

## **Priloga III**

### **Informacije o zdravilu**

Opomba:

Te informacije o zdravilu so rezultat napotitvenega postopka, na katerega se nanaša sklep Evropske komisije.

Informacije o zdravilu se lahko naknadno posodobijo s strani pristojnega organa države članice v povezavi z referenčno državo članico, kot je primerno v skladu s postopki opisanimi v poglavju 4 pod naslovom III Direktive 2001/83/ES.

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,  
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

ETOPOPHOS in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg prašek za raztopino za infundiranje  
ETOPOPHOS in povezana imena (glejte Prilogo I) 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica.]

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg etopozida v obliki 113,6 mg etopozid fosfata. etopozida.  
Ena viala vsebuje 1000 mg etopozida v obliki 1136 mg etopozid fosfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica.]

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak mod

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za prvo linijo zdravljenja rekurentnega ali refraktarnega raka mod pri odraslih.

#### Drobnocelični pljučni rak

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih.

#### Hodgkinov limfom

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje Hodgkinovega limfoma pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

#### Ne-Hodgkinov limfom

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

#### Akutna mieloblastna levkemija

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje akutne mieloblastne levkemije pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih.

#### Gestacijska trofoblastna neoplazija

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za prvo in drugo linijo zdravljenja visokotvegane gestacijske trofoblastne neoplazije.

## **Rak jajčnikov**

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je, v kombinaciji z drugimi odobrenimi kemoterapevtiki, indicirano za zdravljenje neepitelijskega raka jajčnikov pri odraslih.

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je indicirano za zdravljenje na platino odpornega/refraktarnega epitelijskega raka jajčnikov pri odraslih.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb (glejte poglavje 4.4).

#### ***Odrasli***

Priporočeni odmerek zdravila ETOPOPHOS in povezana imena pri odraslih bolnikih je 50 do 100 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida), 1. do 5. dan ali 100 do 120 mg/m<sup>2</sup>, 1., 3. in 5. dan na vsake 3 do 4 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, odobreni za uporabo pri zdravljeni bolezni. Odmerjanje zdravila je treba prilagoditi glede na možne mielosupresivne učinke drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombiniranem zdravljenju, ali glede na učinke predhodne radioterapije ali kemoterapije (glejte poglavje 4.4), ki so morda zmanjšali zalogo kostnega mozga. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod 500/mm<sup>3</sup> več kot 5 dni. Poleg tega je treba odmerek prilagoditi, če se pojavijo zvišana telesna temperatura, okužbe ali če je število trombocitov nižje od 25.000 celic/mm<sup>3</sup> razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi same bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če se pojavijo neželeni učinki 3. ali 4. stopnje toksičnosti ali če je ledvični očistek nižji od 50 ml/min. Če je očistek kreatinina 15 do 50 ml/min, je priporočljivo zmanjšanje odmerka za 25 %.

Previdnostni ukrepi pri dajanju: Pri ravnanju in pripravi raztopine zdravila ETOPOPHOS in povezana imena je potrebna previdnost, tako kot velja za vse potencialno toksične spojine. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavljenostjo zdravilu ETOPOPHOS in povezana imena. Priporočljiva je uporaba rokavic. Če pride raztopina zdravila ETOPOPHOS in povezana imena v stik s kožo ali sluznico, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico pa izprati z vodo (glejte poglavje 6.6).

#### ***Starejši***

Pri starejših bolnikih (starost > 65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno, razen zmanjšanja na osnovi delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

#### ***Pediatrična populacija***

##### Hodgkinov limfom; ne-Hodgkinov limfom; akutna mieloblastna levkemija

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena so pri pediatričnih bolnikih uporabljali v razponu od 75 do 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida) 2 do 5 dni v kombinaciji z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe. Za ustrezen režim zdravljenja je treba upoštevati trenutne lokalne smernice zdravljenja.

##### Rak jajčnikov; drobnocelični pljučni rak; gestacijska trofoblastna neoplazija; rak mod

Varnost in učinkovitost zdravila ETOPOPHOS in povezana imena pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

## ***Okvara ledvic***

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba začetni odmerek prilagoditi glede na izmerjeno vrednost očistka kreatinina.

### **Izmerjeni očistek kreatinina**

> 50 ml/min  
15 do 50 ml/min

### **Odmerek etopozid fosfata**

100 % običajnega odmerka  
75 % običajnega odmerka

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 15 ml/min, ki prejemajo dializo, bo morda potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka, saj je pri teh bolnikih očistek etopozida dodatno zmanjšan (glejte poglavje 4.4). Naslednji odmerki pri zmerni in hudi okvari ledvic so odvisni od bolnikovega prenašanja etopozida in kliničnega učinka (glejte poglavje 4.4). Ker se etopozid in njegovi presnovki ne dializirajo, ga je mogoče dajati pred hemodializo in po njej (glejte poglavje 4.9).

### **Način uporabe**

Etopozid fosfat se daje v počasni intravenski infuziji (običajno v obdobju 30 do 60 minut) (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno cepljenje proti rumeni mrzlici ali cepljenje z drugimi živimi cepivi je kontraindicirano pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.5).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravljenje z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena lahko uvede in nadzira le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Zdravnik mora pred uporabo zdravila ETOPOPHOS in povezana imena ovrednotiti potrebo in koristnost zdravljenja glede na tveganje za neželene učinke. Večina neželenih učinkov je reverzibilnih, če jih odkrijemo dovolj zgodaj. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je potrebno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje in po zdravnikovi presoji uvesti korektivne ukrepe. Ponovno zdravljenje z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena uvedemo previdno in po presoji bolnikove potrebe po nadaljnjem zdravljenju, pri tem pa skrbno pazimo, da se neželeni učinki ne bi ponovili.

