

III lisa

Ravimiteave

Märkus.

Ravimiteave on koostatud esildismenetluse tulemusena, mida see komisjoni otsus puudutab.

Liikmesriikide pädevad ametiasutused võivad vajaduse korral referentliikmesriigiga konsulteerides selles ravimiteabes edaspidi muudatusi teha, järgides direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis kehtestatud korda.

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused (vt Lisa 1) 100 mg infusioonilahuse pulber
ETOPOPHOS ja sarnased nimetused (vt Lisa 1) 1000 mg infusioonilahuse pulber

[Vt Lisa 1 – täidetakse vastavalt riigile]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga vial sisaldab 113,6 mg etoposiidfosfaati, mis on võrdne 100 mg etoposiidiga.
Iga vial sisaldab 1136 mg etoposiidfosfaati, mis on võrdne 1000 mg etoposiidiga.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

[Täidetakse vastavalt riigile]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Munandivähk

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse munandivähi esmavaliku raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Väikerakk-kopsuvähk

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on näidustatud väikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Hodgkini lümfoom

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on näidustatud Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Mitte-Hodgkini lümfoom

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on näidustatud mitte-Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Äge müeloidne leukeemia

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on näidustatud ägeda müeloidse leukeemia raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Rasedusaegne trofoblasti neoplaasia

ETOPOPHOS ja seotud nimetused on näidustatud esmavaliku ja teise valiku ravimina kõrge riskiga rasedusaegse trofoblasti neoplaasia raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Munasarjavähk

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on näidustatud mitte-epiteliaalse munasarjavähi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on näidustatud plaatina-resistentse/refraktaarse epiteliaalse munasarjavähi raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi võib manustada ja jälgida ainult kasvajakasvatuste ravimite kasutamises kogenud kvalifitseeritud arsti järelevalve all (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste soovituslik annus täiskasvanud patsientidele on 50 kuni 100 mg/m² ööpäevas (etoposiidi ekvivalent) 1. kuni 5. päeval või 100 kuni 120 mg/m² 1., 3. ja 5. päeval iga 3 kuni 4 nädala tagant, kombineerituna teiste antud haiguse raviks näidustatud ravimitega. Annust tuleb kohandada, võttes arvesse teiste kombinatsioonis kasutatavate ravimite müelosupressiivset toimet ning eelneva kiiritusravi või kemoterapia toimeid (vt lõik 4.4), mis võisid kahjustada luuüdi reserve. Pärast algannust tuleb annuseid kohandada, kui neutrofiilide arv on alla 500 raku/mm³ üle 5 päeva. Samuti tuleb annust kohandada palaviku esinemisel, infektsiooni korral või trombotsüütide arvu puhul alla 25000 raku/mm³, mis ei ole põhjustatud haigusest. Järgnevaid annuseid tuleb kohandada 3. või 4. astme toksilisuse esinemise korral või kui kreatiniini kliirens on alla 50 ml/min. Vähenenud kreatiniini kliirensi 15 kuni 50 ml/min korral on soovitatav annust vähendada 25% võrra.

Manustamise ettevaatusabinõud: Nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul, tuleb olla ettevaatlik ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste lahuse käsitlemisel. Juhuslikul kokkupuutel ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega, võib esineda nahareaktsioone. Soovitatav on kasutada kindaid. Kui ETOPOPHOS ja seotud nimetuste lahus satub kontakti naha või limaskestaga, tuleb nahka kohe pesta vee ja seebiga ning limaskesta loputada veega (vt lõik 6.6).

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (vanus > 65 aasta) ei ole vajalik, v.a vastavalt neerufunktsioonile (vt lõik 5.2).

Lapsed

Hodgkini lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom, äge müeloidne leukeemia

ETOPOPHOSi ja sarnaseid nimetusi on lastel kasutatud vahemikus 75 kuni 150 mg/m² ööpäevas (etoposiidi ekvivalent) 2 kuni 5 päeva jooksul kombinatsioonis teiste kasvajakasvatuste ravimitega. Raviskeemi valikul tuleb arvestada kohalikke soovitusi.

