

Aneks III

Informacje o produkcji

Uwaga:

Niniejsze informacje o produkcji są wynikiem postępowania arbitrażowego, do którego odnosi się decyzja tej Komisji.

Informacje o produkcji mogą być aktualizowane w późniejszym czasie przez właściwe władze kraju członkowskiego, we współpracy z krajem referencyjnym, jeśli stosowne, zgodnie z procedurami opisanymi w rozdziale 4 tytułu III dyrektywy 2001/83/WE.

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych (patrz aneks I) 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych (patrz aneks I) 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 113,6 mg fosforanu etopozydu równoważnych 100 mg etopozydu.

Każda fiolka zawiera 1136 mg fosforanu etopozydu równoważnych 1000 mg etopozydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jądra

ETOPOPHOS< i nazwy produktów związanych> jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.

Drobnokomórkowy rak płuc

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.

Chłoniak Hodgkina

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Chłoniak nieziarniczny

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ostra białaczka szpikowa

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Ciążowa choroba trofoblastyczna

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciężowej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.

Rak jajnika

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związek platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) to 50 do 100 mg/m² pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii (patrz punkt 4.4), które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.

Środki ostrożności dotyczące podawania: tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, w obchodzeniu się z i podczas przygotowania roztworu leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na lek ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) ze skórą lub błoną śluzową należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą (patrz punkt 6.6).

Populacja osób w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Chłoniak Hodgkina; chłoniak nieziarniczy; ostra białaczka szpikowa

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych stosowany był u pacjentów pediatrycznych w dawkach od 75 do 150 mg/m² pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z

innymi lekami przeciwnowotworowymi. W celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia należy się zapoznać z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi.

Rak jajnika; drobnokomórkowy rak płuc; ciążowa choroba trofoblastyczna; rak jądra

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane podano w punkcie 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy rozważyć wprowadzenie następujących zmian do dawki początkowej w zależności od wyniku pomiaru klirensu kreatyniny.

<u>Wynik pomiaru klirensu kreatyniny</u>	<u>Dawka fosforanu etopozydu</u>
> 50 ml/min	100% dawki
15-50 ml/min	75% dawki

W przypadku pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min, oraz pacjentów poddawanych dializie prawdopodobnie konieczne jest dalsze zmniejszenie wielkości dawki, ponieważ u tych pacjentów klirens etopozydu jest jeszcze bardziej zmniejszony (patrz punkt 4.4). Wielkość kolejnych dawek w przypadku umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności nerek należy ustalać w zależności od stopnia tolerowania leku przez pacjenta i efektów klinicznych (patrz punkt 4.4). Ponieważ etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy, lek można podawać zarówno przed jak i po hemodializie (patrz punkt 4.9).

Sposób podawania

Fosforan etopozydu podawany jest drogą powolnej infuzji dożylniej (zwykle przez okres 30 do 60 minut) (patrz punkt 4.4).

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem można znaleźć w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne przeciwwskazane jest szczepienie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczepienie innymi żywymi szczepionkami (patrz punkt 4.5).

Laktacja (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku

wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie leku oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania leku oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Mielosupresja

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią lekiem ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). Odnotowano śmiertelny przypadek mielosupresji w wyniku podawania fosforanu etopozydu. Pacjenci leczeni za pomocą leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) muszą być bacznie i często monitorowani w celu wykrycia mielosupresji zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Należy dokonywać pomiarów następujących parametrów hematologicznych na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi): liczby płytek krwi, poziomu hemoglobiny, liczby krwinek białych z rozmazem. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia za pomocą etopozydu stosowano radioterapię lub chemioterapię, należy odczekać odpowiednią ilość czasu, aby szpik kostny mógł wrócić do normy. Leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek podawanych po dawce początkowej należy odpowiednio dostosować w przypadku gdy liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez ponad 5 dni lub równocześnie występuje gorączka lub infekcja, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 komórek/mm³, gdy występuje jakakolwiek toksyczność stopnia 3. lub 4. lub gdy klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.

Może wystąpić silna mielosupresja, której następstwem będzie infekcja lub krwotok. Infekcje bakteryjne należy opanować, zanim rozpocznie się leczenie lekiem ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi).

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych za pomocą etopozydu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano przypadki wystąpienia ostrej białaczki z zespołem mielodysplastycznym lub bez. Nie jest znane ani skumulowane ryzyko, ani predysponujące czynniki rozwoju wtórnej białaczki. Zaproponowano, że jakąś rolę odgrywają tu obydwa schematy leczenia oraz skumulowane dawki etopozydu, ale nie zostało to jasno określone.

W niektórych przypadkach wtórnej białaczki zaobserwowano anomalie chromosomu 11q23 u pacjentów, którzy przyjmowali epipodofilotoksyny. Tego typu anomalie zaobserwowano u pacjentów, u których rozwijała się wtórna białaczka po leczeniu chemioterapią niezawierającą epipodofilotoksyn, oraz w przypadkach białaczki de novo. Inną cechą wtórnej białaczki u pacjentów przyjmujących epipodofilotoksyny wydaje się być krótki okres utajenia, z przeciętną medianą czasu do rozwoju białaczki wynoszącą około 32 miesiące.

