

Príloha III

Informácie o lieku

Poznámka:

Predmetné informácie o lieku sú výsledkom postupu, ktorého sa týka toto rozhodnutie Komisie.

Príslušné orgány členských štátov môžu následne aktualizovať informácie o lieku, v prípade potreby v súčinnosti s referenčným členským štátom, v súlade s postupmi uvedenými v kapitole 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ETOPOPHOS a súvisiace názvy (pozri Prílohu 1) 100 mg prášok na infúzny roztok
ETOPOPHOS a súvisiace názvy (pozri Prílohu 1) 1000 mg prášok na infúzny roztok

[Pozri Prílohu I - [Má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 113,6 mg etopozídiumpfosfátu, čo je ekvivalentné 100 mg etopozidu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1136 mg etopozídiumpfosfátu, čo je ekvivalentné 1000 mg etopozidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

[Má byť vyplnené národne]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm semenníkov

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na prvú líniu liečby rekurentného alebo refraktérneho karcinómu semenníkov u dospelých.

Malobunkový nádor pľúc

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu malobunkového karcinómu pľúc u dospelých.

Hodgkinov lymfóm

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu Hodgkinovho lymfómu u dospelých a pediatrických pacientov.

Non-Hodgkinov lymfóm

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu u dospelých a pediatrických pacientov.

Akútna myeloidná leukémia

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu akútnej myeloidnej leukémie u dospelých a pediatrických pacientov.

Gestačná trofoblastová neoplázia

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný na prvú a druhú líniu liečby v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu vysoko rizikovej gestačnej trofoblastovej neoplázie u dospelých.

Ovariálny karcinóm

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu neepiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých.

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je indikovaný na liečbu platina-rezistentného/refraktérneho epiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa môže podávať len pod stálym dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou antineoplastikami (pozri časť 4.4).

Dospelá populácia

Odporúčaná dávka lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov u dospelých pacientov je 50 až 100 mg/m²/deň (ekvivalent etopozidu) na 1. až 5. deň alebo 100 až 120 mg/m² na 1., 3. a 5. deň každý 3. až 4. týždeň v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu ochorenia. Dávkovanie sa musí upraviť vzhľadom na myelosupresívne účinky iných liekov v danej kombinácii alebo účinky predchádzajúcej rádioterapie alebo chemoterapie (pozri časť 4.4), ktoré mohli spôsobiť úbytok rezervy kostnej drene. Dávky nasledujúce po začiatkovej dávke sa musia upraviť, ak počet neutrofilov je menej ako 500 buniek/mm³ viac ako 5 dní. Okrem toho sa dávka musí upraviť v prípade výskytu horúčky, infekcie, alebo ak je počet trombocytov menší ako 25 000 buniek/mm³, pokiaľ tento pokles nespôsobilo ochorenie. Následné dávky sa musia upraviť v prípade toxicity 3. alebo 4. stupňa, alebo ak je renálny klírens kreatinínu menší ako 50 ml/min. Odporúča sa zníženie dávky o 25% pri zníženom klírense kreatinínu 15 až 50 ml/min.

Opatrenia pri podávaní lieku: Tak ako pri iných potenciálne toxických zložkách aj pri zaobchádzaní a príprave roztoku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov sa vyžaduje opatrnosť. Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie v spojitosti s náhodným vystavením lieku ETOPOPHOS a súvisiacim názvom. Odporúča sa používať rukavice. Ak sa roztok lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite umyte pokožku mydlom a vodou a prepláchnite sliznice vodou (pozri časť 6.6).

Staršia populácia

U starších pacientov (vek > 65 rokov) je potrebná úprava dávkovania iba na základe renálnej funkcie (pozri časť 5.2).

Pediatriká populácia

Hodgkinov lymfóm; non-Hodgkinov lymfóm; akútna myeloidná leukémia

ETOPOPHOS a súvisiace názvy bol použitý u pediatrických pacientov v rozsahu od 75 do 150 mg/m²/deň (ekvivalent etopozidu) počas 2 až 5 dní v kombinácii s ďalšími antineoplastikami. Príslušný liečebný režim sa musí zvoliť vzhľadom na lokálne štandardy v starostlivosti.

Ovariálny karcinóm; malobunkový karcinóm pľúc; gestačná trofoblastová neoplázia; karcinóm semenníkov

Účinnosť a bezpečnosť lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má na základe nameraného klírensu kreatinínu zväžiť nasledujúca úprava začiatočnej dávky.

<u>Meraný klírens kreatinínu</u>	<u>Dávka etopozídiulfosfátu</u>
>50 ml/min	100% dávka
15-50 ml/min	75% dávka

U pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 15 ml/min a na dialýze sa pravdepodobne bude vyžadovať ďalšie zníženie dávky, nakoľko klírens etopozidu je u týchto pacientov viac znížený (pozri časť 4.4). Následné dávkovanie pri stredne závažnej a závažnej poruche funkcie obličiek musí byť založené na znášanlivosti a klinickom účinku (pozri časť 4.4). Vzhľadom k tomu, že etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné, môže sa podávať pred hemodialýzou a po nej (pozri časť 4.9).

Spôsob podávania

Etopozídiulfosfát sa podáva pomocou pomalej intravenózneho infúzie (obvykle počas 30 až 60 minútového intervalu) (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontaindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie vakcíny proti žltej zimnici alebo iných živých vakcín je kontraindikované u imunosuprimovaných pacientov (pozri časť 4.5).

Laktácia (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa môže podávať len pod stálym dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou antineoplastikami. Lekár musí vyhodnotiť potrebu a užitočnosť lieku voči riziku nežiaducich reakcií vo všetkých prípadoch, kde sa použitie lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov zvažuje na chemoterapiu. Väčšina týchto nežiaducich reakcií je reverzibilných, ak sa včas odhalia. Ak sa objavia závažné reakcie, je potrebné znížiť dávkovanie alebo prerušiť liečbu a urobiť primerané nápravné opatrenia podľa zhodnotenia klinického stavu lekárom. Pri opätovnom začatí liečby liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami sa vyžaduje opatrnosť a primerané uváženie ďalšej potreby lieku, ako aj osobitná pozornosť týkajúca sa možného opakovaného výskytu toxicity.