Munasarjavähk, väikerakk-kopsuvähk, rasedusaegne trofoblasti neoplasia, munandivähk

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb kaaluda järgmisi algannuse muutusi vastavalt mõõdetud kreatiniini kliirensist.

Mõõdetud kreatiniini kliirens

>50 ml/min
15...50 ml/min

Etoposiidfosfaadi annus

100% annusest
75% annusest

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min ja kes saavad dialüüsi, on tõenäoselt vajalik annuse täiendav vähendamine, kuna nendel patsientidel on etoposiidi kliirens vähenenud (vt lõik 4.4). Järgnev annustamine mõõduka ja raske neerukahjustuse korral peab põhinema patsiendi taluvusel ja

kliinilisel toimel (vt lõik 4.4). Kuna etoposiid ja selle metaboliidid ei ole dialüüsitavad, võib seda manustada nii enne kui pärast hemodialüüsi (vt lõik 4.9).

Manustamisviis

Etoposiidfosfaati manustatakse aeglase intravenoosse infusioonina (tavaliselt 30 kuni 60 minuti jooksul) (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi lahustamise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne vaktsineerimine kollapalaviku vaktsiiniga või mõne teise elusvaktsiiniga on vastunäidustatud immunosupressiooniga patsientidele (vt lõik 4.5).

Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi võib manustada ja jälgida ainult kasvajakasvatuste ravimite kasutamises kogenud kvalifitseeritud arsti järelevalve all. Kõigil juhtudel, kui ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi kasutatakse keemiaraviks, peab arst hindama ravimi vajadust ja kasulikkust kõrvaltoimete riski suhtes. Enamik selliseid kõrvaltoimeid on varajase avastamise korral pöörduvad. Kui ilmnevad tõsised kõrvaltoimed, tuleb ravimi annust vähendada või ravi lõpetada ning teha vastavad muudatused arsti kliinilisest otsusest lähtuvalt. Ravi taasalgustamist ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega tuleb teostada ettevaatusega ning kaaluda adekvaatselt edasist ravimi vajadust ning hoolikalt jälgida võimaliku toksilisuse taastekke suhtes.

Müelosupressioon

Annust piirav luuüdi supressioon on kõige olulisem toksilisus ravis ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega. Etoposiidfosfaadi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppenud müelosupressioonist. Patsiente, keda ravitakse ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega, tuleb hoolikalt ja sageli jälgida müelosupressioon suhtes nii ravi käigus kui pärast ravi. Ravi alguses ning enne ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste iga annust tuleb määrata järgmised hematoloogilised näitajad: trombotsüütide arv, hemoglobiini, valgete vereliblede arv ja diferentsiaalanalüüs. Kui enne ravi alustamist etoposiidiga on tehtud kiiritus- või keemiaravi, tuleb luuüdi taastumiseks võimaldada piisav aeg. ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi ei tohi manustada patsientidele, kelle neutrofiilide arv on vähem kui 1500 rakku/mm³ või trombotsüütide arv on vähem kui 100000 rakku/mm³, kui põhjuseks ei ole pahaloomuline haigus. Esimesele annusele järgnevalt tuleb kohandada, kui neutrofiilide arv on vähem kui 500 rakku/mm³ rohkem kui 5 päeva või on seotud palaviku või infektsiooniga, kui trombotsüütide arv on vähem kui 25 000 rakku/mm³, kui ilmneb mistahes 3. või 4. astme toksilisus või renaalne kliirens on alla 50 ml/min.

Ilmneda võib raske müelosupressioon sellest tuleneva infektsiooni või hemorraagiaga. Bakteriaalsed infektsioonid tuleb saada kontrolli alla enne ravi ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega.

Sekundaarne leukeemia

Ägeda leukeemia esinemist, koos müelodüsplastilise sündroomiga või ilma, on kirjeldatud patsientidel, keda raviti etoposiidi sisaldavate kemoterapeutiliste ravimitega. Sekundaarse leukeemia tekkimisega seotud kumulatiivseid riske ega soodustavaid tegureid ei ole teada. Välja on pakutud nii manustamisskeemide kui ka etoposiidi kumulatiivseid annuseid, kuid selge määratlus puudub.