Nadwrażliwość

Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznych w okresie przyjmowania leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Stosuje się leczenie objawowe. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), podając następnie środki podwyższające ciśnienie tętnicze, kortykosteroidy, produkty antyhistaminowe lub płyny zwiększające objętość krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Niedociśnienie

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji (zwykle przez okres 30 do 60 minut), ponieważ odnotowano przypadki niedociśnienia jako możliwego działania niepożądanego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Reakcja w miejscu wkłucia

Mogą występować reakcje w miejscu wkłucia podczas podawania leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). Ponieważ istnieje możliwość wynaczynienia, zaleca się, aby podczas podawania leku bacznie monitorować miejsce wkłucia pod infuzję w celu wykrycia potencjalnych nacieków.

Małe stężenie albumin w surowicy krwi

Małe stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd. Pacjenci z małym stężeniem albumin w surowicy krwi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko związane z toksycznością etopozydu.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z umiarkowanym (klirens kreatyniny = 15 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny < 15 ml/min) zaburzeniem czynności nerek poddawany hemodializie należy podawać etopozyd w zmniejszonych dawkach (patrz punkt 4.2). W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy mierzyć parametry hematologiczne i rozważyć możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy regularnie monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko kumulowania się leku.

Zespół rozpadu guza

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi. W celu wczesnego wykrycia zespołu rozpadu guza należy bacznie monitorować pacjentów, a w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak występowanie dużych, wrażliwych na leczenie guzów oraz niewydolność nerek. Należy również zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia tego powikłania w wyniku leczenia.

Działanie mutagenne

Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna. Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na farmakokinetykę fosforanu etopozydu

Duże dawki cyklosporyny, powodujące zwiększenie jej stężenia w osoczu krwi do powyżej 2000 ng/ml, podawane z doustnie przyjmowanym etopozydem prowadziły do 80% zwiększenia ekspozycji na etopozyd (AUC) z 38% zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu w porównaniu do przyjmowania samego etopozydu.

Skojarzone leczenie z cisplatyną wiąże się ze zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu.

Równoczesne leczenie fenytoiną wiąże się ze zwiększeniem klirensu etopozydu i zmniejszeniem skuteczności, a inne pobudzające enzymy leczenie przeciwpadaczkowe może wiązać się ze zwiększeniem klirensu leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) oraz zmniejszeniem skuteczności.

Ponieważ w warunkach *in vivo* fosforan etopozydu przechodzi w etopozyd w procesie fosforylacji, należy zachować ostrożność podczas podawania fosforanu etopozydu razem z lekami, o których wiadomo, że hamują aktywność fosfatazy, gdyż takie skojarzenie leków może zmniejszyć skuteczność fosforanu etopozydu.

Wiązanie się z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi 97%. Fenylobutazon, salicylan sodu i aspiryna mogą wypierać etopozyd z wiązań z białkami osocza.

Wpływ fosforanu etopozydu na farmakokinetykę innych leków

Równoczesne podawanie leków przeciwpadaczkowych oraz leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) może prowadzić do zmniejszonej kontroli napadów padaczkowych z powodu interakcji farmakokinetycznych między lekami.

Równoczesne podawanie warfaryny i etopozydu może powodować podwyższenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Zaleca się ściśle monitorowanie INR.

Interakcje farmakodynamiczne

W przypadku wykonania szczepienia przeciwko żółtej febrze istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej. Stosowanie żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.3).

Wcześniejsze lub równoczesne stosowanie innych leków o podobnym działaniu mielosupresyjnym jak etopozyd może mieć skumulowany lub synergiczny efekt (patrz punkt 4.4).

W badaniach nieklinicznych odnotowano oporność krzyżową między antracyklinami i etopozydem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia etopozydem. Etopozyd wykazuje teratogenne działanie u myszy i szczurów (patrz punkt 5.3). Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna.

Ciąża

Zupełnie nie ma lub istnieją bardzo skąpe dane na temat stosowania fosforanu etopozydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ogólnie rzecz biorąc, etopozyd może być szkodliwy dla płodu, jeżeli podany zostanie kobiecie w ciąży. Leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia etopozydem. Kobiety zdolnym do posiadania potomstwa należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli lek ten stosowany będzie w czasie ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania tego leku, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Etopozyd przenika do ludzkiego mleka. W przypadku karmienia piersią niemowląt istnieje możliwość wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych spowodowanych lekiem ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem leku na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Fosforan etopozydu może wywoływać reakcje niepożądane, wpływające na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, takie jak zmęczenie, senność, nudności, wymioty, ślepotę korową, reakcje nadwrażliwości z niedociśnieniem. Pacjentom, u których wystąpiły tego typu reakcje niepożądane, należy doradzić, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