### ***Mielosupresija***

Mielosupresija, ki omejuje nadaljnje odmerjanje, je najpomembnejši neželeni učinek zdravila ETOPOPHOS in povezana imena. Po dajanju etopozid fosfata so poročali o smrti zaradi mielosupresije. Bolnike je treba skrbno in pogosto spremljati glede znakov mielosupresije med in po zdravljenju z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena. Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim naslednjim odmerkom zdravila ETOPOPHOS in povezana imena je treba izmeriti naslednje hematološke parametre: število trombocitov, hemoglobin, število levkocitov in diferencialno krvno sliko. Če je bolnik pred pričetkom zdravljenja z etopozidom prejemal radioterapijo ali kemoterapijo, je potreben ustrezen časovni zamik terapije, ki omogoči okrevanje kostnega mozga. Zdravila ETOPOPHOS in povezana imena se ne sme dajati bolnikom s številom nevtrofilcev pod 1.500 celic/mm<sup>3</sup> ali s številom trombocitov pod 100.000 celic/mm<sup>3</sup>, razen v primeru, ko je število celic zmanjšano zaradi maligne bolezni. Odmerke, ki sledijo začetnemu odmerku, je treba prilagoditi, če je število nevtrofilcev pod 500 celic/mm<sup>3</sup> več kot 5 dni ali se pojavita tudi zvišana telesna temperatura

ali okužba, če je število trombocitov pod 25.000 celic/mm<sup>3</sup>, če se pojavi kateri od neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje toksičnosti ali če je ledvični očistek nižji od 50 ml/min.

Po uporabi se lahko pojavi huda mielosupresija, katere posledica so lahko okužbe ali krvavitve. Bakterijske okužbe morajo biti pod nadzorom pred pričetkom zdravljenja z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena.

### ***Sekundarna levkemija***

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapevtiki, in pri katerih je režim zdravljenja vključeval tudi etopozid, so opisali pojav akutne levkemije, ki se je pojavila z ali brez mielodisplastičnega sindroma. Niti celotno tveganje niti predispozicijski dejavniki, ki vplivajo na pojav sekundarne levkemije, niso znani. Domneva se, da na nastanek sekundarne levkemije vplivata tako režim odmerjanja kot celotna količina prejetega etopozida, vendar pomen teh dveh dejavnikov ni bil jasno določen.

Pri nekaterih bolnikih s sekundarno levkemijo, ki so se zdravili z epipodofilotoksini, so opazili okvaro kromosoma 11q23. Enako okvaro so opazili tudi pri bolnikih s sekundarno levkemijo, ki so se zdravili s kemoterapevtskimi režimi zdravljenja, ki niso vključevali epipodofilotoksinov in pa pri bolnikih, ki so za levkemijo zboleli na novo. Še ena značilnost, povezana s sekundarno levkemijo pri bolnikih, ki so se zdravili z epipodofilotoksini, je kratka latentna doba s povprečnim časom do razvoja levkemije približno 32 mesecev.

### ***Preobčutljivost***

Zdravnik mora biti pozoren na možnost anafilaktične reakcije pri zdravljenju z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena, ki se kaže kot mrzlica, zvišana telesna temperatura, tahikardija, bronhospazem, dispneja in hipotenzija, in se lahko konča s smrtjo. Zdravljenje je simptomatsko. Zdravljenje z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena je treba takoj ukiniti, po presoji zdravnika pa uporabiti zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroide, antihistaminike in plazemske ekspanderje.

### ***Hipotenzija***

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena se sme dajati le v počasni intravenski infuziji (običajno v obdobju od 30 do 60 minut), saj so poročali o hipotenziji kot možnem neželenem učinku hitrega intravenskega injiciranja.

### ***Reakcija na mestu injiciranja***

Med dajanjem zdravila ETOPOPHOS in povezana imena se lahko pojavijo reakcije na mestu infundiranja. Zaradi možnosti za ekstravazacijo je treba mesto infundiranja med dajanjem zdravila natančno kontrolirati glede infiltracije.

### ***Nizke vrednostmi serumskih albuminov***

Nizke vrednostmi serumskih albuminov so povezane s povečano izpostavljenostjo etopozidu. Bolniki z nizkimi vrednostmi serumskih albuminov so posebej dovzetni za neželene učinke etopozida.

### ***Okvarjeno delovanje ledvic***

Pri bolnikih z zmerno (CrCl = 15 do 50 ml/min) ali hudo (CrCl < 15 ml/min) okvaro ledvic, ki prejemajo hemodializo, je treba etopozid dajati v zmanjšanem odmerku (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic je treba izmeriti hematološke parametre in razmisliti o prilagoditvah odmerka v nadaljnjih ciklih glede na hematološko toksičnost in klinični učinek.

### ***Okvarjeno delovanje jeter***

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba redno nadzorovati delovanje jeter. Pri teh bolnikih namreč obstaja tveganje za kopičenje zdravila.

### ***Sindrom tumorske lize***

O sindromu tumorske lize (ki je bil včasih smrten) so poročali po uporabi zdravila VEPESID in povezana imena skupaj z drugimi kemoterapevtiki. Potrebno je natančno spremljanje bolnikov za zaznavo zgodnjih znakov sindroma tumorske lize, še posebej pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so na zdravljenje občutljivi obsežni tumorji in ledvična odpoved. Razmisliti je treba tudi o ustreznih preventivnih ukrepih pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za tovrsten zaplet zdravljenja.

### ***Mutageni potencial***

Glede na možno mutageno delovanje etopozida, morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem. Bolnikom, ki želijo spočeti otroka po prenehanju zdravljenja, se priporoča genetsko svetovanje. Etopozid lahko zmanjša plodnost pri moških, zato je, zaradi možnosti kasnejšega očetovstva, priporočljiv odvzem in hramba sperme (glejte poglavje 4.6).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### ***Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko etopozid fosfata***

Sočasno dajanje visokih odmerkov ciklosporina, ki povzroči plazemsko koncentracijo nad 2.000 ng/ml, in peroralnega etopozida poveča izpostavljenost etopozidu za 80 % (AUC) in zmanjša celotni telesni očistek etopozida za 38 % v primerjavi z dajanjem samega etopozida.

Sočasno zdravljenje s cisplatinom zmanjša celoten telesni očistek etopozida.

Sočasno zdravljenje s fenitoinom je povezano s povečanim očistkom etopozida in z njegovo zmanjšano učinkovitostjo. Tudi druga protiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, so lahko povezana s povečanim očistkom zdravila ETOPOPHOS in povezana imena in z njegovo zmanjšano učinkovitostjo.