Myelosupresia

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spájanou s liečbou liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami. Po podaní etopozídiulfosfátu bola hlásená smrteľná myelosupresia. Pacienti, ktorí sú liečení liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami musia byť starostlivo a často sledovaní s ohľadom na myelosupresiu počas liečby aj po nej. Nasledujúce hematologické parametre sa musia merať na začiatku liečby a pred každou ďalšou dávkou lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov: počet krvných doštičiek, hemoglobín, počet bielych krviniek a diferenciál. Ak sa pred začatím liečby etopozidom vykonala rádioterapia alebo chemoterapia, je potrebný primeraný časový odstup, aby bolo možné zotavenie kostnej drene. ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa nesmie podávať pacientom s počtom neutrofilov menším ako 1 500 buniek/mm³ alebo počtom trombocytov menším ako 100 000 buniek/mm³, pokiaľ tento pokles nespôsobilo malígne ochorenie. Dávky nasledujúce po začiatočnej dávke sa musia upraviť, ak je počet neutrofilov menší ako 500 buniek/mm³ počas viac ako 5 dní alebo je spojený s horúčkou alebo infekciou, ak je

počet trombocytov menší ako 25 000 buniek/mm³, ak sa vyvinie akákoľvek toxicita 3. alebo 4. stupňa, alebo ak je renálny klírens menší ako 50 ml/min.

Môže sa vyskytnúť závažná myelosupresia, ktorá môže spôsobiť infekciu alebo krvácanie. Pred začatím liečby liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami sa musia u pacienta dostať pod kontrolu bakteriálne infekcie.

Sekundárna leukémia

U pacientov liečených chemoterapeutickými režimami zahŕňajúcimi etopozid bol popísaný výskyt akútnej leukémie, ktorá sa môže vyskytnúť s myelodysplastickým syndrómom alebo bez neho. Nie je známe ani kumulatívne riziko ani predispozičné faktory súvisiace s rozvojom sekundárnej leukémie. Poukázalo sa na úlohu dávkovacích schém aj kumulatívnych dávok etopozidu, nebolo to však ešte jednoznačne zafinované.

V niektorých prípadoch sekundárnej leukémie u pacientov liečených epipodofylotoxínmi sa pozorovala abnormalita na chromozóme 11q23. Táto abnormalita sa pozorovala aj u pacientov s rozvojom sekundárnej leukémie po liečbe chemoterapeutickými režimami nezahŕňajúcimi epipodofylotoxíny, ako aj pri leukémii, ktorá sa vyskytla *de novo*. Ďalším znakom spojeným so sekundárnou leukémiou u pacientov liečených epipodofylotoxínmi sa zdá byť krátka doba latencie s priemerným stredným časom do rozvoja leukémie približne 32 mesiacov.

Hypersenzitivita

Pri lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvoch si lekári musia byť vedomí možného výskytu anafylaktickej reakcie, ktorá sa prejavuje zimnicou, pyrexiou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe a hypotenziou, ktorá môže byť smrteľná. Liečba je symptomatická. Liečba liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami sa musí okamžite ukončiť a podľa zväzenia lekára sa majú následne podať presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminiká alebo objemové expandéry.

Hypotenzia

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa má podávať len pomalou intravenóznou infúziou (zvyčajne počas 30 až 60 minútového intervalu), nakoľko sa ako možný vedľajší účinok rýchlej intravenózne iniekcii zaznamenala hypotenzia.

Reakcie v mieste vpichu iniekcii

Počas podávania lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov sa môžu vyskytnúť reakcie v mieste vpichu iniekcii. Z dôvodu nožnej extravazácie sa odporúča dôsledne sledovať miesto vpichu infúzie pre možnú infiltráciu počas podávania lieku.

Nízka hladina sérového albumínu

Nízka hladina sérového albumínu je spájaná so zvýšenou expozíciou etopozidu. Z toho dôvodu u pacientov s nízkou hladinou sérového albumínu môže byť zvýšené riziko výskytu toxicít spojených s etopozidom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov postupujúcich hemodialýzu so stredne závažnou (CrCl =15 až 50 ml/min) alebo závažnou (CrCl <15 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa musí etopozid podávať v zníženej dávke (pozri časť 4.2). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa musia merať hematologické parametre a v ďalších cykloch sa musí zväžiť úprava dávkovania na základe hematologickej toxicity a klinického účinku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa musí pravidelne sledovať funkcia pečene kvôli riziku akumulácie.

Syndróm z rozpadu nádorových buniek

Po užití etopozidu v spojitosti s ďalšími chemoterapeutickými liekmi bol hlásený syndróm z rozpadu nádorových buniek (niekedy smrteľný). Na odhalenie včasných prejavov syndrómu z rozpadu nádorových buniek, a to hlavne u pacientov s rizikovými faktormi ako masívne nádory senzitivne na liečbu a renálna insuficiencia, je potrebné dôsledné sledovanie pacientov. U pacientov s rizikom tejto komplikácie liečby sa musia zväžiť aj príslušné preventívne opatrenia.

Mutagénny potenciál

Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu. Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo. Etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, preto je potrebné uvážiť konzerváciu spermii za účelom budúceho otcovstva (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok ďalších liekov na farmakokinetiku etopozídiulfosfátu

Keď sa perorálny etopozid podával súbežne s vysokými dávkami cyklosporínu, po ktorých sa dosiahli plazmatické koncentrácie vyššie ako 2 000 ng/ml, došlo k 80% zvýšeniu expozície etopozidu (AUC) s 38% poklesom celkového telového klírensu etopozidu v porovnaní so samotným etopozidom.

Súbežná liečba cisplatinou je spájaná so zníženým celkovým telovým klírensom etopozidu.

Súbežná liečba fenytoínom je spájaná so zvýšeným klírensom etopozidu a zníženou účinnosťou a ďalšia antiepileptická liečba indukujúca enzýmy môže byť spájaná so zvýšeným klírensom lieku ETOPOPHOS a priradených názvov a zníženou účinnosťou.

Keďže etopozídiulfosfát je konvertovaný fosforyláciou *in vivo* na etopozid, pri podávaní etopozídiulfosfátu s liekmi, ktoré sú známe inhibíciou činnosti fosfatázy, sa musí postupovať obozretne, nakoľko takáto kombinácia môže znížiť účinnosť etopozídiulfosfátu.

