjava država članica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italija
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ispunjava država članica

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema intravenske otopine

Potrebno je slijediti procedure za pravilno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova.

ETOPOPHOS i pridružena imena moraju se pripremati u aseptičkim uvjetima.

Prije primjene, sadržaj svake bočice mora se rekonstituirati s 5 ml ili 10 ml:

- vode za injekcije ili,
- 5%-tne otopine glukoze ili,
- 0,9%-tne otopine natrijevog klorida.

To će dati zalihu rekonstituirane otopine koja sadrži 20 mg/ml ili 10 mg/ml etopozida.

Otopina se nakon rekonstitucije može primijeniti bez dodatnog razrjeđivanja ili se može dodatno razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, kako bi se postigle koncentracije od najmanje 0,1 mg/ml etopozida.

Smiju se koristiti samo bistre otopine. Zamućene otopine i otopine koje su promijenile boju moraju se baciti.

ETOPOPHOS i pridružena imena namijenjeni su samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema lijeka ETOPOPHOS i pridružena imena 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

ETOPOPHOS i pridružena imena 1000 mg namijenjen je za rukovanje od strane farmaceutskog osoblja u središnjim bolničkim jedinicama za pripremu citostatika. Svi koraci pripreme moraju se provoditi u uvjetima laminarnog protoka zraka. Otopine treba pripremati u aseptičkim uvjetima. Čep bočice smije se probušiti samo jednom, a za izvlačenje otopine treba koristiti sterilni komplet za transfuziju ili neki drugi pomoćni uređaj. Ako se koriste šiljasti nastavci, treba ih opremiti filtrima za čestice ili treba poduzeti druge mjere (*npr.* upotrijebiti ugrađene filtre) kako bi se osigurala primjena isključivo onih otopina koje ne sadrže čestice.

Sadržaj svake bočice injekcije ETOPOPHOSA i pridruženih imena 1000 mg mora se otopiti u 100 ml:

- vode za injekcije ili,
- 5%-tne otopine glukoze ili,
- 0,9%-tne otopine natrijevog klorida.

To će dati zalihu rekonstituirane otopine koja sadrži 10 mg/ml etopozida.

Dobivena rekonstituirana otopina se može primijeniti bez dodatnog razrjeđivanja ili se može dodatno razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, do konačne koncentracije od 0,1 mg/ml etopozida.

Rekonstituiranu otopinu treba izvlačiti u aseptičkim uvjetima, u skladu s liječničkim receptom i premjestiti u infuzijske boce i/ili štrcaljke za pojedine bolesnike. Za izvlačenje je nužno osigurati točno mjerenje. Rekonstituirana otopina treba se upotrijebiti što je prije moguće.

ETOPOPHOS i pridružena imena ne smiju se fizički miješati ni s jednim drugim lijekom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjena i doziranje

ETOPOPHOS i pridružena imena primjenjuje se sporom intravenskom infuzijom (obično u trajanju od 30 do 60 minuta) budući da je hipotenzija prijavljena kao moguća nuspojava brze intravenske injekcije. ETOPOPHOS i pridružena imena NE SMIJE SE DAVATI BRZOM INTRAVENSKOM INJEKCIJOM.

Preporučena doza ETOPOPHOSA i pridruženih imena je 50 do 100 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) od 1. do 5. dana ili 100 do 120 mg/m² primijenjeno 1., 3. i 5. dana svaka 3 do 4 tjedna, u kombinaciji s drugim lijekovima odobrenima za liječenje te bolesti. Dozu treba modificirati kako bi se uzeli u obzir mijelosupresivni učinci drugih lijekova u kombinaciji ili učinci prethodne radioterapije ili kemoterapije koji su mogli oštetiti rezervu koštane srži.

Mjere opreza kod primjene: Kao i s drugim potencijalno toksičnim spojevima, potreban je oprez kod rukovanja i pripreme otopine ETOPOPHOSA i pridruženih imena. Mogu se pojaviti kožne reakcije povezane sa slučajnim izlaganjem ETOPOPHOSU i pridruženim imenima. Preporuča se nošenje rukavica. U slučaju kontakta ETOPOPHOSA i pridruženih imena s kožom ili sluznicom, odmah operite kožu sapunom i vodom i isperite sluznicu vodom.

Potreban je oprez da se izbjegne ekstravazacija.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi od > 65 godina), osim na osnovi bubrežne funkcije.

Pedijatrijska primjena

ETOPHOS i pridružena imena u pedijatrijskih se bolesnika primjenjuje u rasponu od 75 do 150 mg/m²/dan (ekvivalent etopozida) tijekom 2 do 5 dana u kombinaciji s drugim antineoplastcima. Režim liječenja potrebno je odabrati sukladno lokalnom standardu liječenja.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, treba uzeti u obzir sljedeću modifikaciju početne doze na osnovi izmjerenog klirensa kreatinina.

Izmjereni klirens kreatinina

>50 ml/min

15-50 ml/min

Doza etopozidfosfata

100% doze

75% doze

Daljnje doze treba temeljiti na podnošljivosti i kliničkom učinku u pojedinog bolesnika. U bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 15 ml/min i koji su na dijalizi, treba razmotriti daljnje smanjenje doze.