Ker se etopozid fosfat *in vivo* pretvori v etopozid s fosforilacijo, je potrebna previdnost pri dajanju etopozid fosfata skupaj z zdravili, za katera je znano, da zavirajo delovanje fosfataze, saj tovrstna kombinacija lahko zmanjša učinkovitost etopozid fosfata.

*In vitro* vezava etopozida na plazemske beljakovine je 97 %. Fenilbutazon, natrijev salicilat in acetilsalicilna kislina lahko izpodrineta etopozid, vezan na plazemske beljakovine.

### ***Učinek etopozid fosfata na farmakokinetiko drugih zdravil***

Sočasno dajanje antiepileptikov in zdravila ETOPOPHOS in povezana imena lahko vodi v zmanjšan nadzor nad konvulzijami zaradi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med zdravili.

Sočasno zdravljenje z varfarinom lahko povzroči povečane vrednosti INR (internacionalno normalizirano razmerje). Priporoča se skrbno spremljanje vrednosti INR.

### ***Farmakodinamično medsebojno delovanje***

Pri cepljenju s cepivom proti rumeni mrzlici obstaja povečano tveganje za razvoj sistemske bolezni, povezane s cepljenjem, ki je lahko smrtna. Cepljenje z živimi cepivi je kontraindicirano pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3).



Pri predhodni ali sočasni uporabi drugih zdravil s podobnim mielosupresivnim delovanjem kot etopozid, lahko pričakujemo aditiven ali sinergističen učinek (glejte poglavje 4.4). V predkliničnih študijah so poročali o navzkrižni rezistenci med antraciklini in etopozidom.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem z etopozidom morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo za preprečitev zanositve. Dokazano je, da je etopozid teratogeno pri miših in podganah (glejte poglavje 5.3). Glede na možno mutageno delovanje etopozida, morajo tako ženske kot moški uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem (glejte poglavje 4.4). Bolnikom, ki želijo spočeti otroka po prenehanju zdravljenja, se priporoča genetsko svetovanje.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi etopozid fosfata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Etopozid lahko škoduje plodu, če ga dajemo nosečnici. Zdravila ETOPOPHOS in povezana imena se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen kadar klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z etopozidom. Bolnicam v rodni dobi je treba med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem odsvetovati nosečnost. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem, jo je treba opozoriti na možne škodljive učinke za plod.

#### Dojenje

Etopozid se izloča v materino mleko. Obstaja možnost resnih neželenih učinkov, ki jih zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena lahko povzroči pri dojenem otroku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena, pri čemer je treba upoštevati korist dojenja za otroka in pomembnost zdravljenja za mater (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Etopozid lahko zmanjša plodnost pri moških, zato je, zaradi možnosti kasnejšega očetovstva, priporočljiv odvzem in hramba sperme.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji z zdravilom Vepesid niso izvedli. Etopozid fosfat lahko povzroči neželene učinke, ki vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, npr. utrujenost, somnolenca, navzea, bruhanje, kortikalna slepota, preobčutljivostne reakcije s hipotenzijo. Bolniki, pri katerih se pojavijo tovrstni neželeni učinki, ne smejo voziti in upravljati s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Mielosupresija, ki omejuje nadaljnje odmerjanje, je najpomembnejši toksični učinek zdravila ETOPOPHOS in povezana imena. V kliničnih študijah, kjer so dajali zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena v monoterapiji v skupnem odmerku  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , so bili najpogostejši neželeni

učinki katere koli resnosti levkopenija (91 %), nevtropenija (88 %), anemija (72 %) trombocitopenija (23 %), astenija (39 %), navzea in/ali bruhanje (37 %), alopecija (33 %) in mrzlica in/ali vročina (24 %).

#### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ( $\geq 1/10$ ), *pogosti* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *občasni* ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), *redki* ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek (v skladu z izrazi MedDRA)</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	pogosti	okužba
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	pogosti	akutna levkemija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	zelo pogosti	anemija, levkopenija, mielosupresija*, nevtropenija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	pogosti	anafilaktične reakcije**
	neznana	angioedem, bronhospazem
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neznana	sindrom tumorske lize
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti	omotica
	občasni	periferna nevropatija
	redki	prehodna kortikalna slepota, nevtrotoksičnost ( <i>npr.</i> somnolenca in utrujenost), optični nevritis, konvulzije***
<i>Srčne bolezni</i>	pogosti	aritmija, miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti	hipertenzija, prehodna sistolična hipotenzija po hitri intravenski uporabi
	občasni	krvavitev
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	redki	intersticijski pnevmonitis, pljučna fibroza
	neznana	bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	zelo pogosti	abdominalna bolečina, anoreksija, zaprtje, navzea in bruhanje
	pogosti	diareja, mukozitis (vključno s stomatitisom in ezofagitisom)
	redki	disgevizija, disfagija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zelo pogosti	zvečana vrednost alanin-aminotransferaze, zvečana vrednost alkalne fosfataze, zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvečana vrednost bilirubina, hepatotoksičnost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	zelo pogosti	alopecija, pigmentacija
	pogosti	pruritus, izpuščaj, urtikarija
	redki	dermatitis po obsevanju, Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	neznana	neplodnost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti	astenija, splošno slabo počutje
	pogosti	ekstravazacija****, flebitis
	redki	pireksija

\*Poročali so o mielosupresiji s smrtnim izidom.

**\*\***Reakcije anafilaktičnega tipa so lahko smrtne.  
**\*\*\***Konvulzije so občasno povezane z alergijskimi reakcijami.  
**\*\*\*\***Med zapleti, opisani v zvezi z ekstravazacijo med obdobjem trženja zdravila, so lokalni toksični učinki na mehko tkivo, otekanje, bolečine, celulitis in nekroza, vključno z nekrozo kože.

### Opis izbranih neželenih učinkov

V spodnjih odstavkih navedene incidence neželenih učinkov, prikazane kot povprečni odstotek, izvirajo iz študij, v katerih so zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena uporabljali kot monoterapijo.

