

III priedas

Preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis

Pastaba:

Ši vaistinio preparato informacija buvo parengta po kreipimosi procedūros, su kuria susijęs šis Komisijos sprendimas.

Valstybių narių kompetentingos institucijos, bendradarbiaudamos su referencine valstybe nare, vėliau gali atitinkamai atnaujinti vaistinio preparato informaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB III dalies 4 skyriuje išdėstytas procedūras.

**PREPARATO CHARAKTERISTIŲ SANTRAUKA
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai (žr. 1 priedą) 100 mg milteliai infuziniam tirpalui
ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai (žr. 1 priedą) 1 000 mg milteliai infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 113,6 mg etopozido fosfato, atitinkančio 100 mg etopozido.
Kiekviename flakone yra 1 136 mg etopozido fosfato, atitinkančio 1 000 mg etopozido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

[įrašyti nacionalinius duomenis]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sėklidžių vėžys

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> derinyje su kitais patvirtintais chemoterapiniais preparatais skirtas pirmaeiliam suaugusiųjų recidyvavusio arba į gydymą nereaguojančio sėklidžių vėžio gydymui.

Smulkialąstelinė plaučių karcinoma

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> derinyje su kitais patvirtintais chemoterapiniais preparatais skirtas suaugusiųjų smulkialąstelinės plaučių karcinomos gydymui.

Hodžkino limfoma

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> derinyje su kitais patvirtintais chemoterapiniais preparatais skirtas suaugusiųjų ir vaikų Hodžkino (*Hodgkin*) limfomos gydymui.

Ne Hodžkino limfoma

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> derinyje su kitais patvirtintais chemoterapiniais preparatais skirtas suaugusiųjų ir vaikų ne Hodžkino (*non-Hodgkin*) limfomos gydymui.

Ūminė mieloidinė leukemija

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> derinyje su kitais patvirtintais chemoterapiniais preparatais skirtas suaugusiųjų ir vaikų ūminės mieloidinės leukemijos gydymui.

Gestacinė trofoblastinė neoplazija

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> derinyje su kitais patvirtintais chemoterapiniais preparatais skirtas pirmaeiliam ir antraeiliam suaugusiųjų didelės rizikos gestacinės trofoblastinės neoplazijos gydymui.

Kiaušidžių vėžys

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> derinyje su kitais patvirtintais chemoterapiniais preparatais skirtas suaugusiųjų neepitelinio kiaušidžių vėžio gydymui.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> skirtas suaugusiųjų platinai atsparaus ir (arba) į gydymą nereaguojančio epitelinio kiaušidžių vėžio gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> galima skirti ir stebėti gydymą tik kvalifikuoto gydytojo, turinčio patirties gydant priešnavikiniais vaistinėmis preparatais, priežiūroje (žr. 4.4 skyrių).

Suaugusiųjų populiacija

Rekomenduojama ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> dozė suaugusiems pacientams yra 50-100 mg/m² per parą (pagal etopozidą) nuo 1-os iki 5-os dienos arba 100-120 mg/m² 1-ą, 3-ą ir 5-ą dienas kas 3-4 savaites derinyje su kitais vaistais, vartojamais gydomai ligai. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į kaulų čiulpus slopinantį poveikį, atsiradusį dėl kitų derinyje vartojamų vaistų arba dėl anksčiau taikytos spindulinės terapijos ar chemoterapijos poveikio (žr. 4.4 skyrių), dėl kurių galėjo būti pažeistas kaulų čiulpų rezervas. Po pradinės dozės vartojamos tolimesnės dozės turi būti koreguojamos, jeigu neutrofilų kiekis yra mažesnis kaip 500 ląstelių/mm³ ilgiau negu 5 dienas. Be to, dozę reikia koreguoti, jeigu pasireiškia karščiavimas, infekcijos arba trombocitų kiekis tampa mažesnis kaip 25 000 ląstelių/mm³, kurio nesukelia liga. Tolimesnes dozes reikia koreguoti, jeigu pasireiškia 3-o arba 4-o laipsnio toksiškumas arba jeigu inkstų klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min. Kreatinino klirensui esant nuo 15 iki 50 ml/min, rekomenduojama dozę sumažinti 25%.

Skyrimo atsargumo priemonės. Kaip ir kitų galimai toksiškų darinių atveju, reikia imtis atsargumo priemonių tvarkant bei ruošiant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> tirpalą. Atsitiktinio kontakto su ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> metu gali pasireikšti odos reakcijos. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jei ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> tirpalo patenka ant odos ar gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti odą muilu ir vandeniu bei praskalauti gleivinę vandeniu (žr. 6.6 skyrių).

Senyvų pacientų populiacija

Senyviems (vyresniems kaip 65 m.) pacientams dozės koreguoti nereikia, nebent tai reikėtų daryti atsižvelgus į inkstų funkciją (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Hodžkino limfoma; ne Hodžkino limfoma; ūminė mieloidinė leukemija

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> vaikams skiriamas 75-150 mg/m² per parą (pagal etopozidą) nuo 2 iki 5 dienų derinyje su kitais priešnavikiniais preparatais. Siekiant paskirti tinkamą gydymo schemą, reikia atsižvelgti į vietines gydymo gaires.

Kiaušidžių vėžys; smulkialąstelinė plaučių karcinoma; gestacinė trofoblastinė neoplazija; sėklidžių vėžys

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams nenustatyti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia apsvarstyti pradinės dozės koregavimą, remiantis išmatuotu kreatinino klirensu.

Išmatuotas kreatinino klirensas

daugiau kaip 50 ml/min
15-50 ml/min

Etopozido fosfato dozė

100% dozės
75% dozės

Pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 15 ml/min ir dializuojamiems, gali reikėti ir toliau mažinti dozę, kadangi tokiems pacientams etopozido klirensas ir toliau mažėja (žr. 4.4 skyrių). Tolesnis dozavimas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, turi remtis pacientų toleravimu ir klinikiniu poveikiu (žr. 4.4 skyrių). Kadangi etopozidas ir jo metabolitai nedializuojami, jis gali būti skiriamas iki hemodializės ir po jos (žr. 4.9 skyrių).

Vartojimo metodas

Etopozido fosfatas yra vartojamas lėtai infuzuojant į veną (paprastai per 30-60 minučių) (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Negalima kartu vartoti geltonosios karštligės ar kitų gyvųjų vakcinų pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta (žr. 4.5 skyrių).