Väzba na plazmatické bielkoviny *in vitro* je 97%. Fenylbutazón, natriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová môžu vytiesniť etopozid z väzby na plazmatické bielkoviny.

Účinok etopozídiulfosfátu na farmakokinetiku iných liekov.

Súbežné podávanie antiepileptík a lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov môže viesť k zníženiu kontroly záchvatov v dôsledku farmakokinetických interakcií medzi liekmi.

Súbežná liečba warfarínom a etopozidom môže spôsobiť zvýšenie INR (International Normalized Ratio). Odporúča sa dôsledne sledovať INR.

Farmakodynamické interakcie

Pri použití vakcíny proti žltej zimnici existuje zvýšené riziko smrteľného systémového ochorenia spôsobeného vakcínou. Živé vakcíny sú u imunosuprimovaných pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3)

Dá sa očakávať, že predchádzajúce alebo súbežné užitie iných liekov s podobným myelosupresívnym účinkom ako má etopozid bude mať aditívny alebo synergický účinok (pozri časť 4.4).

V predklinických experimentoch bola hlásená skrížená rezistencia medzi antracyklínmi a etopozidom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať náležité antikoncepčné opatrenia na zabránenie gravidity počas liečby etopozidom. Etopozid sa preukázal ako teratogénny u myší a potkanov (pozri časť 5.3). Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití etopozídiumpfosfátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vo všeobecnosti etopozid môže spôsobiť poškodenie plodu, ak je podávaný gravidným ženám. ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa nesmie používať počas gravidity, ak klinický stav ženy nevyžaduje liečbu etopozidom. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby neotehotneli. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po nej. Ak sa tento liek použije počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, má byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Etopozid sa vylučuje do ľudského mlieka. Existuje možnosť závažných nežiaducich reakcií z lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov u dojčených detí. Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu sa musí urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami (pozri časť 4.3).

Fertilita

Keďže etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, je možné zvážiť konzerváciu spermií za účelom budúceho otcovstva.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Etopozídiumpfosfát môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ktoré ovplyvňujú schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ako sú únava, somnolencia, nauzea, vracanie, kortikálna slepota, hypersenzitívne reakcie s hypotenziou. Ak sa u pacientov vyskytnú takéto nežiaduce reakcie, nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spájanou s liečbou liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami. V klinických štúdiách, v ktorých sa ETOPOPHOS a súvisiace názvy podával ako jediná látka pri celkovej dávke $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkolvek závažnosti leukopénia (91 %), neutropénia (88 %), anémia (72 %), trombocytopénia (23 %), asténia (39 %), nauzea a/alebo vracanie (37 %), alopecia (33 %) a zimnica a /alebo horúčka (24 %).

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov boli hlásené z klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Uvedené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie do nasledujúcich kategórií: *veľmi časté* ($\geq 1/10$), *časté* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *menej časté* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *zriedkavé* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *neznáme* (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (MedDRA terminológia)
<i>Infekcie a nákazy</i>	časté	infekcia
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	časté	akútna leukémia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	veľmi časté	anémia, leukopénia, myelosupresia*, neutropénia, trombocytopénia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	časté	anafylaktické reakcie**
	neznáme	angioedém, bronchospazmus
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	neznáme	syndróm z rozpadu nádorových buniek
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrat
	menej časté	periférna neuropatia
	zriedkavé	prechodná kortikálna slepota, neurotoxicity (<i>napr.</i> , somnolencia a únava), optická neuritída, záchvat***
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	časté	arytmia, infarkt myokardu
<i>Poruchy ciev</i>	časté	hypertenzia, prechodná systolická hypotenzia následkom rýchleho intravenózneho podávania
	menej časté	krvácanie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	zriedkavé	intersticiálna pneumonitída, pľúcna fibróza
	neznáme	bronchospazmus
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	veľmi časté	abdominálna bolesť, anorexia, zápcha, nauzea a vracanie
	časté	hnačka, mukozitída (vrátane stomatitídy a ezofagitídy)
	zriedkavé	dysgeuzia, dysfágia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	veľmi časté	zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená

		aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín, hepatotoxicita
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	veľmi časté	alopécia, pigmentácia
	časté	pruritus, vyrážka, žihľavka
	zriedkavé	dermatitída na mieste predchádzajúceho ožarovania, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	neznáme	neplodnosť
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	veľmi časté	asténia, malátnosť
	časté	extravazácia****, flebitída
	zriedkavé	pyrexia
<p>*Bola hlásená myelosupresia so smrteľným koncom **Anafylaktické reakcie môžu byť smrteľné ***Záchvat je príležitostne spájaný s alergickými reakciami. **** Komplikácie po uvedení lieku na trh hlásené pre extravazáciu zahŕňali lokálnu toxicitu mäkkého tkaniva, opuchnutie, bolesť, celulitídu a nekrózu vrátane nekrózy kože.</p>		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V nižšie uvedených odsekoch, incidencie nežiaducich udalostí uvedené ako priemerné percentá sú vyvodené zo štúdií, ktoré využívali liečbu jedinou látkou liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami.

Hematologická toxicita

Po podaní etopozídiumpfosfátu bola hlásená myelosupresia (pozri časť 4.4) so smrteľným koncom. Myelosupresia je najčastejšie limitujúca dávku. Zotavenie kostnej drene je väčšinou ukončené do 20. dňa a nebola hlásená žiadna kumulatívna toxicita. Najnižšie hodnoty počtu granulocytov a trombocytov sa zvyknú vyskytovať približne 10 až 14 dní po podaní etopozídiumpfosfátu v závislosti od cesty podania a liečebnej schémy. Po intravenóznom podaní sa najnižšie hodnoty zvyknú dosiahnuť (časovo) skôr ako po perorálnom. Pri užití etopozídiumpfosfátu sa leukopénia pozorovala u 91 % a závažná leukopénia (menej ako $1\ 000$ buniek/ mm^3) u 17 %. Pri užití etopozídiumpfosfátu sa trombocytopénia pozorovala u 23 % a závažná trombocytopénia (menej ako $50\ 000$ trombocytov/ mm^3) u 9 %. U pacientov s neutropéniou liečených etopozídiumpfosfátom boli tiež veľmi často hlásené horúčka a infekcia. Bolo hlásené krvácanie.