#### *Hematotoksičnost*

Po uporabi etopozid fosfata so poročali o smrti zaradi mielosupresije (glejte poglavje 4.4). Mielosupresija je neželeni učinek, ki najpogosteje omejuje nadaljnje odmerjanje. Kostni mozeg si navadno opomore do 20. dne, o kumulativni toksičnosti pa niso poročali. Najnižje vrednosti granulocitov in trombocitov se navadno pojavijo približno 10 do 14 dni po prejetju etopozid fosfata in so odvisne od načina dajanja in sheme zdravljenja. Najnižje vrednosti se običajno pojavijo prej v primeru intravenske kot v primeru peroralne uporabe. Levkopenijo so opazili pri 91 %, hudo levkopenijo (manj kot 1.000 celic/mm<sup>3</sup>) pa pri 17 % bolnikov, zdravljenih z etopozid fosfatom. Trombocitopenijo so opazili pri 23 %, hudo trombocitopenijo (manj kot 50.000 celic/mm<sup>3</sup>) pa pri 9 % bolnikov, zdravljenih z etopozid fosfatom. Pri bolnikih z nevtropenijo, ki so se zdravili z etopozid fosfatom, so zelo pogosto poročali o zvišani telesni temperaturi in okužbah. Poročali so o krvavitvah.

#### *Gastrointestinalna toksičnost*

Glavna neželena učinka etopozid fosfata na prebavila sta navzea in bruhanje. Navzea in bruhanje se običajno lahko nadzira z antiemetiki.

#### *Alopecija*

O reverzibilni alopeciji, ki je včasih napredovala do popolne plešavosti, so poročali pri do 44 % bolnikov, ki so se zdravili z etopozid fosfatom.

#### *Hipotenzija*

Po hitrem intravenskem dajanju etopozid fosfata so poročali o prehodni hipotenziji, ki ni bila povezana s kardiotoksičnostjo ali elektrokardiografskimi spremembami. Hipotenzija se po navadi odzove na prenehanje infundiranja etopozid fosfata in/ali drugo podporno zdravljenje, kot je ustrezno. Ob ponovnem začetku dajanja infuzije mora biti infundiranje počasnejše. Hipotenzije, ki bi se pojavila naknadno, niso opazili.

#### *Hipertenzija*

V kliničnih študijah, ki so vključevale etopozid fosfat, so poročali o epizodah hipertenzije. Če se pri bolnikih, ki prejemajo etopozid fosfat, pojavi klinično pomembna hipertenzija, je potrebno uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

#### *Preobčutljivost*

Med intravenskim dajanjem etopozid fosfata ali takoj po njem so bile opisane reakcije anafilaktičnega tipa. Vloga koncentracije ali hitrosti infundiranja pri nastanku reakcij anafilaktičnega tipa ni povsem jasna. Krvni tlak se po navadi normalizira v nekaj urah po prenehanju infuzije. Reakcije anafilaktičnega tipa se lahko pojavijo med začetnim odmerkom etopozid fosfata.

O anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.4), ki se kažejo z mrzlico, tahikardijo, bronhospazmom, dispnejo, diaforezo, pireksijo, pruritusom, hipertenzijo in hipotenzijo, sinkopo, navzeo in bruhanjem,

so poročali pri 3 % (7 od 245 bolnikov, zdravljenih z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena v 7 kliničnih študijah) bolnikov, zdravljenih z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena. O vročinskih oblivih so poročali pri 2 % bolnikov, o kožnih izpuščajih pa pri 3 % bolnikov. Ti neželeni učinki so se običajno takoj odzvali na prekinitev infundiranja in na dajanje zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kortikosteroidov, antihistaminikov ali plazemskih ekspanderjev.

Pri zdravljenju z etopozid fosfatom so poročali tudi o akutnih reakcijah z bronhospazmom, ki so se končale s smrtjo. Poročali so tudi o apneji s spontano ponovno vzpostavitvijo dihanja po prekinitvi infundiranja.

#### *Metabolični zapleti*

O sindromu tumorske lize (ki je bil včasih smrten) so poročali po uporabi etopozid fosfata skupaj z drugimi kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Pričakuje se, da sta varnostna profila pediatričnih bolnikov in odraslih enaka.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Celokupni odmerki od 2,4 g/m<sup>2</sup> do 3,5 g/m<sup>2</sup> dani intravensko v treh dneh so povzročili hud mukozitis in mielotoksičnost. Pri bolnikih, ki so prejeli etopozid intravensko in v odmerkih, ki so bili višji od priporočenih, so opazili metabolično acidozo in hudo hepatotoksičnost. Podobne toksičnosti je mogoče pričakovati ob uporabi peroralne oblike zdravila. Specifičnega antidota ni na voljo. Zdravljenje je simptomatsko in podporno, bolnika je potrebno skrbno spremljati. Etopozid in njegovi presnovki se ne dializirajo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Citostatiki, rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine, derivati podofilotoksina, oznaka ATC: L01CB01

#### Mehanizem delovanja

Etopozid fosfat se *in vivo* presnavlja v učinkovino etopozid s postopkom defosforilacije. Mehanizem delovanja etopozid fosfata se šteje za enakega mehanizmu delovanja etopozida.

Glavni učinek je njegovo delovanje na pozno S in zgodnjo G<sub>2</sub> fazo delitve celice pri celicah sesalcev. Kaže dvojno od odmerka odvisno delovanje: pri višjih koncentracijah (10 µg/ml ali več) pride do lize celic, ki vstopajo v mitozo. Pri nižjih koncentracijah (0,3 do 10 µg/ml) pa pride do inhibicije vstopa celice v profazo. Ne vpliva na mikrotubularno strukturo. Ključno delovanje etopozida na makromolekule je povzročanje zlomov DNA vijačnice z interakcijo z DNA topoizomerozo II ali s formiranjem prostih radikalov. Dokazali so, da etopozid na piščančjih fibroblastih povzroča zaustavljanje delitve v metafazi.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Tako po intravenski kot po peroralni uporabi je opaziti izrazito variabilnost  $C_{\max}$  in AUC tako pri posamezniku kot med posameznimi bolniki.

### Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je od 18 do 29 litrov. Etopozid slabo prehaja v cerebrospinalno tekočino. *In vitro* se etopozid močno (97 %) veže na humane plazemske beljakovine.

Obseg vezave etopozida je direktno povezan z nivojem serumskih albuminov pri rakavih bolnikih in zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4). Nevezan delež etopozida korelira pri rakavih bolnikih z bilirubinom.

### Biotransformacija

V urinu odraslih in otrok najdemo hidrosikislinski presnovek [4'-dimetil-epipodofilna kislina-9-(4,6-0-etiliden- $\beta$ -D-glukopiranozid)], ki nastane z odprtjem laktonskega obroča. Nahaja se tudi v plazmi, verjetno v obliki trans izomera. Z urinom se izločajo tudi glukuronidi in/ali sulfatni konjugati etopozida. Poleg tega z O-dimetilacijo dimetoksifenolnega obroča prek CYP450 3A4 izoencima nastane ustrezen katehol.

### Izločanje

Po intravenskem dajanju se etopozid dvofazno razporedi po telesu; razpolovni čas porazdelitve je okoli 1,5 ure, končni razpolovni čas izločanja pa med 4 in 11 urami. Celotni telesni očistek etopozida sega od 33 do 48 ml/min ali od 16 do 36 ml/min/m<sup>2</sup> in je, podobno kot končni razpolovni čas izločanja, neodvisen od odmerka v razponu od 100 do 600 mg/m<sup>2</sup>. Po intravenski aplikaciji <sup>14</sup>C-etopozida (100 do 124 mg/m<sup>2</sup>) je bila srednja vrednost reaktivnega odmerka v urinu 56 % v 120 urah, v blatu pa 44 % v 120 urah.

### Linearnost/nelinearnost

Celotni telesni očistek etopozida in končni razpolovni čas izločanja sta neodvisna od odmerka v razponu od 100 do 600 mg/m<sup>2</sup>. Pri enakem odmernem intervalu pa površina pod koncentracijsko krivuljo (AUC) in maksimalna plazemska koncentracija ( $C_{\max}$ ) linearno naraščata v odvisnosti od odmerka.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro se zmanjša celotni telesni očistek etopozida, poveča se AUC in zmanjša volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 4.2).

### Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih z rakom in okvarjeno jetrno funkcijo celotni telesni očistek etopozida ni zmanjšan.

### Starejša populacija

Čeprav so opazili manjše razlike v farmakokinetičnih parametrih med bolniki, starimi 65 let in manj, ter bolniki, starejšimi od 65 let, se ne smatrajo za klinično pomembne.

## Pediatrična populacija

Pri otrocih se približno 55 % odmerka izloči z urinom kot etopozid v 24 urah. Povprečni ledvični očistek etopozida je 7 do 10 ml/min/m<sup>2</sup> ali približno 35 % skupnega telesnega očistka v razponu odmerkov od 80 do 600 mg/m<sup>2</sup>. Etopozid se torej poleg ledvičnih in neledvičnih poti izloča tudi s presnovo in preko žolča. Učinek ledvičnih obolenj na očistek etopozida pri otrocih ni znan. Pri otrocih se celotni telesni očistek etopozida zmanjša pri zvišanih vrednostih SGPT in tudi po predhodni uporabi cisplatina. Pri predhodni uporabi cisplatina pri otrocih se celotni telesni očistek etopozida zmanjša.

Pri otrocih je opaziti obratno sorazmeren (inverzni) odnos med plazemskimi albumini in ledvičnim očistkom etopozida.

## Spol

Čeprav so opazili manjše razlike v farmakokinetičnih parametrih med spoloma, se te ne smatrajo za klinično pomembne.

Medsebojno delovanje zdravil

V preskušanju učinkov drugih učinkovin na in vitro vezavo <sup>14</sup>C-etopozida na humane serumske beljakovine, so le fenilbutazon, natrijev salicilat in acetilsalicilna kislina v koncentracijah, ki se navadno dosežejo in vivo, izpodrinili etopozid s humanih serumskih beljakovin (glejte poglavje 4.5).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### *Kronična toksičnost*

Pri podganah in miših so opazili anemijo, levkopenijo in trombocitopenijo, pri psih pa blago, reverzibilno poslabšanje delovanja jeter in ledvic. V predkliničnih študijah so do teh ugotovitev prišli pri večkratniku odmerka (na osnovi odmerkov mg/m<sup>2</sup>) pri najvišjih koncentracijah brez opaznih neželenih učinkov, ki je bil približno  $\geq 0,05$ -kratnik najvišjega kliničnega odmerka.. Vrste iz predkliničnih raziskav so bile v preteklosti bolj občutljive na citotoksične učinkovine kot ljudje. Pri podganah in miših so poročali o atrofiji testisov, zavrti spermatogenezi in upočasnjeni rasti.

### *Mutagenost*

Etopozid ima mutagen učinek na sesalske celice.

### *Vpliv na sposobnost razmnoževanja*

V študijah na živalih so etopozid povezovali z od odmerka odvisnima embriotoksičnostjo in teratogenostjo.

### *Kancerogeni potencial*

Glede na mehanizem delovanja lahko sklepamo, da je etopozid fosfat potencialno karcinogen za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev citrat  
dekstran 40

[Izpolni država članica.]

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

[Izpolni država članica.]

## **6.3 Rok uporabnosti**

[Izpolni država članica.]

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

[Izpolni država članica.]

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

[Izpolni država članica.]

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom**

Upoštevati je treba navodila za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Pri rokovanju s citotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost je potrebno izvesti korake za zmanjšanje tveganja za izpostavljenost. Pri ravnanju in pripravi raztopine zdravila ETOPOPHOS in povezana imena je potrebna previdnost, tako kot velja za vse potencialno toksične spojine. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavljenostjo zdravilu ETOPOPHOS in povezana imena. Priporočljiva je uporaba rokavic. Če pride etopozid fosfat v stik s kožo, sluznico ali očmi, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico ali oči pa izprati z vodo.

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je treba pripraviti v aseptičnih pogojih.