Žindymas (žr. 4.6 skyrių)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai > galima skirti ir stebėti tik kvalifikuoto gydytojo, turinčio patirties skiriant priešnavikinius vaistinius preparatus, priežiūroje. Visais atvejais, kai ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> skiriamas chemoterapijai, gydytojas turi įvertinti vaisto poreikį ir naudą bei nepageidaujamų reakcijų riziką. Dauguma iš šių nepageidaujamų reakcijų išnyksta, jei nustatomos anksti. Jeigu pasireiškia sunkių reakcijų, reikia sumažinti vaisto dozę arba nutraukti jo vartojimą ir imtis atitinkamų korekcinų priemonių, remiantis gydytojo klinikiniu vertinimu. Gydymą ETOPOPHOS <ir > atnaujinti reikia atsargiai ir adekvačiai apsvarsčius tolimesnį vaisto poreikį ir atidžiai stebint dėl galimo pakartotinio toksiškumo pasireiškimo.

Kaulų čiulpų slopinimas

Dozę ribojantis kaulų čiulpų slopinimas yra svarbiausias toksinis poveikis, susijęs su gydymu ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>. Buvo pranešimų apie mirtiną kaulų čiulpų slopinimą pavartojus etopozido fosfato. ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> gydymus pacientus būtina atidžiai ir dažnai stebėti dėl kaulų čiulpų slopinimo tiek gydymo metu, tiek po gydymo. Prieš pradėdant gydyti ir prieš kiekvieną vėlesnę ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> dozę, reikia atlikti šiuos tyrimus: trombocitų kiekio, hemoglobino, baltųjų kraujo ląstelių kiekio nustatymą ir leukogramą. Jei prieš gydymą etopozidu buvo taikyta spindulinė terapija ar chemoterapija, reikia skirti pakankamai laiko atsigausti kaulų čiulpams. Pacientams, kurių neutrofilų kiekis yra mažesnis kaip $1\,500$ ląstelių/mm³ ar trombocitų kiekis mažesnis kaip $100\,000$ ląstelių/mm³, ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> skirti negalima, nebent tokį sumažėjimą būtų sukėlusį piktybinė liga. Po pradinės dozės vartojamas paskesnes dozes reikia koreguoti, jei atsiradęs mažesnis kaip 500 ląstelių/mm³ neutrofilų kiekis išsilaiko ilgiau kaip 5 paras arba yra susijęs su karščiavimu ar infekcija, jei atsiranda

mažesnis kaip 25 000 ląstelių /mm³ trombocitų kiekis, pasireiškia bet koks kitoks 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinis poveikis arba jeigu inkstų klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min.

Gali pasireikšti sunkus kaulų čiulpų slopinimas, lemiantis infekciją ar kraujavimą. Prieš pradėdant gydymą ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> būtina išgydyti bakterijų sukeltas infekcines ligas.

Antrinė leukemija

Ūminė leukemija, galinti pasireikšti kartu su mielodisplaziniu sindromu arba be jo, pasitaikė pacientams, kurie buvo gydomi chemoterapiniais preparatais, tarp kurių buvo etopozidas. Nežinoma nei kumuliacinės dozės rizika, nei skatinantys veiksniai, susiję su antrinės leukemijos pasireiškimu. Manoma, kad minėto poveikio atsiradimui svarbi ir vartojimo schema, ir kumuliacinė dozė, tačiau tiksli šių veiksnių įtaka nėra žinoma.

Kai kuriais antrinės leukemijos, išsivysčiusios pacientams gydytiems epipodofilotoksinais, atvejais buvo nustatyta 11q23 chromosomos anomalija. Ši anomalija taip pat buvo stebima ir pacientams, kuriems antrinė leukemija išsivystė po gydymo chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, sudėtyje neturinčiais epipodofilotoksinų, bei pacientams, kuriems leukemija pasireiškė pirmą kartą. Kitas požymis, susijęs su antrinės leukemijos išsivystymu pacientams, gydytiems epipodofilotoksinais, buvo trumpas antrinės leukemijos išsivystymo latentinis laikotarpis, kurio mediana apytiksliai buvo 32 mėnesiai.

Padidėjęs jautrumas

Gydytojai turi žinoti apie anafilaksinės reakcijos pasireiškimo galimybę vartojant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>, lydimą tokių simptomų kaip šaltkrėtis, karščiavimas, tachikardija, bronchų spazmas, dusulys ir hipotenzija, kurie gali būti mirtini. Gydymas yra simptominis. ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> skyrimas turi būti nedelsiant nutrauktas ir gydytojo nuožiūra skiriamas gydymas vazopresoriais, kortikosteroidais, antihistamininiais preparatais ar skysčiais kraujo tūriui padidinti.

Hipotenzija

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> reikia skirti tik lėta intravenine infuzija (paprastai per 30-60 minučių), kadangi dėl greitos intraveninės injekcijos buvo pranešimų apie hipotenziją kaip apie galimą šalutinį poveikį.

Injekcijos vietos reakcija

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> vartojimo metu gali atsirasti reakcija injekcijos vietoje. Turint omenyje ekstravazacijos galimybę, rekomenduojama atidžiai stebėti injekcijos vietą dėl galimos infiltracijos vaisto leidimo metu.

Mažas albumino kiekis serume

Mažas albumino kiekis serume yra susijęs su padidėjusia ekspozicija etopozidui. Todėl pacientams, kurių yra mažas albumino kiekis serume, gali būti padidėjusi su etopozidu susijusio toksiškumo rizika.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (CrCl nuo 15 iki 50 ml/min) ar sunkus (CrCl mažesnis kaip 15 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas ir taikoma hemodializė, reikia skirti mažesnę etopozido dozę (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tolesnių ciklų metu reikia sekti kraujo rodiklius ir koreguoti dozę, remiantis hematologiniu toksiškumu ir klinikiniu poveikiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, būtina reguliariai atlikti kepenų funkcijos tyrimus dėl vaistinio preparato kaupimosi rizikos.

Naviko lizės sindromas

Vartojant etopozidą kartu su kitais chemoterapiniais vaistais pasitaikė naviko lizės sindromo atvejų (kai kuriais atvejais mirtinų). Siekiant nustatyti ankstyvus naviko lizės sindromo požymius, pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač tuos, kuriems yra rizikos veiksnių, tokių kaip dideli į gydymą reaguojantys navikai ir inkstų nepakankamumas. Pacientams, kuriems yra šios gydymo komplikacijos rizika, reikia apsvarstyti atitinkamas profilaktikos priemones.