Ograniczając wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią lekiem ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). W badaniach klinicznych, w których lek ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej $\geq 450 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, najczęściej występującymi reakcjami niepożadanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (91%), neutropenia (88%), anemia (72%), trombocytopenia (23%), astenia (39%), nudności i (lub) wymioty (37%), wypadanie włosów (33%) oraz dreszcze i (lub) gorączka (24%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach nad lekiem ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) oraz po wprowadzeniu go do sprzedaży odnotowano niżej wymienione reakcje niepożądane. Te reakcje niepożądane zestawiono według klasy organów ustrojowych oraz częstości występowania, którą pogrupowano w następujące kategorie: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *częstość nieznana* (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane (terminologia
--	-----------------	--

	występowania	MedDRA)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	często	Zakażenia
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	często	ostra białaczka
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	bardzo często	anemia, leukopenia, mielosupresja*, neutropenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	często	reakcje anafilaktyczne**
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	nieznana	zespół rozpadu guza
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	zawroty głowy
	niezbyt często	neuropatia obwodowa
	rzadko	przemijająca ślepota korowa, neurotoksyczność (np. senność i zmęczenie), zapalenia nerwu wzrokowego, napady padaczkowe***
<i>Zaburzenia serca</i>	często	arytmia, zawał mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku
	niezbyt często	krwotok
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
	nieznana	skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	bardzo często	ból brzucha, anoreksja, zaparcia, nudności i wymioty
	często	biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przełyku)
	rzadko	zaburzenia odczuwania smaku, trudności z przełykaniem
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność

<i>Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej</i>	bardzo często	wypadanie włosów, przebarwienia skóry
	często	świąd, wysypka, pokrzywka
	rzadko	nawracające popromienne zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	nieznana	bezpłodność
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	bardzo często	astenia, złe samopoczucie
	często	wynaczynienie****, zapalenie żyły
	rzadko	gorączka
<p>* Odnotowano przypadek mielosupresji zakończony zgonem **Reakcje anafilaktyczne mogą być przyczyną zgonu ***Napady padaczkowe są niekiedy powiązane z reakcjami alergicznymi. ****W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadek wynaczynienia, w tym miejscowa toksyczność w tkance miękkiej, obrzęk, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica, w tym martwica skóry.</p>		

Opis wybranych działań niepożądanych

Ponizej wymieniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych, podane jako średnie wartości procentowe, pochodzą z badań, w których stosowano wyłącznie lek ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi).

Toksyczność hematologiczna

Odnotowano przypadek mielosupresji (patrz punkt 4.4) zakończony zgonem po podaniu fosforanu etopozydu. Mielosupresja jest często czynnikiem ograniczającym wielkość dawki. Szpik kostny zwykle całkowicie powraca do normy do dnia 20. i nie odnotowano skumulowanej toksyczności. Liczba granulocytów i płytek krwi osiąga minimum około 10 do 14 dni po podaniu fosforanu etopozydu, w zależności od drogi podania i schematu leczenia. Minimum osiągnięte jest zwykle wcześniej po podawaniu dożylnym w porównaniu z podawaniem doustnym leku. Leukopenię i ciężką leukopenię (mniej niż 1000 komórek/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 91% i 17% pacjentów leczonych fosforanem etopozydu. Trombocytopenię i ciężką trombocytopenię (mniej niż 50 000 płytek krwi/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 23% i 9% pacjentów leczonych fosforanem etopozydu. Bardzo często u pacjentów z neutropenią leczonych fosforanem etopozydu występowała również gorączka i infekcje. Odnotowano przypadki krwawienia.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Nudności i wymioty są głównymi objawami toksyczności ze strony układu żołądkowo-jelitowego wynikającej ze stosowania fosforanu etopozydu. Nudności i wymioty zwykle można kontrolować za pomocą terapii przeciwwymiotnej.

Wypadanie włosów

Odwracalne wypadanie włosów, niekiedy prowadzące do całkowitej utraty włosów, zaobserwowano u maksymalnie 44% pacjentów leczonych fosforanem etopozydu.

Niedociśnienie

U pacjentów leczonych fosforanem etopozydu odnotowano przemijające niedociśnienie w następstwie szybkiego dożylnego podania leku, które nie było związane z toksycznością kardiologiczną ani zmianami widocznymi w wynikach badania elektrokardiograficznego. Niedociśnienie zwykle ustępuje po wstrzymaniu infuzji fosforanu etopozydu i (lub) zastosowaniu innego leczenia wspomagającego, stosownie do sytuacji. Po ponownym rozpoczęciu infuzji lek należy podawać w wolniejszym tempie. Nie odnotowano przypadków występowania opóźnionego niedociśnienia.

Nadciśnienie

W badaniach klinicznych, w których podawano fosforan etopozydu, odnotowano epizody nadciśnienia. Jeżeli u pacjentów otrzymujących fosforan etopozydu wystąpi klinicznie istotne nadciśnienie, należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające.

Nadwrażliwość

Odnotowano reakcje anafilaktyczne występujące w trakcie lub zaraz po podaniu dożylnym fosforanu etopozydu. Nie wiadomo na pewno, jaką rolę w występowaniu reakcji anafilaktycznych odgrywa stężenie leku lub tempo infuzji. Ciśnienie krwi normalizuje się zwykle w ciągu kilku godzin po wstrzymaniu infuzji. Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić w trakcie podawania początkowej dawki fosforanu etopozydu.