### ***Priprava zdravila ETOPOPHOS in povezana imena 100 mg prašek za raztopino za infundiranje***

Pred uporabo je treba vsebino ene viala rekonstituirati s 5 ml ali z 10 ml:

- vode za injekcije ali
- glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopina ali
- natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina.

Tako dobimo rekonstituirano osnovno raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml ali 10 mg/ml etopozida.

Po rekonstituciji je raztopino mogoče dati brez nadaljnega redčenja. Raztopino lahko tudi nadalje razredčite z glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopina ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), da boste dobili nizke koncentracije 0,1 mg/ml etopozida.

Zdravila za parenteralno dajanje je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev ali obarvanosti. Če opazite kakršno koli obarvanost ali delce, je treba rekonstituirano raztopino zavreči.

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **Priprava zdravila ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje**

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg je namenjeno za rokovanje s strani farmacevtskega osebja v osrednjih bolnišničnih enotah za pripravo citostatikov. Vse korake priprave je treba opraviti v sistemu z laminarnim pretokom zraka. Raztopine je treba pripraviti v aseptičnih pogojih. Zamašek vial se sme predreti le enkrat, za odvzem raztopine, a je treba uporabiti sterilni set za transfuzijo ali drug pripomoček. Ob uporabi prebodnih igel morajo biti te opremljene s filtri za delce ali pa je treba uporabiti druge ukrepe (*npr.* linijske filtre) za zagotovitev, da dajemo samo raztopine brez delcev.

Vsebino vsake injekcijske viale zdravila ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg je treba razredčiti v 100 ml:

- vode za injekcije ali
- glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopina ali
- natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina.

Tako dobimo rekonstituirano osnovno raztopino, ki vsebuje 10 mg/ml etopozida.

To raztopino je mogoče dati brez nadaljnjega redčenja. Raztopino lahko tudi nadalje razredčite z glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopina ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) do končne koncentracije 0,1 mg/ml etopozida.

Osnovno raztopino je treba odvzeti v aseptičnih pogojih po navodilih zdravnika in jo prenesti v infuzijske stekleničke in/ali brizge za posamezne bolnike. Za odvzem je treba zagotoviti natančno merjenje. Osnovno raztopino je treba uporabiti takoj, ko je mogoče (glejte poglavje 6.3).

Zdravila za parenteralno dajanje je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev ali obarvanosti. Če opazite kakršno koli obarvanost ali delce, je treba rekonstituirano raztopino zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica.]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Izpolni država članica.]

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

<Datum prve odobritve: <{DD. mesec LLLL}>

<Datum zadnjega podaljšanja: <{DD. mesec LLLL}>

[Izpolni država članica.]



## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

<{MM/LLLL}>

<{DD/MM/LLLL}>

<{DD. mesec LLLL}>

[Izpolni država članica.]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani [ime agencije v državi članici - povezava].

## **OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

### **ŠKATLA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

ETOPOPHOS in povezana imena 100 mg prašek za raztopino za infundiranje  
ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica.]

etopozid

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg etopozida (v obliki fosfata).  
Ena viala vsebuje 1000 mg etopozida (v obliki fosfata).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev citrat  
dekstran 40

[Izpolni država članica.]

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

[Izpolni država članica.]

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo.

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično. Z zdravilom ravnajte previdno.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

[Izpolni država članica.]

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica.]

{ Ime in naslov }

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[Izpolni država članica.]

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

[Izpolni država članica.]

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

[Izpolni država članica.]

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

[Izpolni država članica.]

## **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

## **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali (100 mg)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ETOPOPHOS in povezana imena 100 mg prašek za raztopino za infundiranje

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica.]

etopozid

**2. POSTOPEK UPORABE**

intravenska uporaba

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

[Izpolni država članica.]

**6. DRUGI PODATKI**

Samo za enkratno uporabo.  
Citotoksično. Z zdravilom ravnajte previdno.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali (1000 mg)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica.]

etopozid (v obliki fosfata)

**2. POSTOPEK UPORABE**

intravenska uporaba

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

[Izpolni država članica.]

**6. DRUGI PODATKI**

Citotoksično. Z zdravilom ravnajte previdno.

## **NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

ETOPOPHOS in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg prašek za raztopino za infundiranje  
ETOPOPHOS in povezana imena (glejte Prilogo I) 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

etopozid fosfat

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena
3. Kako boste prejeli zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ETOPOPHOS in povezana imena
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo se imenuje ETOPOPHOS in povezana imena. Ena viala vsebuje 100 mg ali 1000 mg učinkovine etopozid v obliki etopozid fosfata.

Etopozid spada v skupino zdravil, imenovanih citostatiki, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka.

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena uporabljamo za zdravljenje določenih vrst raka pri odraslih:

- rak mod
- drobnocelični pljučni rak
- krvni rak (akutna mieloična levkemija)
- tumor v limfnem sistemu (Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom)
- raki reproduktivnega sistema (gestacijska trofoblastna neoplazija in rak jajčnikov)

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena uporabljamo za zdravljenje določenih vrst raka pri otrocih:

- krvni rak (akutna mieloblastna levkemija)
- tumor v limfnem sistemu (Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom)

O natančnem razlogu, zakaj so vam predpisali zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena, se pogovorite s svojim zdravnikom.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena

### Ne jemljite zdravila ETOPOPHOS in povezana imena

- Če ste alergični na etopozid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste bili pred kratkim cepljeni z živim cepivom, vključno s cepivom proti rumeni mrzlici.
- Če dojite ali nameravate dojiti.

Če se karkoli od zgoraj navedenega nanaša na vas, ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo svetoval.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Če imate kakršno koli **okužbo**.
- Če ste pred kratkim prejeli **radioterapijo ali kemoterapijo**.
- Če imate v krvi nizke ravni beljakovine, imenovane **albumin**.
- Če imate težave z jetri ali ledvicami.

Učinkovito zdravilo proti raku lahko hitro uniči rakave celice v velikem številu. V zelo redkih primerih se lahko škodljive količine snovi iz teh rakavih celic, sprostijo v krvni obtok. To lahko povzroči težave z jetri, ledvicami, srcem ali krvjo, ki imajo lahko smrtne posledice, če jih ne zdravimo.