Mutageninio poveikio galimybė

Atsižvelgiant į etopozido mutageninio poveikio galimybę, vyrams ir moterims reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir iki 6 mėnesių baigus gydymą. Jei po gydymo pacientas nori susilaukti vaikų, rekomenduojama genetiko konsultacija. Kadangi etopozidas gali sumažinti vyrų vaisingumą, dėl vėlesnės tėvystės svarstytinas spermos konservavimas (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistų poveikis etopozido fosfato farmakokinetikai

Didelė ciklosporino dozė, lemianti didesnę kaip 2 000 ng/ml koncentraciją plazmoje, vartojama kartu su per burną vartojamu etopozidu, 80% padidino etopozido ekspoziciją (AUC) ir 38% sumažino etopozido bendrą klirenso organizme, palyginus vien su etopozidu.

Etopozido vartojimas derinyje su cisplatina yra susijęs su etopozido bendro klirenso organizme sumažėjimu.

Vartojimas derinyje su fenitoinu yra susijęs su etopozido klirenso padidėjimu ir veiksmingumo sumažėjimu, taip pat ir gydymas kitais fermentus indukuojančiais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su padidėjusiu ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> klirenso padidėjimu ir veiksmingumo sumažėjimu.

Kadangi etopozido fosfatas verčiamas *in vivo* į etopozidą fosforilinimo būdu, reikia imtis atsargumo priemonių, skiriant etopozido fosfatą su vaistais, kurie yra žinomi fosfatazės aktyvumo inhibitoriai, kadangi toks derinys gali sumažinti etopozido fosfato veiksmingumą.

Etopozido *in vitro* prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų yra 97%. Fenilbutazonas, natrio salicilatas ir acetilsalicilo rūgštis (aspirinas) gali išstumti etopozidą iš junginių su kraujo plazmos baltymais.

Etopozido fosfato poveikis kitų vaistų farmakokinetikai

Vartojant antiepilepsinių vaistų kartu su ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> dėl vaistų farmakokinetinės sąveikos gali pablogėti traukulių kontrolė.

Etopozido vartojimas derinyje su varfarinu gali lemti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) padidėjimą. Rekomenduojama atidžiai stebėti TNS.

Farmakodinaminė sąveika

Vartojant geltonosios karštligės vakciną, padidėja mirtinos sisteminės vakcininės ligos rizika. Pacientų, kurių imuninė sistema slopinama, gyvosiomis vakcinomis skiepyti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Prieš arba kartu vartojant kitų vaistinių preparatų, kurių kaulų čiulpus slopinantis poveikis yra panašus į etopozido, tikėtinas adityvus ar sinergetinis poveikis (žr. 4.4 skyrių).
Ikiklinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas kryžminis atsparumas tarp antraciklinų ir etopozido.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti tinkamas kontracepcijos priemones, kad išvengtų nėštumo gydymosi etopozidu metu. Buvo įrodyta, kad pelėms ir žiurkėms etopozidas sukelia teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į galimą etopozido mutageninį poveikį, vyrams ir moterims reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo (žr. 4.4 skyrių). Jei po gydymo pacientai nori susilaukti vaikų, rekomenduojama genetiko konsultacija.

Nėštumas

Nėra arba yra nedaug duomenų apie etopozido fosfato vartojimą nėščiosioms. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Apskritai nėščiajai skiriamas etopozidas gali pakenkti vaisiui. ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> negalima vartoti nėštumo metu, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti etopozidu. Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir iki 6 mėnesių po gydymo. Jei vaistas skiriamas nėščiai moteriai arba jei moteris pastoja vaisto vartojimo metu, pacientė turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Etopozido išsiskiria su motinos pienu. Žindomiems kūdikiams galimos ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> sukeltos sunkios nepageidaujamos reakcijos. Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar gydymą ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą motinai (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Kadangi etopozidas gali sumažinti vyrų vaisingumą, dėl vėlesnės tėvystės svarstytinas spermos konservavimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Etopozido fosfatas gali sukelti nepageidaujamas reakcijas, kurios veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, tokias kaip nuovargis, mieguistumas, pykinimas, vėmimas, žievinis aklumas, padidėjusio jautrumo reakcijos su hipotenzija. Pacientams, kuriems pasireiškia šių reakcijų, reikia patarti vengti vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dozę ribojantis kaulų čiulpų slopinimas yra svarbiausias toksinis poveikis, susijęs su gydymu ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>. Klinikinių tyrimų, kuriuose ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> buvo skiriamas monoterapijai 450 mg/m² ir didesne doze, metu dažniausios nepageidaujamos bet kurio sunkumo reakcijos buvo leukopenija (91%), neutropenija (88%), anemija

(72%), trombocitopenija (23%), pykinimas ir (arba) vėmimas (37%), nuplikimas (33%) bei šaltkrėtis ir (arba) karščiavimas (24%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apie šias nepageidaujamas ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> reakcijas buvo pranešta klinikinių tyrimų metu ir poregistracinio stebėjimo metu. Šios nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klasę ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: *labai dažnas* ($\geq 1/10$), *dažnas* (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), *nedažnas* (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), *retas* (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), *dažnis nežinomas* (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija (MedDRA terminai)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	dažni	infekcija
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (įskaitant cistas ir polipus)</i>	dažni	ūminė leukemija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	labai dažni	anemija, leukopenija, kaulų čiulpų slopinimas*, neutropenija, trombocitopenija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	dažni	anafilaksinės reakcijos**
	dažnis nežinomas	angioneurozinė edema, bronchų spazmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	dažnis nežinomas	naviko lizės sindromas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	dažni	svaigulys
	nedažni	periferinė neuropatija
	reti	praeinantis žievinis aklumas, toksinis poveikis nervų sistemai, (pvz., mieguistumas ir nuovargis), regos nervo uždegimas, traukuliai***
<i>Širdies sutrikimai</i>	dažni	aritmija, miokardo infarktas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	dažni	hipertenzija, praeinanti sistolinė hipotenzija po greito suleidimo į veną
	nedažni	kraujavimas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	reti	intersticinis pneumonitas, plaučių fibrozė
	dažnis nežinomas	bronchų spazmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	labai dažni	pilvo skausmas, anoreksija, vidurių užkietėjimas, pykinimas ir vėmimas

	dažni	viduriavimas, mukozitas (įskaitant stomatitą ir ezofagitą)
	reti	disgeuzija, disfagija
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	labai dažni	padidėjęs alaninaminotransferazės, šarminės fosfatazės, aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje, bilirubino kiekis, toksinis poveikis kepenims
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	labai dažni	nuplikimas, pigmentacija
	dažni	niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė
	reti	radiacijos sukkelto dermatito atsinaujinimas, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	dažnis nežinomas	nevaisingumas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	labai dažni	astenija, bendras negalavimas
	dažni	ekstravazacija****, venų uždegimas
	reti	karščiavimas
<p>*Gauta pranešimų apie mirtiną kaulų čiulpų slopinimą **Anafilaksinės reakcijos gali būti mirtinos ***Traukuliai retkarčiais susiję su alerginėmis reakcijomis. ****Ekstravazacijos komplikacijos, apie kurias pranešta poregistracinio stebėjimo metu, apėmė vietinį toksinį poveikį minkštiesiems audiniams, patinimą, skausmą, celiulitą ir nekrozę, įskaitant odos nekrozę.</p>		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau esančiose pastraipose nepageidaujamų reiškinių dažnis, nurodytas vidurkiu procentu, yra pagrįstas tyrimais, kurių metu buvo taikoma ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> monoterapija.