Występowanie reakcji anafilaktycznych (patrz 4.4) przejawiających się dreszczami, tachykardią, skurczem oskrzeli, dusznością, obfitym poceniem się, gorączką, świądem, nadciśnieniem lub niedociśnieniem, omdleniami, nudnościami i wymiotami odnotowano u 3% [7 z 245 pacjentów leczonych lekiem ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) w 7 badaniach klinicznych] pacjentów leczonych lekiem ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). U 2% pacjentów odnotowano wypięki na twarzy, a u 3% wysypkę na skórze. Reakcje te zwykle szybko ustępowały po wstrzymaniu infuzji i podaniu środków podwyższających ciśnienie tętnicze, kortykosteroidów, leków antyhistaminowych lub płynów zwiększających objętość krwi.

Odnotowano również ciężkie reakcje zakończone zgonem, związane ze skurczem oskrzeli po podaniu fosforanu etopozydu. Odnotowano również przypadki wystąpienia bezdechu ze spontanicznym wznowieniem oddychania w następstwie wstrzymania infuzji.

Powikłania metaboliczne

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania fosforanu etopozydu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że profil bezpieczeństwa leku w przypadku pacjentów pediatrycznych i dorosłych będzie taki sam.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Łączne dawki w wysokości od 2,4 g/m² pc. do 3,5 g/m² pc. podawane dożylnie przez trzy dni powodowały ostre zapalenie błon śluzowych i mielotoksyczność. Odnotowano przypadki kwasicy metabolicznej i silnej hepatotoksyczności u pacjentów otrzymujących drogą dożylną większe od zalecanych dawki etopozydu. Podobnej toksyczności można się spodziewać w przypadku przyjmowania leku doustnie. Nie ma specyficznego antidotum. Dlatego należy stosować leczenie objawowe i wspomagające, a pacjenci powinni być bacznie monitorowani. Etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny, kod ATC: L01CB01

Mechanizm działania

Fosforan etopozydu jest metabolizowany w warunkach *in vivo* do aktywnej substancji etopozydu w procesie defosforylacji. Uważa się, że mechanizm działania fosforanu etopozydu jest taki sam jak etopozydu.

Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G₂ cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylniej infuzji lub doustnym podaniu kapsułek wartości C_{max} i AUC wykazują wyraźną zmienność zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i między pacjentami.

Dystrybucja

Średnie objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wahają się w granicach od 18 do 29 litrów. Etopozyd wykazuje niski stopień wnikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. *In vitro* etopozyd wiąże się bardzo łatwo (97%) z białkami osocza ludzkiego.

Stopień wiązania etopozydu jest bezpośrednio zależny od poziomu albumin w surowicy krwi u pacjentów chorych na raka i u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4). Niezwiązana część etopozydu jest zależna w dużym stopniu od stężenia bilirubiny u pacjentów chorych na raka.

Metabolizm

W moczu dorosłych i dzieci stwierdza się obecność metabolitu hydroksykwasu [9-(4,6-0-etylideno-β-d-glukopiranozyd) kwasu 4'-dimetylo-epipodofilowego], tworzonego w wyniku przerwania pierścienia laktonowego. Jest on również obecny w osoczu krwi ludzkiej, prawdopodobnie jako izomer trans. Z moczem ludzkim wydalane są również glukoronid i (lub) koniugaty siarkowe etopozydu. Ponadto ma miejsce O-demetylacja pierścienia dimetoksyfenolowego na szlaku izoenzymu CYP450 3A4, w wyniku której wytwarzany jest odpowiedni katechol.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym losy etopozydu w organizmie można najlepiej opisać jako dwufazowy proces, w którym okres półtrwania dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a biologiczny okres półtrwania od 4 do 11 godzin. Wartości całkowitego klirensu wahają się w granicach od 33 do 48 ml/min lub 16 do 36 ml/min/m² pc. i, jak w przypadku biologicznego okresu półtrwania, są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. Po podaniu dożylnym etopozydu znakowanego ¹⁴C (w dawce od 100 do 124 mg/m² pc.) materiał radioaktywny wydalany był z moczem średnio w 56% (45% dawki wydalanych było jako etopozyd) i z kałem w 44% podanej dawki po upływie 120 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Całkowity klirens i biologiczny okres półtrwania są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym zakresie wielkości dawek wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu krwi w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) rosną liniowo wraz ze zwiększeniem wielkości dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek otrzymujących etopozyd obserwowano zmniejszenie całkowitego klirensu, zwiększenie wartości AUC oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów chorych na raka z zaburzeniami czynności wątroby całkowity klirens etopozydu nie zmniejsza się.

Populacja osób w podeszłym wieku

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami w wieku ≤ 65 lat a pacjentami w wieku > 65 lat, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci mniej więcej 55% dawki wydalana jest z moczem jako etopozyd w ciągu 24 godzin. Średni klirens nerkowy etopozydu wynosi od 7 do 10 ml/min/m² pc, czyli mniej więcej 35% całkowitego klirensu w zakresie wielkości dawek od 80 do 600 mg/m² pc. Etopozyd jest w związku z tym wydalany zarówno w procesach zachodzących w nerkach, jak i poza nimi, tj. w procesach przemiany materii i z żółcią. Wpływ choroby nerek na klirens etopozydu z osocza u dzieci nie jest znany. Podwyższony poziom SGPT u dzieci związany jest ze zmniejszonym całkowitym klirensiem leku. Zmniejszenie całkowitego klirensu etopozydu u dzieci może również być wynikiem wcześniejszego stosowania cisplatyny.