Za preprečevanje tega neželenega učinka bo moral vaš zdravnik opravljati redne krvne preiskave, da bo spremljal raven teh snovi med zdravljenjem s tem zdravilom.

To zdravilo lahko povzroči znižanje ravni nekaterih krvnih celic, zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za okužbe, lahko pa pomeni tudi, da se vaša kri ob urezu ne bo dobro strjevala. Ob začetku vašega zdravljenja in pred vsakim odmerkom, ki ga boste vzeli, bodo opravili krvne preiskave, da se bodo prepričali, da ne prihaja do teh neželenih učinkov.

Če imate zmanjšano delovanje jeter ali ledvic, bo vaš zdravnik morda želel opravljati redne krvne preiskave za spremljanje ravni delovanja.

### Druga zdravila in zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To je še posebej pomembno:

- Če jemljete zdravilo, ki vsebuje ciklosporin (zdravilo, ki zavira delovanje imunskega sistema).
- Če se zdravite s cisplatinom (zdravilom za zdravljenje raka).
- Če jemljete fenitoin ali katero koli drugo zdravilo za zdravljenje epilepsije.
- Če jemljete varfarin (zdravilo, ki preprečuje nastanek krvnih strdkov).
- Če ste pred kratkim prejeli katero koli živo cepivo.
- Če jemljete fenilbutazon, natrijev salicilat ali acetilsalicilno kislino.
- Če jemljete kateri koli antraciklin (skupina zdravil za zdravljenje raka).
- Če jemljete katera koli zdravila s podobnim načinom delovanja, kot ga ima zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena.

## **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila ETOPOPHOS in povezana imena se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če vam tako izrecno naroči vaš zdravnik.

Med jemanjem zdravila ETOPOPHOS in povezana imena ne smete dojeti.

Tako moški kot ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo (*npr.* pregradno metodo ali kondome) med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena.

Bolnikom, zdravljenim z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja ne spočnejo otroka. Priporoča se, da se moški bolniki pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranitvi sperme.

Bolniki in bolnice, ki razmišljajo o spočetju otroka po zdravljenju z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena, naj se o tem posvetujejo z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji z zdravilom Vepesid niso izvedli. Če ste zaradi jemanja zdravila utrujeni, vam je slabo, ste omotični ali vrtoglavni, ne smete voziti in upravljati s stroji, dokler se o tem ne posvetujete z zdravnikom.

## **Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena vsebuje**

Izpolni država članica.

### **3. Kako boste prejeli zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena**

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Prejeli ga boste v obliki počasne infuzije v veno. To lahko traja od 30 do 60 minut.

Odmerek, ki ga boste prejeli, bo zdravnik izračunal posebej za vas. Običajni odmerek, ki temelji na etopozidu, je 50 do 100 mg/m<sup>2</sup> telesne površine dnevno, 5 dni zapored ali 100 do 120 mg/m<sup>2</sup> telesne površine 1., 3. in 5. dan. Cikel zdravljenja se nato lahko ponovi glede na rezultate krvnih preiskav, vendar ne prej kot 21 dni po zaključku prvega cikla zdravljenja.

Za otroke, zdravljene zaradi krvnega raka ali raka limfnega sistema, je uporabljeni odmerek 75 do 150 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na dan 2 do 5 dni.

Zdravnik lahko včasih predpiše drugačen odmerek, še zlasti, če prejimate ali ste prejimali druga zdravila za zdravljenje raka ali če imate težave z ledvicami.

## **Če prejmete več zdravila ETOPOPHOS in povezana imena, kot bi smeli**

Ker vam bo zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena dal zdravnik ali medicinska sestra, je malo verjetno, da bi dobili nepravilen odmerek. Če bi kljub temu prišlo do tega, bo zdravnik zdravil morebitne simptome, ki bi sledili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavijo naslednji simptomi: otekanje jezika ali grla, težave z dihanjem, hiter srčni utrip, vročinski oblivi ali izpuščaj. To so lahko znaki hude alergijske reakcije.**

Ob jemanju zdravila ETOPOPHOS skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje raka so včasih opazili hudo **okvaro jeter, ledvic ali srca**, ki nastopi zaradi zapleta, imenovanega sindrom tumorske lize, ki ga povzroči sproščanje škodljivih količin snovi iz rakavih celic v krvni obtok.

**Možni neželeni učinki**, ki so jih opazili pri zdravljenju z zdravilom ETOPOPHOS in povezana imena, ki so

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- krvne bolezni (zato boste morali opravljati krvne preiskave med cikli zdravljenja)
- prehodno izpadanje las
- siljenje na bruhanje in bruhanje
- bolečine v trebuhu
- izguba apetita
- spremembe barve kože (pigmentacija)
- zaprtje
- občutek šibkosti (astenija)
- občutek splošne slabosti in neugodja
- poškodbe jeter (hepatotoksičnost)
- zvišana raven jetrnih encimov
- zovišana raven bilirubina

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov in več kot 1 od 100 bolnikov)

- akutna levkemija
- nepravilen srčni ritam (aritmija) ali srčna kap (miokardni infarkt)
- omotica
- driska
- reakcije na mestu infundiranja
- hude alergijske reakcije
- visok krvni tlak
- nizek krvni tlak
- boleče ustnice, razjede v ustih ali grlu
- težave s kožo, kot so npr. srbenje ali izpuščaj
- vnetje vene
- okužba

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se pri manj kot 1 od 100 bolnikov in več kot 1 od 1000 bolnikov)

- mravljinčenje ali otopelost dlani in stopal
- krvavitev

**Redki neželeni učinki** (pojavijo se pri manj kot 1 od 1000 bolnikov in več kot 1 od 10.000 bolnikov)

- refluks kisline
- vročinski oblivi
- težave s požiranjem
- sprememba okušanja
- hude alergijske reakcije
- konvulzije (krči)
- vročina
- zaspanost ali utrujenost
- težave z dihanjem
- začasna slepota
- resne reakcije na koži in/ali sluznicah, ki lahko vključujejo boleče mehurje in vročino, vključno s hudim luščenjem kože (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza)
- sončnim opeklinam podoben izpuščaj, ki se lahko pojavi na koži, ki je bila v preteklosti izpostavljena radioterapiji in je lahko hud

(dermatitis po obsevanju)

**Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- sindrom tumorske lize (zapleti ob sproščanju snovi iz zdravljenih rakavih celic v krvni obtok)
- otekanje obraza in jezika
- neplodnost
- težave z dihanjem

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ETOPOPHOS in povezana imena**

Izpolni država članica.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena**

- Učinkovina je etopozid fosfat. Ena viala vsebuje 100 mg ali 1000 mg etopozida v obliki etopozid fosfata.
- Drugi sestavini zdravila sta natrijev citrat in dekstran 40.