Toksinis poveikis kraujui

Po etopozido fosfato vartojimo buvo mirtino kaulų čiulpų slopinimo atvejų (žr. 4.4 skyrių). Kaulų čiulpų slopinimas dažniausiai yra dozė ribojantis. Kaulų čiulpai visiškai atsigauja paprastai 20-ą parą, kumuliacinio toksinio poveikio nepastebėta. Mažiausias granulocitų ir trombocitų kiekis paprastai yra linkęs atsirasti maždaug 10-14 parą po etopozido fosfato pavartojimo priklausomai nuo vartojimo būdo ir gydymo schemos. Po suleidimo į veną mažiausias kiekis yra linkęs atsirasti anksčiau, negu po pavartojimo per burną. Leukopenija ar sunki leukopenija (mažiau kaip $1\ 000$ ląstelių/ mm^3) buvo stebėta atitinkamai 91% ir 17% etopozido fosfatu gydomų pacientų. Trombocitopenija ar sunki trombocitopenija (mažiau kaip $50\ 000$ trombocitų/ mm^3) buvo stebėta atitinkamai 23% ir 9% etopozido fosfatu gydomų pacientų. Etopozido fosfatu gydomiems pacientams, kuriems yra neutropenija, taip pat labai dažnai pasireiškė karščiavimas ir infekcija. Pranešta apie kraujavimą.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Svarbiausias etopozido fosfato toksinis poveikis virškinimo traktui yra pykinimas ir vėmimas. Pykinimą ir vėmimą paprastai galima kontroliuoti vėmimą slopinančiu gydymu.

Nuplikimas

Laikinas plaukų netekimas, kartais progresuojantis iki visiško nuplikimo, pasireiškė iki 44% etopozido fosfatu gydytų pacientų.

Hipotenzija

Laikina hipotenzija, neturinti sąsajų su toksiniu poveikiu širdžiai ar elektrokardiogramos pokyčiais, pasireiškė pacientams, kuriems etopozido fosfatas buvo greitai suleistas į veną. Nutraukus etopozido fosfato infuziją ir (arba) paskyrus kitą atitinkamą palaikomąjį gydymą, hipotenzija dažniausiai išnyksta. Vėl pradėdant infuziją reikia rinktis lėtesnį jos greitį. Uždelstos hipotenzijos atvejų nepasireiškė.

Hipertenzija

Iš klinikinių etopozido fosfato tyrimų yra gauta pranešimų apie hipertenzijos epizodus. Jei gydymo etopozido fosfatu metu pacientui pasireiškia kliniškai reikšminga hipertenzija, turi būti pradėtas tinkamas palaikomas gydymas.

Padidėjęs jautrumas

Anafilaksinės reakcijos pasireiškė etopozido fosfato leidimo į veną metu arba tuoj pat po jo. Nėra aišku, ar koncentracija bei infuzijos greitis turi įtakos anafilaksinių reakcijų pasireiškimui. Kraujospūdis dažniausiai susinormalizuoja praėjus keletui valandų po infuzijos nutraukimo. Anafilaksinės reakcijos gali pasireikšti leidžiant pradinę etopozido fosfato dozę.

Apie anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių), pasireiškusias šaltkrėčiu, tachikardija, bronchų spazmu, dusuliu, prakaitavimu, karščiavimu, niežėjimu, hipertenzija ar hipotenzija, sinkope, pykinimu ar vėmimu, pranešta 3% (7 iš 245 pacientų, gydytų ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> 7 klinikiniuose tyrimuose) pacientų, gydytų ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>. Veido paraudimas pasireiškė 2% pacientų, odos išbėrimai – 3% pacientų. Šios reakcijos paprastai greitai išnykdavo nutraukus infuziją ir paskyrus vazopresorių, kortikosteroidų, antihistamininių preparatų ar skysčių kraujo tūriui padidinti.

Vartojant etopozido fosfato, buvo ūminių mirtinų reakcijų, susijusių su bronchų spazmu, atvejų. Taip pat buvo pranešta apie kvėpavimo sustojimą su spontaniniu jo atsinaujinimu, nutraukus infuziją.

Metabolinės komplikacijos

Naviko lizės sindromas (kartais mirtinas) pasireiškė vartojant etopozido fosfatą derinyje su kitais chemoterapiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumo pobūdis vaikams ir suaugusiesiems, tikėtina, kad bus panašus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Per tris paras į veną infuzuota bendra etopozido dozė nuo 2,4 g/m² iki 3,5 g/m² sukėlė sunkų gleivinės uždegimą bei toksinį poveikį kaulų čiulpams. Pacientams, kuriems buvo skirta didesnė negu rekomenduojama intraveninė etopozido dozė, pasireiškė metabolinė acidozė bei sunkus toksinis poveikis kepenims. Panašaus toksinio poveikio galima tikėtis ir vartojant geriamąją formą. Specifinio priešnuodžio nėra. Todėl gydymas turi būti simptominis ir palaikomasis, pacientai turi būti atidžiai stebimi. Etopozidas ir jo metabolitai nedializuojami.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – citostatikai, augaliniai alkaloidai ir kitokie natūralūs preparatai, podofilotoksino dariniai, ATC kodas – L01CB01.

Veikimo mechanizmas

Etopozido fosfatas metabolizuojamas *in vivo* į veikliąją medžiagą etopozidą defosforilinimo procese. Etopozido fosfato veikimo mechanizmas laikomas tokiu pačiu kaip ir etopozido.