W przypadku dzieci stwierdzono odwrotną zależność między poziomem albumin w osoczu krwi a klirensiem nerkowym etopozydu.

Płeć

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między osobnikami różnej płci, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Interakcje z lekami

W pewnym badaniu nad wpływem innych środków terapeutycznych na wiązanie się w warunkach in vitro etopozydu znakowanego ¹⁴C z białkami surowicy krwi ludzkiej jedynie fenylobutazon, salicylan

sodu i aspiryna wypierały etopozyd z wiązań z białkami w stężeniach zwykle osiągniętych w warunkach in vivo (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

U szczurów i myszy obserwowano występowanie anemii, leukopenii i trombocytopenii, podczas gdy u psów łagodne, odwracalne pogorszenie się czynności wątroby i nerek. Dawka (wyrażona w mg/m² pc.), po której w tych ustaleniach nie były obserwowane działania niepożądane w badaniach nieklinicznych, była większa lub równa około 0,05 największej dawki stosowanej w warunkach klinicznych. Historycznie, zwierzęta wykorzystywane w badaniach nieklinicznych były bardziej wrażliwe niż ludzie na środki cytotoksyczne. U szczurów i myszy odnotowano występowanie atrofii jąder, zatrzymanie spermatogenezy oraz zahamowanie wzrostu.

Mutagenność

Etopozyd powoduje mutacje w komórkach ssaków.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach nad zwierzętami etopozyd wiązano z zależną od wielkości dawki embriotoksycznością i teratogennością.

Rakotwórczość

Biorąc pod uwagę mechanizm działania etopozydu, należy go uważać za potencjalny czynnik rakotwórczy u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cytrynian sodu
Dekstran 40

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy postępować zgodnie z procedurami dotyczącymi właściwego obchodzenia się z lekami przeciwrakowymi i właściwego ich usuwania.

Obchodząc się z produktami cytostatycznymi należy zachować ostrożność. Zawsze należy podejmować odpowiednie kroki w celu zapobiegnięcia ekspozycji. Tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, w obchodzeniu się z i podczas sporządzania roztworu leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na lek ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu fosforanu etopozydu ze skórą lub błoną śluzową należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą.

Roztwory leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy przygotowywać w sterylnych warunkach.

Przygotowywanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) 100 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji

Przed użyciem zawartość każdej fiolki należy poddać rekonstytucji w 5 ml lub 10 ml:

- wody do wstrzykiwań,
- 5% roztworu glukozy lub
- 0,9% roztworu chlorku sodu.

Otrzyma się w wyniku tego roztwór podstawowy zawierający 20 mg/ml lub 10 mg/ml etopozydu.

Po rekonstytucji roztwór można podawać bez dalszego rozcieńczenia lub można go jeszcze bardziej rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu, aby osiągnąć nawet tak małe stężenia etopozydu jak 0,1 mg/ml.

Produkty podawane pozajelitowo muszą przed podaniem zostać sprawdzone wizualnie w celu wykrycia obecności jakichkolwiek cząsteczek stałych lub przebarwień. W przypadku obecności jakichkolwiek przebarwień lub cząsteczek stałych roztwór po rekonstytucji należy zlikwidować.

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest produktem jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowywanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) 1000 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych 1000 mg jest przeznaczony do sporządzania przez personel farmaceutyczny w centralnych oddziałach szpitalnych, w których przygotowuje się cytostatyki. Wszystkie etapy przygotowania leku muszą być przeprowadzone w warunkach zapewniających laminarny przepływ powietrza. Roztwory należy przygotowywać w sterylnych warunkach. Korek fiolki powinien być przekłuty tylko jeden raz i do odciągnięcia roztworu powinien być użyty sterylny zestaw do transfuzji lub jakiegokolwiek inne urządzenie pomocnicze. Jeżeli używa się kolców, powinny one być wyposażone w filtry cząsteczek stałych lub należy skorzystać z innych środków (*np.* filtrów w linii) w celu zagwarantowania, że podawane będą tylko roztwory pozbawione cząsteczek stałych.

Zawartość każdej fiołki z lekiem do wstrzyknięcia ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) 1000 mg musi zostać rozcieńczona w 100 ml:

- wody do wstrzykiwań,
- 5% roztworu glukozy lub
- 0,9% roztworu chlorku sodu.

Otrzyma się w wyniku tego roztwór podstawowy zawierający 10 mg/ml etopozydu.

Otrzymany roztwór podstawowy można podawać bez dalszego rozcieńczania lub można go jeszcze bardziej rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu do osiągnięcia ostatecznego stężenia etopozydu wynoszącego 0,1 mg/ml.