Gastrointestinálna toxicita

Nauzea a vracanie sú hlavnými gastrointestinálnymi toxicitami etopozídiumpfosfátu. Nauzeu a vracanie je možné zvyčajne kontrolovať antiemetickou liečbou.

Alopécia

Reverzibilná alopecia, ktorá niekedy postupovala do úplnej holohlavosti, sa pozorovala u 44 % pacientov liečených etopozídiumpfosfátom.

Hypotenzia

U pacientov liečených etopozídiomfosfátom bola po rýchlom intravenóznom podaní hlásená prechodná hypotenzia, ktorá sa nespájala s kardiotoxicitou ani zmenami na elektrokardiografe. Hypotenzia zvyčajne reaguje na prerušenie infúzie etopozídiomfosfátu a/alebo na podanie inej primeranej podpornej liečby. Keď sa infúzia podáva znova, musí sa použiť pomalšia rýchlosť. Oneskorená hypotenzia sa nezaznamenala.

Hypertenzia

V klinických štúdiách s etopozídiomfosfátom boli hlásené prípady hypertenzie. Ak sa u pacientov liečených etopozídiomfosfátom objaví klinicky významná hypertenzia, je potrebné začať primeranú podpornú liečbu.

Hypersenzitivita

Počas intravenózneho podania etopozídiomfosfátu alebo ihneď po ňom boli hlásené anafylaktické reakcie. Nie je istá úloha, ktorú pri rozvoji anafylaktických reakcií zohráva koncentrácia alebo rýchlosť podávania infúzie. Krvný tlak sa zvyčajne normalizuje v priebehu niekoľkých hodín po prerušení infúzie. Anafylaktické reakcie sa môžu vyskytnúť pri začiatkovej dávke etopozídiomfosfátu.

Anafylaktické reakcie (pozri časť 4.4), ktoré sa prejavujú zimnicou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe, diaforézou, pyrexiou, pruritom, hypertenziou alebo hypotenziou, synkopou, nauzeou a vracaním boli hlásené u 3 % (7 z 245 pacientov liečených liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami v 7 klinických štúdiách) pacientov liečených liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami. Sčervenanie tváre bolo hlásené u 2 % pacientov a kožné vyrážky u 3 % pacientov. Tieto reakcie zvyčajne zareagovali ihneď na prerušenie infúzie a na podanie presorických látok, kortikosteroidov, antihistaminík alebo objemových expandérov podľa potreby.

Pri použití etopozídiomfosfátu boli hlásené aj akútne smrteľné reakcie spojené s bronchospazmom. Taktiež bolo hlásené apnoe so spontánnym obnovením dýchania po prerušení infúzie.

Metabolické komplikácie:

Po užití etopozídiomfosfátu v kombinácii s inými chemoterapeutikami (pozri časť 4.4) bol hlásený syndróm z rozpadu nádorových buniek (niekedy smrteľný).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil medzi pediatrickými pacientmi a dospelými sa očakáva, že bude rovnaký.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Celkové dávky od 2,4 g/m² do 3,5 g/m² podávané intravenózne počas troch dní viedli k závažnej mukozitíde a myelotoxicite. U pacientov liečených vyššími intravenóznymi dávkami etopozidu ako sa odporúča, bola hlásená metabolická acidóza a prípady závažnej hepatálnej toxicity. Podobné toxicity sa môžu očakávať pri perorálnej liekovej forme. Nie je dostupné špecifické antidotum. Liečba má byť preto symptomatická a podporná a pacienti musia byť starostlivo sledovaní. Etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, deriváty podofylotoxínu, ATC kód: L01CB01

Mechanizmus účinku

Etopozídiumfosfát je metabolizovaný *in vivo* na účinnú látku etopozid defosforyláciou. Mechanizmus účinku etopozídiumfosfátu je považovaný za rovnaký ako u etopozidu.

Hlavný účinok etopozidu sa zdá byť v neskoršej S-fáze a skoršej G₂-fáze časti cyklu buniek cicavcov. Môžu sa vyskytovať dve odpovede závislé od dávky: pri vysokých koncentráciách (10 µg/ml alebo viac) sa pozoruje lýza buniek vstupujúcich do mitózy, pri nízkych koncentráciách (0,3 až 10 µg/ml) sú bunky blokované, aby vstúpili do profázy. Mikrotubulárne zoskupenie nie je ovplyvnené. Prevažujúci makromolekulárny účinok etopozidu sa javí v ruptúre dvojitého vlákna interakciou s DNA topoizomerázou II alebo tvorbou voľných radikálov. Preukázalo sa, že etopozid spôsobuje zastavenie metafázy v kuracích fibroblastoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznei infúzii alebo perorálnom podaní kapsuly, hodnoty C_{max} a AUC vykazujú zreteľnú intra- a inter-individuálnu variabilitu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučných objemov v rovnovážnom stave je v rozsahu od 18 do 29 litrov. Etopozid preukazuje slabú penetráciu do CSF (cerebro-spinálna tekutina). *In vitro* sa etopozid vysoko viaže na ľudské bielkoviny (97 %) v plazme.

Pomer väzby etopozidu koreluje priamo so sérovým albumínom u pacientov s rakovinou a u obyčajných dobrovoľníkov (pozri časť 4.4). U pacientov s rakovinou nenaviazaná frakcia etopozidu významne koreluje s bilirubínom.

Biotransformácia

Metabolit hydroxykyseliny [kyselina 4'-dimetylepipodofyl-9-(4,6 O-etylidén-β-D-glukopyranozid)], vytvorený otvorením laktonového kruhu, sa zistil v moči dospelých a detí. Taktiež je prítomný v ľudskej plazme pravdepodobne ako trans izomér. Glukuronidové a/alebo sulfátové konjugáty etopozidu sa taktiež vylučujú do ľudského moču. Okrem toho, k O-demetyláci dimetoxifenolového kruhu dochádza prostredníctvom izoenzymovej cesty CYP450 3A4 za vzniku zodpovedajúceho katecholu.