Žinduolių ląstelėse jo pagrindinis poveikis, manoma, yra vėlyvojoje S ir ankstyvojoje G₂ fazėse ląstelės ciklo metu. Stebimos dvi nuo dozės priklausomos reakcijos: esant didelėms koncentracijoms (daugiau kaip 10 μg/ml), galima pastebėti ląstelių, įeinančių į mitozės fazę, irimą; esant mažai koncentracijai (0,3-10 μg/ml), ląstelės negali pereiti į profazę. Mikrovamzdelių grupavimasis nėra paveikiamas. Pagrindinis stambiamolekulinis etopozido poveikis, manoma, yra dvigubos DNR grandinės nutrūkimas dėl sąveikos su DNR topoizomerase II arba susidarant laisviesiems radikalams. Etopozidas sustabdė metafazę viščiukų fibroblastuose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Tiek po intraveninės infuzijos, tiek ir po kapsulės išgėrimo, C_{max} ir AUC dydžiai rodo ryškų kintamumą paciento organizme ir tarp pacientų.

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, yra 18-29 litrų ribose. Į smegenų skystį etopozido patenka mažai. *In vitro* tyrimai rodo, kad etopozidas stipriai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (97%).

Etopozido jungimosi santykis tiesiogiai koreliuoja su serumo albumino kiekiu vėžiu sergantiems pacientams ir sveikiems savanoriams (žr. 4.4 skyrių). Nesusijungusi etopozido dalis ženkliai koreliuoja su bilirubino kiekiu vėžiu sergantiems pacientams.

Biotransformacija

Hidroksirūgšties metabolitas [4' dimetil-epipodofilo rūgštis-9-(4,6 O-etilideno-beta-D-gliukopiranozidas)], susidaręs atsidarius laktono žiedui, randamas suaugusiųjų ir vaikų šlapime. Jo taip pat yra žmogaus plazmoje, matyt, transizomero pavidalu. Etopozido gliukuronido ir (arba) sulfato junginiai taip pat šalinami su žmogaus šlapimu. Be to, dimetoksifenolio žiedo O-demetilinimas įvyksta CYP450 3A4 izofermento keliu, susidarant atitinkamam katecholiui.

Eliminacija

Po suleidimo į veną etopozido dispoziciją geriausiai apibūdina dvifazinis procesas, kai pradinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1,5 valandos ir galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 4-11 valandų. Sisteminio klirensio dydis svyruoja nuo 33 iki 48 ml/min arba nuo 16 iki 36 ml/min/m² bei kaip ir galutinis pusinės eliminacijos laikas nepriklauso nuo dozės 100-600 mg/m² ribose. Suleidus į veną ¹⁴C etopozido (100-124 mg/m²), vidutiniškai 56% jo išsiskyrė su šlapimu (45% dozės išsiskyrė etopozido pavidalu), o su išmatomis išsiskyrė 44% paskirtos dozės per 120 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sisteminis klirensas ir galutinis pusinės eliminacijos laikas nepriklauso nuo dozės 100-600 mg/m² ribose. Šiose dozės ribose, plotų po plazmos koncentracijos ir laiko kreivėmis (AUC) ir didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) dydžiai, didinant dozę, didėja tiesiškai (proporcingai).

Sutrikusi inkstų funkcija

Etopozidą vartojantiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, stebėtas sumažėjęs sisteminis klirensas, padidėjęs AUC ir didesnis pasiskirstymo tūris, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiems vėžiu sergantiems pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, sisteminis etopozido klirensas nesumažėja.

Senyvų pacientų populiacija

Nors ir buvo stebėti nežymūs farmakokinetikos rodiklių skirtumai tarp 65 metų ir jaunesnių bei vyresnių kaip 65 metų pacientų, jie nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Vaikų populiacija

Vaikams maždaug 55% dozės išsiskiria su šlapimu etopozido pavidalu per 24 valandas. Vidutinis etopozido inkstų klirensas yra 7-10 ml/min/m² arba apie 35% sisteminio klirenso, kai dozė yra 80-600 mg/m² ribose. Todėl etopozidas išsiskiria tiek pro inkstus, tiek ir ne pro inkstus, t.y. vykstant metabolizmui ir ekskrecijai su tulžimi. Inkstų ligos įtaka plazmos etopozido klirensui vaikams nėra žinoma. Padidėjęs serumo GPT kiekis yra susijęs su sumažėjusiu sisteminiu vaisto klirensu vaikams. Ankstesnis cisplatinos vartojimas taip pat gali sumažinti sisteminį etopozido klirensą vaikams.

Vaikams nustatytas atvirkštinis ryšys tarp plazmos albumino kiekio ir etopozido inkstų klirenso.

Lytis

Nors ir buvo stebėti nežymūs farmakokinetikos rodiklių skirtumai tarp lyčių, jie nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Vaistų sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikio ¹⁴C etopozido *in vitro* sujungimo su žmogaus kraujo plazmos baltymais tyrime tik fenilbutazonas, natrio salicilatas ir aspirinas išstūmė etopozidą iš junginių su kraujo plazmos baltymais koncentracijose, paprastai pasiekiamose *in vivo* (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lėtinis toksiškumas

Anemija, leukopenija ir trombocitopenija stebėta žiurkėms ir pelėms, o šunims buvo nežymus grįžtamas kepenų ir inkstų funkcijos pablogėjimas. Iki klinikinių tyrimų metu dauginė dozė (remiantis mg/m² dozėmis) lygmenyje, kai nebuvo stebėta šalutinio poveikio, buvo maždaug 0,05 ir daugiau karto, palyginus su didžiausia klinicine doze. Tradiciškai ikiklinikinių tyrimų metu tiriamų gyvūnų rūšys yra jautresnės citotoksiniams preparatams, palyginus su žmonėmis. Sėklidžių atrofija, sustojusi spermatogenezė ir augimo sulėtėjimas pasireiškė žiurkėms ir pelėms.

Mutageniškumas

Žinduolių ląstelėms etopozidas daro mutageninį poveikį.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimuose su gyvūnais etopozidas buvo susijęs su nuo dozės priklausomu embriotoksinu ir teratogeniniu poveikiu.

Kancerogeninis poveikis

Remiantis veikimo mechanizmu, etopozido fosfatas turi būti laikomas galimu kancerogenu žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Dekstranas 40

[įrašyti nacionalinius duomenis]

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniaisiais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

[įrašyti nacionalinius duomenis]

6.3 Tinkamumo laikas

[įrašyti nacionalinius duomenis]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[įrašyti nacionalinius duomenis]

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

[įrašyti nacionalinius duomenis]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir jų naikavimo procedūrų.