Roztwór podstawowy należy pobrać w warunkach sterylnych, zgodnie z zaleceniami lekarza, i przenieść do butelek do infuzji i (lub) strzykawkę przeznaczonych dla indywidualnych pacjentów. Pobranie musi być dokładne. Roztwór podstawowy powinien zostać użyty najszybciej jak to możliwe (patrz punkt 6.3).

Produkty podawane pozajelitowo muszą przed podaniem zostać sprawdzone wizualnie w celu wykrycia obecności jakichkolwiek cząsteczek stałych lub przebarwień. W przypadku obecności jakichkolwiek przebarwień lub cząsteczek stałych roztwór po rekonstytucji należy zlikwidować.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}>
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

<Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}>
<Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}>

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>
<{DD/MM/RRRR}>
<{DD miesiąc RRRR}>

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej [nazwa urzędu kraju członkowskiego, link do strony].

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA ZEWNĘTRZNEJ STRONIE OPAKOWANIA KARTONOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz aneks I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Etopozyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg etopozydu (w postaci fosforanu)
Każda fiolka zawiera 1000 mg etopozydu (w postaci fosforanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Cytrynian sodu
Dekstran 40

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny. Przy obchodzeniu się z nim zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki (100 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz aneks I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Etopozyd

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt cytotoksyczny. Przy obchodzeniu się z nim zachować ostrożność.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiołki (1000 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych 1000 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Etopozyd (w postaci fosforanu)

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE

Produkt cytotoksyczny. Przy obchodzeniu się z nim zachować ostrożność.

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych (patrz aneks I) 100 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych (patrz aneks I) 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fosforan etopozydu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)
3. Jak podawany będzie lek ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych i w jakim celu się go stosuje

Ten lek dostępny jest pod nazwą ETOPOPHOS lub nazwami pokrewnymi. Każda fiolka zawiera fosforan etopozydu w ilości równoważnej 100 mg lub 1000 mg etopozydu jako aktywnego składnika.

Etopozyd należy do grupy leków zwanych cytostatykami, które stosowane są w leczeniu raka.

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych stosowany jest w leczeniu pewnych rodzajów raka u osób dorosłych:

- rak jądra,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- rak krwi (ostra białaczka szpikowa),
- guzy w układzie limfatycznym (chłoniak Hodgkina, chłoniak nieziarniczny),
- rak układu rozrodczego (ciążowa choroba trofoblastyczna i raka jajnika).

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych stosowany jest w leczeniu pewnych rodzajów raka u dzieci:

- rak krwi (ostra białaczka szpikowa),
- guzy w układzie limfatycznym (chłoniak Hodgkina, chłoniak nieziarniczny),

Dokładny powód, dla którego zalecono przyjmowanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), najlepiej jest przedyskutować z lekarzem.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

Kiedy nie przyjmować leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) w następujących przypadkach:

- uczulenia na etopozyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- niedawnego szczepienia żywą szczepionką, w tym szczepienie przeciwko żółtej febrze;
- karmienia piersią lub planowania karmienia piersią.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub w razie wątpliwości w tej kwestii należy zwrócić się po poradę do swego lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zanim się zacznie otrzymywać lek ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą w następujących przypadkach:

- występowania jakichkolwiek **infekcji**,
- niedawno przebytej **radioterapii lub chemioterapii**,
- niskiego poziomu białek zwanych **albuminami** we krwi,
- choroba wątroby lub nerek.

Skuteczne leczenie przeciwrakowe może szybko zniszczyć dużą ilość komórek rakowych. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować uwolnienie do krwi szkodliwych ilości substancji z tych komórek rakowych. W następstwie tego mogą wystąpić zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub krwi, które mogą doprowadzić do zgonu, jeżeli nie będą leczone.

Aby temu zapobiec, lekarz będzie musiał przeprowadzać regularne badania krwi w celu monitorowania stężenia tych substancji w trakcie leczenia tym lekiem.

Ten lek może powodować zmniejszenie liczby pewnych komórek krwi, co z kolei może być przyczyną występowania infekcji lub sprawić, że w razie skaleczenia krew nie będzie krzepnąć tak dobrze jak powinna. Aby upewnić się, że tak się nie dzieje, na początku leczenia i przed przyjęciem każdej dawki leku przeprowadzane będą badania krwi.

Jeżeli czynność wątroby lub nerek będzie zaburzona, lekarz może również zlecić regularne badania krwi w celu ich monitorowania.

Lek ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) a inne leki

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszelkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jest to szczególnie istotne w następujących przypadkach:

- przyjmowania leku o nazwie cyklosporyna (leku stosowanego w celu osłabienia aktywności systemu odpornościowego),
- leczenia cisplatiną (lekiem stosowanym w leczeniu raka),
- przyjmowania fenytoiny lub jakiegokolwiek innego leku na padaczkę,
- przyjmowania warfaryny (leku zapobiegającego tworzeniu się zakrzepów krwi),
- niedawnego zaszczepienia żywą szczepionką,
- przyjmowania fenylobutazonu, salicylanu sodu lub aspiryny,
- przyjmowania jakichkolwiek antracyklin (grupy leków stosowanej w leczeniu raka),

- przyjmowania jakichkolwiek leków o podobnym mechanizmie działania co ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi),

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie wolno przyjmować podczas ciąży, chyba że na wyraźne zalecenie lekarza.