Eliminácia

Dispozíciu etopozidu pri intravenóznom podaní najlepšie opisuje bifazický proces s distribučným polčasom približne 1,5 hodiny a terminálnym eliminačným polčasom v rozsahu 4 až 11 hodín. Celkový klírens látky v tele sa pohybuje od 33 do 48 ml/min alebo od 16 do 36 ml/min/m² a rovnako ako terminálny eliminačný polčas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislý. Po intravenóznom podaní ¹⁴C etopozidu (100 až 124 mg/m²) bola stredná návratnosť rádioaktivity v moči 56 % (45 % dávky bolo vylúčené ako etopozid) a fekálna návratnosť rádioaktivity 44 % z dávky podanej za 120 hodín.

Linearita/nelinearita

Celkový klírens látky v tele a rovnako aj terminálny eliminačný poločas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislý. V rámci rovnakého rozsahu dávky, oblasti pod koncentráciou v plazme vs. časové krivky (AUC) ahodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) sa zvyšujú lineárne s dávkou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek dostávajúcich etopozid sa preukázal znížený celkový telesný klírens, zvýšené AUC a vyšší distribučný objem v rovnovážnom stave (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

U dospelých pacientov s rakovinou aj s dysfunkciou pečene nie je celkový telesný klírens etopozidu znížený.

Staršia populácia

Aj keď boli pozorované menšie rozdiely vo farmakokinetických parametroch u pacientov vo veku ≤ 65 rokov a > 65 rokov, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

Pediatrická populácia

U detí je približne 55 % dávky vylučovanej do moču ako etopozid za 24 hodín. Stredný renálny klírens etopozidu je 7 až 10 ml/min/m² alebo okolo 35 % celkového telesného klírensu v celom rozsahu dávky od 80 až 600 mg/m². Etopozid je preto vylučovaný aj renálnymi aj nerenálnymi procesmi, t.j. metabolizmom a vylučovaním žlčou. Vplyv ochorenia obličiek na klírens etopozidu v plazme u detí nie je známy. U detí sú zvýšené hladiny SGPT (sérum glutamát-pyruvát transamináza) spojené so zníženým celkovým telesným klírensom liekov. Predchádzajúce podávanie cisplatiny u detí môže taktiež viesť k zníženiu celkového telesného klírensu etopozidu.

U detí bol zistený nepriamy vzťah medzi hladinami albumínu v plazme a renálnym klírensom etopozidu.

Pohlavie

Aj keď boli medzi pohlaviami pozorované menšie rozdiely vo farmakokinetických parametroch, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

Liekové interakcie

V štúdií účinkov iných liečiv na *in vitro* viazanie ¹⁴C etopozidu na ľudské bielkoviny v sére, len fenylobutazón, natriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová vytesnili etopozid naviazaný na proteín v koncentráciách všeobecne dosiahnutých *in vivo* (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

Bola pozorovaná anémia, leukopénia a trombocytopénia u potkanov a myší, kým psy mali miernu reverzibilnú deterioráciu funkcie pečene a obličiek. Násobky dávky (založený na mg/m² dávkach) pre tieto zistenia pri hladine, kedy sa nepozorovali nežiaduce účinky (NOAEL, no-observed adverse-effects-level), v predklinických štúdiách boli ≥ približne 0,05 krát v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou. Historicky, predklinické druhy boli citlivejšie v porovnaní s ľuďmi voči cytotoxickým látkam. Bola hlásená testikulárna atrofia, zástava spermatogenézy a spomalenie rastu u potkanov a myší.

Mutagenita

Etopozid je mutagénny v bunkách cicavcov.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na zvieratách bol etopozid spájaný s dávkovo súvisiacou embryotoxicitou a teratogenitou.

Karcinogénny potenciál

Na základe mechanizmu účinku sa má etopozídiumpfosfát považovať za potenciálny karcinogén u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

nátrumcitrát

dextran 40

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musia sa dodržiavať postupy pre správnu manipuláciu a likvidáciu antikarcinogénnych liekov.

Pri akejkoľvek manipulácii s cytostatikami sa musí zaobchádzať obozretne. Postupujte vždy v súlade s postupmi na predchádzanie expozície. Tak ako pri iných potenciálne toxických zložkách aj pri zaobchádzaní a príprave lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov sa vyžaduje opatrnosť. Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie v spojitosti s náhodným vystavením lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov. Odporúča sa používať rukavice. Ak pokožka alebo sliznice prídu do kontaktu s etopozídiumpfosfátom, okamžite umyte pokožku mydlom a vodou a sliznice prepláchnite vodou.

Roztoky ETOPOPHOS a súvisiace názvy musia byť pripravené za aseptických podmienok.

Príprava lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov 100 mg prášku na infúzny roztok

Pred použitím sa obsah každej injekčnej liekovky musí rekonštituovať 5 ml alebo 10 ml:

- vody na injekciu alebo,

- 5% roztokom glukózy alebo,
- 0,9% roztokom chloridu sodného.

Tým sa vytvorí rekonštituovaný zásobný roztok obsahujúci 20 mg/ml alebo 10 mg/ml etopozidu.

Po rekonštitúcii sa roztok môže podávať bez ďalšieho riedenia alebo môže byť ďalej riedený 5% roztokom glukózy, alebo 0,9% roztokom chloridu sodného na získanie koncentrácií až 0,1 mg/ml etopozidu.

Pred podávaním sa lieky podávané parenterálne musia vizuálne skontrolovať kvôli akýmkoľvek časticiam alebo zafarbeniu. Rekonštituovaný roztok sa musí znehodnotiť, ak sa spozorovalo akékoľvek zafarbenie alebo tuhé častice.

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov 1 000 mg prášku na infúzny roztok

ETOPOPHOS a súvisiace názvy 1 000 mg je určený pre manipuláciu farmaceutickému personálu v centrálnych nemocničných jednotkách na prípravu cytostatík. Všetky kroky prípravy sa musia vykonať v podmienkach laminárneho prúdenia vzduchu. Roztoky musia byť pripravené za prísne aseptických podmienok. Zátka injekčnej liekovky sa má prepichnúť len raz a na vytiahnutie roztoku sa musí použiť sterilná transfúzna súprava alebo nejaký iný pomocný nástroj. Ak sa používajú hroty, musia byť vybavené filtrami častíc alebo sa musia dodržiavať iné opatrenia (napr. in-line filtre), aby sa zabezpečilo podávanie iba takých roztokov, ktoré sú zbavené tuhých častíc.