Tvarkant citostatinius vaistinius preparatus būtina imtis atsargumo. Visada imkitės priemonių apsisaugoti nuo sąlyčio. Kaip ir kitų galimai nuodingų preparatų atveju, reikia imtis atsargumo priemonių tvarkant bei ruošiant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> tirpalus. Atsitiktinio kontakto su ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> metu gali pasireikšti odos reakcijos. Rekomenduojama mūvēti pirštines. Jeigu etopozido fosfatas susiliečia su oda, gleivinėmis ar akimis, nedelsdami plaukite odą su muilu ir vandeniu bei skalaukite vandeniu gleivinę ar akis.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> tirpalai turi būti ruošiami aseptinėmis sąlygomis.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> 100 mg milteliai infuziniam tirpalui paruošimas

Prieš vartojant kiekvieno flakono turinį reikia ištirpinti 5 arba 10 ml:

- injekcinio vandens arba
- 5 % gliukozės tirpalo, arba
- 0,9 % natrio chlorido tirpalo.

Tokiu būdu bus paruoštas 20 mg/ml arba 10 mg/ml etopozido tirpalas.

Paruoštas tirpalas gali būti leidžiamas be tolimesnio praskiedimo arba jį toliau galima praskiesti 5 % gliukozės tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu, kad būtų gauta tokia maža kaip 0,1 mg/ml etopozido koncentracija.

Vaistinius preparatus, skiriamus parenteriniu būdu, prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra kokių nors dalelių bei spalvos pakitimų. Jei stebimas paruošto tirpalo spalvos pasikeitimas ar jame matoma dalelių, jį reikia išmesti.

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai skiriamas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> 1000 mg milteliai infuziniam tirpalui paruošimas

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai 1000 mg gali naudoti tik centrinių ligoninių skyrių farmacijos darbuotojai citostatikams paruošti. Viso paruošimo metu reikia naudotis vertikalaus oro srauto laminariu gaubtu (LAF). Tirpalai turi būti ruošiami aseptinėmis sąlygomis. Flakono kamštis turi būti pradurtas tik tada, kai jau reikia naudoti sterilų infuzijos rinkinį ar bet kurį kitą pagalbinių prietaisų tirpalo ištraukimui. Jei naudojami smailgaliai, jie turi būti su dalelių filtrais, arba reikia imtis kitų priemonių (pvz., vienaėliai filtri), siekiant užtikrinti, kad leidžiami tik dalelių neturintys tirpalai.

Kiekvieno ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> 1000 mg injekcijos flakono turinys turi būti ištirpintas 100 ml:

- injekcinio vandens arba
- 5 % gliukozės tirpalo, arba
- 0,9 % natrio chlorido tirpalo.

Tokiu būdu bus paruoštas 10 mg/ml etopozido tirpalas.

Paruoštas tirpalas gali būti leidžiamas be tolimesnio praskiedimo arba jį toliau galima praskiesti 5 % gliukozės tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu, kad būtų gauta galutinė 0,1 mg/ml etopozido koncentracija.

Paruoštą tirpalą reikia ištraukti aseptinėmis sąlygomis, remiantis gydytojo paskyrimu, ir suleisti į infuzijos buteliukus ir (arba) švirkštus individualiems pacientams. Ištraukimui reikia užtikrinti tikslų matavimą. Paruoštą tirpalą reikia leisti nedelsiant (žr. 6.3 skyrių).

Vaistinius preparatus, skiriamus parenteriniu būdu, prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra kokių nors dalelių bei spalvos pakitimų. Jei stebimas paruošto tirpalo spalvos pasikeitimas ar jame matoma dalelių, jį reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[įrašyti nacionalinius duomenis]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

<Registravimo data: {MMMM m. {mėnesio} DD d.}>

<Paskutinio perregistravimo data: {MMMM m. {mėnesio} DD d.}>

[įrašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM mm}>

<{MMMM mm dd}>

<{MMMM m. {mėnesio} DD d.}>

[įrašyti nacionalinius duomenis]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama [Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)] tinklalapyje.

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai 100 mg milteliai infuziniam tirpalui
ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai 1000 mg milteliai infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Etopozidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg etopozido (fosfato pavidalu)
Kiekviename flakone yra 1000 mg etopozido (fosfato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas
Dekstranas 40

[įrašyti nacionalinius duomenis]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

[įrašyti nacionalinius duomenis]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis. Tvarkyti atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[įrašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[įrašyti nacionalinius duomenis]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

< PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakono etiketė (100 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai 100 mg milteliai infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Etopozidas

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

[įrašyti nacionalinius duomenis]

6. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.
Citotoksinis. Tvarkyti atsargiai.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakono etiketė (1000 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai 1000 mg milteliai infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Etopozidas (fosfato pavidalu)

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

[įrašyti nacionalinius duomenis]

6. KITA

Citotoksinis. Tvarkyti atsargiai.

PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg milteliai infuziniam tirpalui
ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1000 mg milteliai infuziniam tirpalui

Etopozido fosfatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums. todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>
3. Kaip vartoti ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai ir kam jis vartojamas

Šio vaisto pavadinimas yra ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>. Vienaime flakone yra etopozido fosfato, atitinkančio 100 mg arba 1 000 mg veikliosios medžiagos etopozido.

Etopozidas priklauso vaistų, vadinamų citostatikais, kurie vartojami vėžio gydymui, grupei.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> vartojamas suaugusiųjų tam tikrų vėžio tipų gydymui:

- sėklidžių vėžio;
- smulkialąstelinio plaučių vėžio;
- kraujo vėžio (ūminės mieloidinės leukemijos);
- limfinės sistemos naviko (Hodžkino limfomos, ne Hodžkino limfomos);
- reprodukcinės sistemos vėžio (gestacinės trofoblastinės neoplazijos ir kiaušidžių vėžio).

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> vartojamas tam tikrų vėžio tipų gydymui vaikams:

- kraujo vėžio (ūminės mieloidinės leukemijos);
- limfinės sistemos naviko (Hodžkino limfomos, ne Hodžkino limfomos).

Tikslią priežastį, dėl kurios Jums paskyrė ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> geriausiai aptarti su Jūsų gydytoju.

2. Kas žinotina prieš vartojant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> vartoti negalima

- jeigu yra alergija etopozidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- Jeigu neseniai buvote skiepytas gyvąja vakcina, įskaitant geltonosios karštligės vakciną;
- Jeigu maitinate krūtimi arba planuojate maitinti krūtimi;

Jeigu bet kuri iš išvardytų situacijų tinka Jums arba Jūs dėl to abejojate, pasakykite gydytojui, kuris galės Jums patarti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>:

- jeigu sergate **infekcine liga**;
- jeigu Jums neseniai buvo taikoma **spindulinė terapija ar chemoterapija**;
- jeigu Jums yra žemas baltymo, vadinamo **albuminu** kiekis kraujyje;
- jeigu Jūsų kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi.