W okresie przyjmowania leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie wolno karmić piersią.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni zdolni do posiadania potomstwa powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne (np. metodę bariery mechanicznej lub prezerwatywy) w trakcie i przez przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia za pomocą leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi).

Mężczyźni leczeni za pomocą leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie powinni płodzić dzieci w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni się skonsultować w kwestii przechowania nasienia.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni rozważający ewentualność posiadania potomstwa po zakończeniu leczenia za pomocą leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) powinni przedyskutować tę kwestię z lekarzem lub pielęgniarką.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem leku na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku jednak odczuwania zmęczenia, mdłości, zawrotów głowy, nie należy tego robić do czasu przedyskutowania tej kwestii z lekarzem.

Skład leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym

3. Jak podawany będzie lek ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych podawany będzie przez lekarza lub pielęgniarkę. Podawany będzie drogą powolnej infuzji do żyły. Może to zająć od 30 do 60 minut.

Dawka zostanie obliczona przez lekarza dla każdego indywidualnego przypadku. Typowa dawka, wyrażona w ilości etopozydu, to 50 do 100 mg/m² powierzchni ciała, codziennie przez 5 kolejnych dni, lub 100 do 120 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1., 3. i 5. Ten cykl leczenia może zostać powtórzony w zależności od wyników badań krwi, ale nie wcześniej niż po upływie 21 dni od zakończenia pierwszego cyklu.

W przypadku dzieci leczonych na raka krwi lub układu limfatycznego stosowana dawka to 75 do 150 mg/m² powierzchni ciała, codziennie przez 2 do 5 dni.

Czasami lekarz może przepisać inną dawkę, szczególnie w przypadku otrzymywania aktualnie lub wcześniej innego rodzaju leczenia raka lub w przypadku problemów z nerkami.

Przedawkowanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

Ponieważ ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych podawany jest przez lekarza lub pielęgniarkę, przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Jeżeli jednak tak się zdarzy, lekarz będzie leczył wszelkie objawy będące tego następstwem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę: obrzęk języka lub gardła, trudności z oddychaniem, szybkie bicie serca, wypięki na skórze lub wysypka. Mogą to być objawy silnej reakcji alergicznej.

Poważne **uszkodzenie wątroby, nerek lub serca** w wyniku powikłania zwanego zespołem rozpadu guza, wywołanego uwolnieniem do krwiobiegu szkodliwych ilości substancji z komórek rakowych obserwowano czasami, gdy ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych przyjmowany był wraz z innymi lekami na raka.

Do innych działań niepożądanych występujących w trakcie przyjmowania leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należą:

Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż 1 osoby na 10)

- choroby krwi (z tego też powodu między cyklami leczenia wykonywane będą badania krwi)
- przejściowe wypadanie włosów
- nudności i wymioty
- ból brzucha
- utrata apetytu
- zmiany w kolorze skóry (przebarwienia)
- zaparcia
- osłabienie (astenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)
- zwiększona aktywność enzymów wątroby
- podwyższony poziom bilirubiny

Częste działania niepożądane (występujące u 1 na 10 osób do 1 na 100 osób)

- ostra białaczka
- nieregularne bicie serca (arytmia) lub zawał serca (zawał mięśnia sercowego)
- zawroty głowy
- biegunka
- reakcje w miejscu wkłucia
- silna reakcja alergiczna
- wysokie ciśnienie krwi
- niskie ciśnienie krwi
- opryszczka wargowa, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie gardła
- problemy skórne, takie jak swędzenie lub wysypka
- zapalenie żyły
- infekcja

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 na 100 osób do 1 na 1000 osób)

- mrowienie lub drętwienie rąk i stóp
- krwawienie

Rzadkie działania niepożądane (występujące u 1 na 1000 osób do 1 na 10000 osób)

- refluks kwasów żołądkowych
- wysypki
- trudności z przełykaniem
- zmiana w odczuwaniu smaku
- silna reakcja alergiczna
- drgawki (napady padaczkowe)
- gorączka
- senność lub zmęczenie
- problemy z oddychaniem
- przejściowa utrata wzroku
- poważne reakcje skóry i (lub) błon śluzowych, w tym z bolesnymi pęcherzami i gorączką, jak również odrywaniem się rozległych płatów naskórka (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka)
- wysypka podobna do oparzenia słonecznego, niekiedy ciężka, która może wystąpić na skórze wystawionej wcześniej na działanie radioterapii (nawracające popromienne zapalenie skóry)

Częstość występowania nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych)

- zespół rozpadu guza (powikłanie w wyniku uwolnienia do krwi substancji z leczonych komórek raka)
- obrzęk twarzy i języka
- bezpłodność
- trudności z oddychaniem

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ETOPOPHOS (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu kartonowym i fiolce za skrótem EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

- Aktywną substancją leku jest fosforan etopozydu. Każda fiolka zawiera fosforan etopozydu w ilości równoważnej 100 mg lub 1000 mg etopozydu.
- Innymi składnikami są cytrynian sodu i dekstran 40.