Obsah každej injekčnej liekovky ETOPOPHOS a súvisiacich názvov 1 000 mg musí byť zriedený v 100 ml:

- vody na injekciu alebo,
- 5% roztokom glukózy alebo,
- 0,9% roztoku chloridu sodného.

Tým sa vytvorí rekonštituovaný zásobný roztok obsahujúci 10 mg/ml etopozidu.

Výsledný zásobný roztok sa môže podávať bez ďalšieho zriedenia alebo môže byť ďalej zriedený 5 % roztokom glukózy, alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného do finálnej koncentrácie 0,1 mg/ml etopozidu.

Podľa predpisu lekára sa zásobný roztok musí odoberať za aseptických podmienok a preniesť do infúzných fliaš a/alebo striekačiek pre jednotlivých pacientov. Pri odoberaní sa musí zabezpečiť presné meranie. Zásobný roztok sa musí použiť čo najskôr (pozri časť 6.3).

Pred podávaním sa lieky podávané parenterálne musia vizuálne skontrolovať kvôli akýmkoľvek časticiam alebo zafarbeniu. Rekonštituovaný roztok sa musí znehodnotiť, ak sa spozorovalo akékoľvek zafarbenie alebo tuhé častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu 1 - Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

<Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}>

<Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}>

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

<{DD/MM/RRRR}>

<{DD. mesiac RRRR}>

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke [názov a prepojenie na agentúru členského štátu].

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

TEXT OZNAČENIA VONKAJŠEJ ŠKATULKY

1. NÁZOV LIEKU

ETOPOPHOS a súvisiace názvy 100 mg prášok na infúzny roztok
ETOPOPHOS a súvisiace názvy 1 000 mg prášok na infúzny roztok

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

etopozid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg etopozidu (ako fosfát)
Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg etopozidu (ako fosfát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

nátrumcitrát
dextran 40

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický. Manipulujte s obozretnosťou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie injekčnej liekovky (100 mg)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ETOPOPHOS a súvisiace názvy 100 mg prášok na infúzny roztok

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

etopozid

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

Len na jednorazové použitie.

Cytotoxický. Manipulujte s obozretnosťou.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie injekčnej liekovky (1 000 mg)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ETOPOPHOS a súvisiace názvy 1 000 mg prášok na infúzny roztok

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

etopozid (ako fosfát)

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

Cytotoxický. Manipulujte s obozretnosťou.

PÍ SOMNÁ INFORMÁC IA PRE POUŽ ÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ETOPOPHOS a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 100 mg prášok na infúzny roztok
ETOPOPHOS a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 1 000 mg prášok na infúzny roztok

etopozídiumfosfát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ETOPOPHOS a súvisiace názvy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete ETOPOPHOS a súvisiace názvy
3. Ako užívať ETOPOPHOS a súvisiace názvy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ETOPOPHOS a súvisiace názvy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ETOPOPHOS a súvisiace názvy a na čo sa používa

Názov tohto lieku je ETOPOPHOS a súvisiace názvy. Každá injekčná liekovka obsahuje etopozídiumfosfát, ktorý zodpovedá etopozidu 100 mg alebo 1 000 mg, čo je účinná látka lieku.

Etopozid patrí do skupiny liekov nazývaných cytostatiká, ktoré sa používajú na liečbu nádoru.

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa používa na liečbu niektorých typov rakoviny u dospelých:

- karcinóm semenníkov
- malobunkový karcinóm pľúc
- rakovina krvi (akútna myeloidná leukémia)
- nádor v lymfatickom systéme (Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm)
- rakovina reprodukčného systému (gestačná trofoblastická neoplázia a karcinóm vaječníkov)

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa používa na liečbu niektorých typov rakoviny u detí:

- rakovina krvi (akútna myeloidná leukémia)
- rakovina v lymfatickom systéme (Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm)

Presný dôvod, prečo vám bol predpísaný ETOPOPHOS a súvisiace názvy je najlepšie prekonzultovať so svojím lekárom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete ETOPOPHOS a súvisiace názvy

Neužívajte ETOPOPHOS a súvisiace názvy

- ak ste alergický na etopozid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak ste nedávno dostali živú vakcínu, vrátane vakcíny proti žltej zimnici.
- ak dojčíte alebo plánujete dojčiť

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného alebo nie ste si istý, či sa vás to týka, povedzte to vášmu lekárovi, ktorý vám s tým poradí.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať ETOPOPHOS a súvisiace názvy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- ak máte akékoľvek **infekcie**.
- ak ste už podstúpili liečbu **ožarovaním alebo chemoterapiu**.
- ak máte nízke hladiny bielkoviny nazývanej **albumín** v krvi.
- ak máte poruchu funkcie pečene alebo obličiek.

Účinná protirakovinová liečba môže rýchlo zničiť rakovinové bunky vo veľkom počte. Vo veľmi zriedkavých prípadoch to môže spôsobiť uvoľňovanie škodlivého množstva látok z týchto nádorových buniek do krvi. Ak sa to stane, môže to spôsobiť problémy s pečeňou, obličkami, srdcom, alebo krvou, ktoré môžu spôsobiť smrť, ak sa neliečia.

Aby sa tomu zabránilo, bude potrebné, aby váš lekár počas liečby týmto liekom vykonal pravidelné krvné testy na sledovanie hladín týchto látok.

Tento liek môže spôsobiť zníženie hladín niektorých krvných buniek, čo by u vás mohlo spôsobiť výskyt infekcií alebo by to mohlo znamenať, že vaša krv sa nezráža tak, ako by sa mala, keď sa porežete. Krvné testy sa budú odoberať na začiatku vašej liečby a pred každou dávkou, ktorú užíjete, aby sa zabezpečilo, že sa také niečo nestane.

Ak máte zníženú funkciu pečene alebo obličiek, váš lekár vám možno tiež bude chcieť odoberať krv na pravidelné testy na sledovanie týchto hladín.