Veiksmingas priešvėžinis gydymas gali greitai sunaikinti didelį vėžio ląstelių kiekį. Labai retais atvejais kenksmingas medžiagų kiekis iš šių vėžio ląstelių gali išsiskirti į kraują. Jeigu tai nutinka, gali sutrikti kepenų, inkstų širdies ar kraujo funkcija, ir negydant gali baigtis mirtimi.

Siekiant apsaugoti nuo šios situacijos, gydytojui reikės reguliariai atlikti kraujo tyrimus stebint šių medžiagų kiekį gydymo šiuo vaistu metu.

Šis vaistas gali sukelti kai kurių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimą, dėl ko gali pasireikšti infekcinės ligos, arba tai gali reikšti, kad Jūsų kraujas nekreša taip gerai, kaip turėtų, Jums įsipjovus. Gydymo pradžioje ir prieš kiekvienos kitos dozės skyrimą Jums bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant įsitikinti, kad Jums tai nenutinka.

Jeigu Jūsų kepenų ar inkstų funkcija pablogėjusi, gydytojas taip pat gali atlikti reguliarius kraujo tyrimus šioms funkcijoms stebėti.

Kiti vaistai ir ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to abejojate, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tai yra ypatingai svarbu:

- jeigu Jūs vartojate vaistą, vadinamą ciklosporinu (vaistą, vartojamą slopinti imuninę sistemą);
- jeigu Jūs esate gydomas cisplatina (vėžio gydymui vartojamu vaistu);
- jeigu Jūs vartojate fenitoiną arba bet kurį kitą vaistą epilepsijai gydyti;
- jeigu Jūs vartojate varfariną (vaistą, vartojamą apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo);
- jeigu Jūs pastaruosiu metu buvote skiepytas bet kuria gyvąja vakcina;
- jeigu Jūs vartojate fenilbutazoną, natrio salicilatą ar aspiriną;
- jeigu Jūs vartojate antraciklinų (vėžio gydymui vartojamos vaistų grupės vaistų);
- jeigu vartojate bet kokių vaistų, kurių veikimo mechanizmas panašus į ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>;

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> negalima vartoti nėštumo metu išskyrus atvejus, kai neabejotinai buvo paskirta Jūsų gydytojo.

Vartojant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> negalima žindyti.

Vaisingo amžiaus vyrai ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, (pvz., barjerinį metodą arba prezervatyvus) gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> pabaigos.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> gydytiems vyrams nepatariama tapti tėvais (apvaisinti moters) gydymo metu ir iki 6 mėnesių po gydymo. Be to, vyrams patariama pasikonsultuoti dėl spermos konservavimo prieš pradėdant gydymą.

Tiek vyrams, tiek ir moterims, kurie svarsto galimybę susilaukti vaikų po gydymo ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>, turi apie tai pasitarti su savo gydytoju arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau nedarykite to nepasitarę su gydytoju, jeigu jaučiatės pavargęs, pykina, jaučiatės apkvaitęs ar apsvaigęs.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> sudėtyje yra

[įrašyti nacionalinius duomenis]

3. Kaip vartoti ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> Jums duos gydytojas arba slaugytojas. Jis bus leidžiamas lėta infuzija į veną. Tai gali trukti nuo 30 iki 60 minučių.

Dozė, kurią Jūs gaunate, yra būtent Jums apskaičiuota gydytojo. Įprasta dozė, pagal etopozidą, yra 50-100 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą 5 dienas iš eilės arba 100-120 mg/m² kūno paviršiaus ploto 1-ą, 3-ą ir 5-ą dieną. Šis gydymo kursas po to gali būti kartojamas, priklausomai nuo kraujo tyrimų rezultatų, bet ne anksčiau kaip po 21 dienos po pirmojo gydymo kurso.

Vaikams, gydomiems dėl kraujo ar limfinės sistemos vėžio, vartojama dozė yra 75-150 mg/m² kūno paviršiaus ploto kasdien nuo 2 iki 5 dienų.

Kartais gydytojas gali paskirti kitokią dozę, ypač jeigu Jūs gaunate arba gavote kitokią gydymą nuo vėžio arba jeigu yra inkstų sutrikimų.

Pavartojus per didelę ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> dozę

Kadangi ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> Jums duoda Jūsų gydytojas arba slaugytojas, perdozavimas mažai tikėtinas. Tačiau jeigu taip nutiktų, gydytojas gydys bet kuriuos atsiradusius simptomus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kurių iš šių simptomų: liežuvio arba gerklės patinimas, sunkumas kvėpuoti, greitas širdies plakimas, odos paraudimas arba išbėrimas. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.

Kartais pasireiškė sunkus **kepenų, inkstų ar širdies pažeidimas** dėl būklės, vadinamos naviko lizės sindromu, sukeliama kenksmingo medžiagų, patenkančių iš vėžio ląstelių į kraujotaką, kiekio, kai ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai vartojamas kartu su kitais vėžio gydymui skirtais vaistais.

Galimas šalutinis poveikis, pasireiškiantis gydant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- kraujo sutrikimai (dėl šios priežasties Jums bus atliekami kraujo tyrimai tarp gydymo kursų)
- laikinas plaukų slinkimas
- pykinimas ir vėmimas
- pilvo skausmas
- apetito netekimas
- odos spalvos pakitimai (pigmentacija)
- vidurių užkietėjimas
- silpnumo pojūtis (astenija)
- bendras negalavimas
- kepenų pažeidimas (hepatotoksiškumas)
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis
- padidėjęs bilirubino kiekis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti nuo 1 iš 10 iki 1 iš 100 pacientų)

- ūminė leukemija
- nereguliarus širdies plakimas (aritmija) arba širdies smūgis (miokardo infarktas)
- svaigulys
- viduriavimas
- infuzijos vietos reakcijos
- sunkios alerginės reakcijos
- didelis kraujospūdis
- mažas kraujospūdis
- skausmingos lūpos, burna ar gerklės opos
- odos sutrikimai, tokie kaip niežulys ar išbėrimas
- venos uždegimas
- infekcija

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti nuo 1 iš 100 iki 1 iš 1 000 pacientų)

- plaštakų ir pėdų dilgčiojimas arba tirpimas
- kraujavimas

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti nuo 1 iš 1 000 iki 1 iš 10 000 pacientų)

- rūgšties refluksas (rėmuo)
- paraudimas
- sunkumas ryti
- skonio pokytis
- sunkios alerginės reakcijos
- traukuliai
- karščiavimas
- mieguistumas ar nuovargis
- kvėpavimo sutrikimai
- laikinas aklumas
- sunkios odos ir (arba) gleivinių reakcijos, kurios gali apimti skausmingas pūsles ir sudirginimą, įskaitant platų odos atšokimą (Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė)
- į nudegimą saulėje panašus išbėrimas, kuris gali būti sunkus, gali pasireikšti odoje, kuri anksčiau buvo paveikta spindulinės terapijos (radiacijos sukulto odos uždegimo atsinaujinimas)

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- naviko lizės sindromas (kompliakcijos, sukeltos medžiagų, kurios atsipalaiduoja iš vėžio ląstelių ir patenka į kraują)
- veido ir liežuvio patinimas
- nevaisingumas
- pasunkėjęs kvėpavimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai>

[įrašyti nacionalinius duomenis]

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono po Tinka iki/EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etopozido fosfatas. Kiekviename flakone yra etopozido fosfato, kuris atitinka 100 mg arba 1 000 mg etopozido.
- Kitos sudėtinės medžiagos yra natrio citratas ir dekstranas 40.