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym

Jak wygląda lek ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych co zawiera opakowanie

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych to biały lub białawy suchy proszek. Dostarczany jest on w szklanych fiolkach z korkiem z gumy butylowej z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczelbu krajowym

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

Treść tej ulotki po raz ostatni uaktualniono w {MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>.

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowywanie roztworu dożylnego

Należy postępować zgodnie z procedurami dotyczącymi właściwego obchodzenia się z lekami przeciwrakowymi i właściwego ich usuwania.

Roztwory leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy przygotowywać w sterylnych warunkach.

Preparation of ETOPOPHOS and associated names 100 mg powder for solution for infusion

Przed użyciem zawartość każdej fiolki należy poddać rekonstytucji w 5 ml lub 10 ml:

- wody do wstrzykiwań,
- 5% roztworu glukozy lub
- 0,9% roztworu chlorku sodu.

Otrzyma się w wyniku tego roztwór podstawowy zawierający 20 mg/ml lub 10 mg/ml etopozydu.

Po rekonstytucji roztwór można podawać bez dalszego rozcieńczenia lub można go jeszcze bardziej rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu, aby osiągnąć nawet tak małe stężenia etopozydu jak 0,1 mg/ml.

Używać wyłącznie klarownych roztworów. Mętne lub przebarwione roztwory należy zlikwidować.

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych jest produktem jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowywanie leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) 1000 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych 1000 mg jest przeznaczony do sporządzania przez personel farmaceutyczny w centralnych oddziałach szpitalnych, w których przygotowuje się cytostatyki. Wszystkie etapy przygotowania leku muszą być przeprowadzone w warunkach zapewniających laminarny przepływ powietrza. Roztwory należy przygotowywać w sterylnych warunkach. Korek fiolki powinien być przekłuty tylko jeden raz i do odciążenia roztworu powinien

być użyty sterylny zestaw do transfuzji lub jakiegokolwiek inne urządzenie pomocnicze. Jeżeli używa się kolców, powinny one być wyposażone w filtry cząsteczek stałych lub należy skorzystać z innych środków (np. filtrów w linii) w celu zagwarantowania, że podawane będą tylko roztwory pozbawione cząsteczek stałych.

Zawartość każdej fiolki z lekiem do wstrzyknięcia ETOPOPHOS (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) 1000 mg musi zostać rozcieńczona w 100 ml:

- wody do wstrzykiwań,
- 5% roztworu glukozy lub
- 0,9% roztworu chlorku sodu.

Otrzyma się w wyniku tego roztwór podstawowy zawierający 10 mg/ml etopozydu.

Otrzymany roztwór podstawowy można podawać bez dalszego rozcieńczania lub można go jeszcze bardziej rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu do osiągnięcia ostatecznego stężenia etopozydu wynoszącego 0,1 mg/ml.

Roztwór podstawowy należy pobrać w warunkach sterylnych, zgodnie z zaleceniami lekarza, i przenieść do butelek do infuzji i (lub) strzykawkę przeznaczonych dla indywidualnych pacjentów. Pobranie musi być dokładne. Roztwór podstawowy powinien zostać użyty najszybciej jak to możliwe.

Leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie należy fizycznie mieszać z żadnym innym lekiem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sposób podawania i dawkowanie

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych podawany jest drogą powolnej infuzji dożylniej. (zwykle przez okres 30 do 60 minut). Leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) NIE NALEŻY PODAWAĆ W FORMIE SZYBKIEGO WSTRZYKNIĘCIA DOŻYLNIEGO.

Zalecane dawki leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) to 50 do 100 m² pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1 do 5 lub 100 do 120 mg/m²/ pc./dobę w dniach 1, 3 i 5 co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynności szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego.

Środki ostrożności dotyczące podawania: tak jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, w obchodzeniu się z i podczas przygotowania roztworu leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy zachować ostrożność. Przypadkowa ekspozycja na lek ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych może prowadzić do wystąpienia reakcji skórnych. Zalecane jest używanie rękawiczek ochronnych. W przypadku kontaktu roztworu leku ETOPOPHOS (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) ze skórą lub błoną śluzową należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową wodą.

Należy uważać, aby nie dopuścić do wynaczynienia.

Osoby w starszym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek.

Stosowanie u dzieci

ETOPOPHOS i nazwy produktów związanych stosowany był u pacjentów pediatrycznych w dawkach od 75 do 150 mg/m²/pc/ dobę (w równoważnikach etopozydu) przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. W celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia należy się zapoznać z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy rozważyć wprowadzenie następujących zmian do dawki początkowej w zależności od wyniku pomiaru klirensu kreatyniny.

<u>Wynik pomiaru klirensu kreatyniny</u>	<u>Dawka fosforanu etopozydu</u>
> 50 ml/min	100% dawki
15-50 ml/min	75% dawki

Wielkość kolejnych dawek należy ustalać w zależności od stopnia tolerowania leku przez pacjenta i efektów klinicznych. W przypadku pacjentów, u których klirens kreatyniny jest niższy niż 15 ml/min, oraz pacjentów poddawanych dializie należy rozważyć dalsze zmniejszenie wielkości dawki.