Iné lieky a ETOPOPHOS a súvisiace názvy

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Toto je obzvlášť dôležité

- ak užívate liek nazývaný ciklosporín (liek používaný na znižovanie činnosti imunitného systému).
- ak ste boli liečený cisplatinou (liek na liečbu rakoviny).
- ak ste užívali fenytoín alebo akékoľvek iné lieky na liečbu epilepsie.
- ak ste užívali warfarín (liek používaný proti krvným zrazeninám).
- ak ste boli nedávno očkovaný akýmkoľvek živými vakcínami.
- ak ste užívali fenylbutazón, sodnú soľ kyseliny salicylovej alebo kyselinu acetylsalicylovú.
- ak ste užívali akékoľvek antracyklíny (skupina liekov, ktorá sa používa pri liečbe rakoviny).
- ak užívate akékoľvek lieky s podobným mechanizmom účinku ako má liek ETOPOPHOS a súvisiace názvy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa nesmie užívať počas tehotenstva, kým to nie je jednoznačne stanovené lekárom.

Nesmiete dojsť, kým užívate liek ETOPOPHOS a súvisiace názvy.

Pre pacientov aj pacientky v plodnom veku platí, že majú užívať účinnú antikoncepčnú metódu (*napr.* bariérovú metódu alebo kondómy) počas liečby a najmenej 6 mesiacov po skončení liečby liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami.

Pacientom liečeným liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a najmenej 6 mesiacov po jej skončení. U mužov sa navyše odporúča vyhľadať poradenstvo ohľadom konzervácie spermií pred začatím liečby.

Pacienti aj pacientky, ktorí zvažujú mať dieťa po skončení liečby liekom ETOPOPHOS a súvisiacimi názvami, to majú prekonzultovať so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa však cítite unavený, je vám zle od žalúdka, točí sa vám hlava alebo máte závrat, nevykonávajte túto činnosť, pokiaľ to neprekonzultujete s vaším lekárom.

ETOPOPHOS a súvisiace názvyobsahuje

Má byť vyplnené národne

3. Ako užívať ETOPOPHOS a súvisiace názvy

ETOPOPHOS a súvisiace názvy vám podá lekár alebo zdravotná sestra. Podaný bude pomalou infúziou do žily. Môže to trvať 30 až 60 minút.

Dávka, ktorú dostanete, bude pre vás špecifická, takže ju doktor prepočíta. Obvyklá dávka, založená na etopozide, je 50 až 100 mg/m² plochy povrchu tela, denne počas 5 dní za sebou alebo 100 až 120 mg/m² plochy povrchu tela na 1., 3. a 5 deň. Tento liečebný postup sa môže potom opakovať v závislosti od výsledkov krvných testov, avšak neuskutoční sa najmenej 21 dní po prvom liečebnom postupe.

U detí liečených na rakovinu krvi alebo lymfatického systému sa denne počas 2 až 5 dní užije dávka 75 až 150 mg/m² plochy povrchu tela.

Lekár niekedy môže predpísať inú dávku, najmä ak užívate alebo ste užívali iné liečby vašej rakoviny, alebo ak máte problémy s obličkami.

Ak ste dostali viac lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov, ako sa ste mali

Predávkovanie je nepravdepodobné, nakoľko ETOPOPHOS a súvisiace názvy vám podajú lekár a zdravotná sestra. Ak sa však niečo také vyskytne, váš lekár bude liečiť príznaky, ktoré budú nasledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, alebo lekárniky alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Povedzte okamžite svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky: opuchnutie jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním, rýchly tep srdca, začervenanie pokožky alebo vyrážka. Môžu to byť prejavy závažnej alergickej reakcie.

Závažné **poruchy pečene, obličiek alebo poškodenia srdca** boli niekedy pozorované v dôsledku stavu nazývaného syndróm z rozpadu nádorových buniek spôsobeného škodlivým množstvom látok z nádorových buniek uvoľnených do krvného riečiska, ak sa ETOPOPHOS a súvisiace názvy užil spolu s inými liekmi, ktoré sa užívajú na liečbu rakoviny.

Možné vedľajšie účinky vyskytujúce sa pri lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov sú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí)

- poruchy krvi (to je prečo sa u vás vykonajú krvné testy medzi obdobiami liečby)
- dočasná strata vlasov
- nevoľnosť a vracanie
- bolesť brucha
- strata chuti do jedla
- zmena farby pokožky (pigmentácia)
- zápcha
- pocit slabosti (asténia)
- pocit nepohody vo všeobecnosti (malátnosť)
- poškodenie pečene (hepatotoxicita)
- zvýšené pečenejové enzýmy
- žltacka (zvýšený bilirubín)

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u 1 z 10 až 1 zo 100 ľudí)

- akútna leukémia
- nepravidelný pulz srdca (arytmia), alebo infarkt srdca (infarkt myokardu)
- závrat
- hnačka
- reakcie v mieste vpichu infúzie
- závažné alergické reakcie
- vysoký krvný tlak
- nízky tlak krvi
- opar na perách, afty (vredy) v ústach a hrdle
- problémy s pokožkou ako je svrbenie alebo vyrážka
- zápal žily
- infekcia

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u 1 zo 100 až 1 z 1000 ľudí)

- mravčenie alebo strata citlivosti v rukách a nohách
- krvácanie

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u 1 z 1000 až 1 z 10 000 ľudí)

- pálenie záhy
- sčervenenie
- ťažkosti s prehĺtaním
- zmena v spôsobe vnímania chuti
- závažné alergické reakcie
- kŕče (záchvat)
- horúčka
- spavosť alebo únava
- ťažkosti s dýchaním
- dočasná strata zraku
- závažné kožné reakcie a/alebo reakcie na membránach slizníc, ktoré môžu zahŕňať bolestivé pľuzgiere a horúčku, vrátane rozsiahleho odlupovania kože (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza)
- vyrážka ako zo spálenia od slnka, ktorá sa môže vyskytnúť na koži po predchádzajúcom ožarovaní a môže byť závažná (dermatitída vyvolaná ožarovaním)

Neznáme (frekvenciu výskytu nie je možné určiť z dostupných údajov)

- syndróm z rozpadu nádorových buniek (komplikácie z látok uvoľňovaných z liečených nádorových buniek, ktoré sa dostávajú do krvi)
- opuchnutie tváre alebo jazyka
- neplodnosť
- ťažkosti s dýchaním

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ETOPOPHOS a súvisiace názvy

Má byť vyplnené národne

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ETOPOPHOS a súvisiace názvy obsahuje

- Účinná látka je etopozídiumpfosfát. Každá injekčná liekovka obsahuje etopozídiumpfosfát, ktorý zodpovedá 100 mg alebo 1 000 mg etopozidu.
- Ďalšie zložky sú natriumcitrát a dextran 40.