[įrašyti nacionalinius duomenis]

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai išvaizda ir kiekis pakuotėje

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai yra balti arba balkšvi sausi milteliai. Jis tiekiamas stiklo flakonais su butilo gumos kamščiu ir nuplėšiamuoju aliuminio dangteliu.

[įrašyti nacionalinius duomenis]

Registruotojas ir gamintojas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italija
<{Tel.}>
<{Faksas}>
<{el. paštas}>

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>.

[įrašyti nacionalinius duomenis]

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Intraveninio tirpalo paruošimas

Būtina laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų tvarkymo ir jų naikinimo procedūrų.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> tirpalai turi būti ruošiami aseptinėmis sąlygomis.

Prieš vartojant kiekvieno flakono turinį reikia ištirpinti 5 arba 10 ml:

- injekcinio vandens arba
- 5 % gliukozės tirpalo, arba
- 0,9 % natrio chlorido tirpalo.

Tokiu būdu bus paruoštas 20 mg/ml arba 10 mg/ml paruoštas etopozido tirpalas.

Paruoštas tirpalas gali būti leidžiamas be tolimesnio praskiedimo arba jį toliau galima praskiesti 5 % gliukozės tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu, kad būtų gauta tokia maža kaip 0,1 mg/ml etopozido koncentracija.

Vartoti tik skaidrius tirpalus. Drumzlinus arba išblukusius tirpalus reikia išmesti.

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai skiriamas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> 1000 mg milteliai infuziniam tirpalui paruošimas

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai 1000 mg gali naudoti tik centrinių ligoninių skyrių farmacijos darbuotojai citostatikams paruošti. Viso paruošimo metu reikia naudotis vertikalaus oro srauto laminariu gaubtu (LAF). Tirpalai turi būti ruošiami aseptinėmis sąlygomis. Flakono kamštis turi būti pradurtas tik tada, kai jau reikia naudoti sterilų infuzijos rinkinį ar bet kurį kitą pagalbinį prietaisą tirpalo ištraukimui. Jei naudojami smaigaliai, jie turi būti su dalelių filtrais, arba reikia imtis kitų priemonių (pvz., vienaėliai filtrai), siekiant užtikrinti, kad leidžiami tik dalelių neturintys tirpalai.

Kiekvieno ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> 1000 mg injekcijos flakono turinys turi būti ištirpintas 100 ml:

- injekcinio vandens injekcijoms
- 5 % gliukozės tirpalas
- 0,9 % natrio chlorido tirpalo.

Tokiu būdu bus paruoštas 10 mg/ml paruoštas etopozido tirpalas.

Paruoštas tirpalas gali būti leidžiamas be tolimesnio praskiedimo arba jį toliau galima praskiesti 5 % gliukozės tirpalu arba 0,9 % natrio chlorido tirpalu, kad būtų gauta galutinė 0,1 mg/ml etopozido koncentracija.

Paruoštą tirpalą reikia ištraukti aseptinėmis sąlygomis, remiantis gydytojo paskyrimu, ir suleisti į infuzijos buteliukus ir (arba) švirkštus individualiems pacientams. Ištraukimui reikia užtikrinti tikslų matavimą. Paruoštą tirpalą reikia leisti nedelsiant.

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> negalima fiziškai maišyti su bet koku kitu vaistiniu preparatu.

Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Skirimas ir dozavimas

ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai skiriamas lėta intravenine infuzija. (paprastai per 30-60 minučių). ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> **NEGALIMA SKIRTI GREITA INTRAVENINE INJEKCIJA.**

Rekomenduojama ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> dozė yra 50-100 mg/m² per parą (etopozido ekvivalentas) nuo 1-os iki 5-os dienos arba 100-120 mg/m² 1-ą, 3-ą ir 5-ą dieną kas 3-4 savaites

derinyje su kitais vaistais, skiriamais gydomai ligai. Dozę reikia modifikuoti atsižvelgiant į kitų derinyje esančių vaistų kaulų čiulpus slopinantį poveikį arba ankstesnio spindulinio arba chemoterapinio gydymo poveikį, kuris galėjo pažeisti kaulų čiulpų rezervą.

Skyrimo atsargumo priemonės: Kaip ir kitų galimai nuodingų preparatų atveju, reikia imtis atsargumo priemonių tvarkant bei ruošiant ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> tirpalą. Atsitiktinio kontakto su ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> metu gali pasireikšti odos reakcijos. Rekomenduojama mūvėti pirštines. Jei ETOPOPHOS ir susiję pavadinimai susiliečia su oda arba gleivine, nedelsdami plaukite odą su muilu bei vandeniu ir praplaukite gleivinę vandeniu.

Reikia imtis atsargumo priemonių ekstravazacijai išvengti.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų) dozės koreguoti nereikia kitaip negu remiantis inkstų funkcija.

Vartojimas vaikams

ETOPOPHOS <ir susiję pavadinimai> vaikams skiriamas 75-150 mg/m² per parą (etopozido ekvivalento) nuo 2 iki 5 dienų derinyje su kitais priešnavikiniais preparatais. Siekiant paskirti tinkamą gydymo schemą, reikia atsižvelgti į šiuolaikinius specializuotus protokolus ir gaires.

Inkstų sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia apsvarstyti dozės koregavimą po pradinės dozės, remiantis išmatuotu kreatinino klirensu.

Išmatuotas kreatinino klirensas

daugiau kaip 50 ml/min

15-50 ml/min

Etopozido fosfato dozė

100 % dozės

75 % dozės

Tolimesnės dozės turi būti parenkamos remiantis pacientų toleravimu ir klinikiniu veiksmingumu. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 15 ml/min ir dializuojamiems pacientams reikia pagalvoti apie tolimesnę dozės mažinimą.