Izpolni država članica.

### **Izgled zdravila ETOPOPHOS in povezana imena in vsebina pakiranja**

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je bel do umazano bel prašek. Pakiran je v steklenih vialah, zaprtih z zamaškom iz butilne gume in zapečatenih s snemno aluminijsko prekrivno zaporko.

Izpolni država članica.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Glejte Prilogo I - izpolni država članica.

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

<{e-pošta}>

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>**

Izpolni država članica.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### **Priprava intravenske raztopine**

Upoštevati je treba navodila za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je treba pripraviti v aseptičnih pogojih.

Pred uporabo je treba vsebino vsake viala rekonstituirati s 5 ml ali z 10 ml:

- vode za injekcije ali
- glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopina ali
- natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina.

Tako dobimo rekonstituirano osnovno raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml ali 10 mg/ml etopozida. Po rekonstituciji je raztopino mogoče dati brez nadaljnega redčenja. Raztopino lahko tudi nadalje razredčite z glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopina ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), da boste dobili nizke koncentracije 0,1 mg/ml etopozida.

Uporabite le bistre raztopine. Motne ali razbarvane raztopine je treba zavreči.

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### ***Priprava zdravila ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje***

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg je namenjeno za rokovanje s strani farmacevtskega osebja v osrednjih bolnišničnih enotah za pripravo citostatikov. Vse korake priprave je treba opraviti v sistemu z laminarnim pretokom zraka. Raztopine je treba pripraviti v aseptičnih pogojih. Zamašek viala se sme predreti le enkrat, za odvzem raztopine a je treba uporabiti sterilni set za transfuzijo ali drug pripomoček. Ob uporabi prebodnih igel morajo biti te opremljene s filtri za delce ali pa je treba uporabiti druge ukrepe (*npr.* linijske filtre) za zagotovitev, da dajemo samo raztopine brez delcev.

Vsebino vsake injekcijske viala zdravila ETOPOPHOS in povezana imena 1000 mg je treba razredčiti v 100 ml:

- vode za injekcije ali
- glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopina ali natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina.

Tako dobimo rekonstituirano osnovno raztopino, ki vsebuje 10 mg/ml etopozida.

To raztopino je mogoče dati brez nadaljnega redčenja. Raztopino lahko tudi nadalje razredčite z glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopina ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) do končne koncentracije 0,1 mg/ml etopozida.

Osnovno raztopino je treba odvzeti v aseptičnih pogojih po navodilih zdravnika in jo prenesti v infuzijske stekleničke in/ali brizge za posamezne bolnike. Za odvzem je treba zagotoviti natančno merjenje. Osnovno raztopino je treba uporabiti takoj, ko je mogoče.

Zdravila ETOPOPHOS in povezana imena se ne sme fizično mešati z drugimi zdravili.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **Dajanje in odmerjanje**

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena se daje v obliki počasne intravenske infuzije (običajno v obdobju od 30 do 60 minut) (glejte poglavje 4.4). Zdravila ETOPOPHOS in povezana imena SE NE SME DAJATI V HITRI INTRAVENSKI INJEKCIJI.

Priporočeni odmerek zdravila ETOPOPHOS in povezana imena je 50 do 100 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida) na 1. do 5. dan ali 100 do 120 mg/m<sup>2</sup> na 1., 3. in 5. dan na vsake 3 do 4 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, indiciranimi za zdravljenje bolezni. Odmerjanje zdravila je treba prilagoditi glede na možne mielosupresivne učinke drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombiniranem zdravljenju, ali glede na učinke predhodne radioterapije ali kemoterapije, ki so morda zmanjšali zalogo kostnega mozga.

Previdnostni ukrepi pri dajanju: Pri ravnanju in pripravi raztopine zdravila ETOPOPHOS in povezana imena je potrebna previdnost, tako kot velja za vse potencialno toksične spojine. Pojavijo se lahko kožne reakcije, povezane z naključno izpostavljenostjo zdravilu ETOPOPHOS in povezana imena. Priporočljiva je uporaba rokavic. Če pride zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena v stik s kožo ali sluznico, je treba kožo takoj umiti z milom in vodo, sluznico pa izprati z vodo.

Paziti je treba, da ne pride do ekstravazacije.

### **Starejši**

Pri starejših bolnikih (starost > 65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno, razen zmanjšanja na osnovi delovanja ledvic.

### **Pediatrična uporaba**

Zdravilo ETOPOPHOS in povezana imena so pri pediatričnih bolnikih uporabljali v razponu od 75 do 150 mg/m<sup>2</sup>/dan (ekvivalent etopozida)) 2 do 5 dni v kombinaciji z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe. Za ustrezen režim zdravljenja je treba upoštevati trenutne lokalne smernice zdravljenja.

### **Okvara ledvic**

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba začetni odmerek prilagoditi glede na izmerjeno vrednost očistka kreatinina.

#### **Izmerjeni očistek kreatinina**

> 50 ml/min  
15 do 50 ml/min

#### **Odmerek etopozid fosfata**

100 % običajnega odmerka  
75 % običajnega odmerka

Naslednji odmerki so odvisni od bolnikovega prenašanja etopozida in kliničnega učinka. Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 15 ml/min, ki prejemajo dializo, je treba razmisliti o nadaljnjem zmanjšanju odmerka.