Má byť vyplnené národne

Ako vyzerá ETOPOPHOS a súvisiace názvy a obsah balenia

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je biely až takmer biely suchý prášok. Dodáva sa v injekčnej liekovke zo skla s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým odklápacím uzáverom.

Má byť vyplnené národne

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800

04013 Sermoneta

Latina, Taliansko

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Má byť vyplnené národne

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava intravenózneho roztoku.

Musia sa dodržiavať postupy pre správnu manipuláciu a likvidáciu antikarcinogénnych liekov.

Roztoky ETOPOPHOS a súvisiace názvy musia byť pripravené za aseptických podmienok.

Pred použitím sa musí obsah každej injekčnej liekovky rekonštituovať 5 ml alebo 10 ml:

- vody na injekciu alebo,
- 5% roztokom glukózy alebo,
- 0,9% roztokom chloridu sodného.

Tým sa vytvorí rekonštituovaný zásobný roztok obsahujúci 20 mg/ml alebo 10 mg/ml etopozidu. Po rekonštitúcii sa roztok môže podávať bez ďalšieho riedenia alebo môže byť ďalej riedený 5% roztokom glukózy, alebo 0,9% roztokom chloridu sodného na získanie koncentrácií až 0,1 mg/ml etopozidu.

Používajte len číre roztoky. Zakalené alebo zafarbené roztoky sa musia zlikvidovať.

ETOPOPHOS a súvisiace názvy je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov 1 000 mg prášok na infúzny roztok

ETOPOPHOS a súvisiace názvy 1000 mg je určený pre manipuláciu farmaceutickému personálu v centrálnych nemocničných jednotkách na prípravu cytostatík. Všetky postupy prípravy sa musia vykonať v podmienkach laminárneho prúdenia vzduchu. Roztoky musia byť pripravené za prísne aseptických podmienok. Zátka injekčnej liekovky sa má prepichnúť len raz a na vytiahnutie roztoku sa musí použiť sterilná transfúzna súprava alebo nejaký iný pomocný nástroj. Ak sa používajú hroty, musia byť vybavené filtrami častíc alebo sa musia dodržiavať iné opatrenia (*napr. in-line filtre*), aby sa zabezpečilo podávanie iba takých roztokov, ktoré sú zbavené tuhých častíc.

Obsah každej injekčnej liekovky ETOPOPHOS a súvisiacich názvov 1000 mg musí byť zriedený v 100 ml:

- vody na injekciu alebo,
- 5% roztoku glukózy alebo
- 0,9% roztoku chloridu sodného.

Tým sa vytvorí rekonštituovaný zásobný roztok obsahujúci 10 mg/ml etopozidu.

Výsledný zásobný roztok sa môže podať bez ďalšieho zriedenia alebo sa môže ďalej zriediť 5% roztokom glukózy alebo 0,9% roztokom chloridu sodného do konečnej koncentrácie 0,1 mg/ml etopozidu.

Podľa predpisu lekára sa zásobný roztok musí odoberať za aseptických podmienok a preniesť do infúzných fliaš a/alebo striekačiek pre jednotlivých pacientov. Pri odoberaní sa musí zabezpečiť presné meranie. Zásobný roztok sa musí použiť čo najskôr.

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa fyzicky nesmú miešať s akýmkoľvek iným liekom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podávanie a dávkovanie

ETOPOPHOS a súvisiace názvy sa podáva len pomalou intravenóznou infúziou (zvyčajne počas 30 až 60 minútového intervalu), keďže bola hlásená hypotenzia ako možný vedľajší účinok rýchlej

intravenózne injekcie. ETOPOPHOS a súvisiace názvy SA NESMIE PODÁVAŤ RÝCHLOU INTRAVENÓZNOU INJEKCIU.

Odporúčaná dávka lieku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov je 50 až 100 mg/m²/deň (ekvivalent etopozidu) na 1. až 5. deň alebo 100 až 120 mg/m² na 1., 3. a 5. deň každý 3. až 4. týždeň v kombinácii s ďalšími liekmi na liečbu ochorenia. Dávkovanie sa musí upraviť vzhľadom na myelosupresívne účinky iných liekov v danej kombinácii alebo účinky predchádzajúcej radiačnej terapie alebo chemoterapie, ktoré mohli spôsobiť narušenie rezervy kostnej drene.

Opatreniapri podávaní lieku: Tak ako pri iných potenciálne toxických zložkách aj pri zaobchádzaní a príprave roztoku ETOPOPHOS a súvisiacich názvov sa vyžaduje opatrnosť. Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie v spojitosti s náhodným vystavením lieku ETOPOPHOS a súvisiacim názvom. Odporúča sa používať rukavice. Ak sa ETOPOPHOS a súvisiace názvy dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite umyte pokožku mydlom a vodou a prepláchnite sliznice vodou.

Musí sa postupovať obozretne na zabránenie extravazácii.

Starší

U starších pacientov (vek > 65 rokov) je potrebná len úprava dávkovania na základe renálnej funkcie.

Použitie v pediatrickej populácii

ETOPOPHOS a súvisiace názvy bol použitý u pediatrických pacientov v rozsahu od 75 do 150 mg/m²/deň (ekvivalent etopozidu) počas 2 až 5 dní v kombinácii s ďalšími antineoplastikami. Liečebný režim sa musí zvoliť na základe lokálnych štandardov v starostlivosti.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí na základe nameraného klírensu kreatinínu zväžiť nasledujúca úprava začiatkovej dávky.

Meraný klírens kreatinínu

>50 ml/min

15-50 ml/min

Dávka etopozídiulfosfátu

100 % dávky

75 % dávky

Následné dávkovanie musí byť založené na znášateľnosti pacienta a klinickom účinku. U pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 15 ml/min a na dialýze je potrebné zväžiť ďalšie zníženie dávky.