Epipodofüllotoksiine saavatel sekundaarse leukeemia patsientidel on täheldatud mõnel juhul kõrvalekaldeid 11q23 kromosoomis. Seda kõrvalekallet on täheldatud ka patsientidel, kellel on tekkinud sekundaarne leukeemia pärast ravi kemoterapeutiliste ravimitega, mis ei sisalda epipodofüllotoksiine, ning *de novo* tekkinud leukeemia korral. Teine tunnus, mida on seostatud sekundaarse leukeemia patsientidel, kes on saanud epipodofüllotoksiine, on tõenäoliselt lühike peiteperiood; keskmine mediaanaeg leukeemia tekkimiseni on ligikaudu 32 kuud.

Ülitundlikkus

Arstid peavad olema teadlikud ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega tekkida võivast anafülaktilisest reaktsioonist, mis väljendub külmavärinate, pürektsia, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe ja hüpotensioonina ning võib lõppeda surmaga. Ravi on sümptomaatiline. Ravi ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega tuleb katkestada kohe, alustades pressoorsete ravimite, kortikosteroidide, antihistamiinikumide või veremahtu suurendavate ainete manustamisega arsti otsuse järgi.

Hüpotensioon

ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi tuleb manustada ainult aeglase intravenoosse infusioonina (tavaliselt 30 kuni 60 minuti jooksul), kuna kiire intravenoosse süstimise võimaliku kõrvaltoimena on teatatud hüpotensioonist.

Süstekoha reaktsioon

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste manustamise ajal võib tekkida süstekoha reaktsioone. Arvestades ekstravasatsiooni võimalust, soovitatakse süstekohta manustamine ajal hoolikalt jälgida võimaliku infiltratsiooni osas.

Madal albumiinisaldus seerumis

Seerumis madalat albumiinisaldust seostatakse suurenenud ekspositsiooniga etoposiidile. Seega, suurem risk etoposiidiga seotud toksilisuse tekkeks võib olla patsientidel, kellel seerumi albumiinisaldus on madal.

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka (kreatiini kliirens 15 kuni 50 ml/min) või raske (kreatiini kliirens <15 ml/min) neerukahjustusega patsientidele, kes saavad hemodialüüsi, tuleb etoposiidi manustada vähendatud annuses (vt lõik 4.2). Tuleb määrata hematoloogilised näitajad ja kaaluda annuse kohandamist järgmistes tsüklites, tuginedes hematoloogilisele toksilisusele ja kliinilisele mõjule mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb akumulatsiooniriski tõttu maksafunktsiooni regulaarselt jälgida.

Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroomi (mõnikord surmav) on kirjeldatud etoposiidi kasutamise järgselt koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega. Vajalik on patsientide hoolikas jälgimine, et tuvastada varaseid märke tuumori lüüsi sündroomist, eriti riskifaktoritega, näiteks suur ravitundlik tuumor või neerupuudulikkus, patsientidel. Selle ravitüsistuse riskiga patsientidel tuleb kaaluda ka sobilikke ennetusmeetmeid.

Mutageensus

Arvestades etoposiidi mutageensust, vajavad nii nais- kui meespatsiendid ravi ajal ning kuni 6 kuud pärast ravi efektiivset kontratseptsiooni. Kui patsient soovib pärast ravi lõppu lapsi saada, on soovituslik geneetiline konsultatsioon. Kuna etoposiid võib vähendada meeste viljakust, võib kaaluda sperma säilitamist hilisema isaduse eesmärgil (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime etoposiidfosfaadi farmakokineetikale

Tsüklosporiini suured annused plasmakontsentratsiooniga üle 2000 ng/ml, manustatuna suukaudse etoposiidiga, on näidanud 80% suurenenud ekspositsiooni etoposiidile (AUC) kogukliirensi 38% vähenemisega, võrreldes ainult etoposiidi kasutamisega.

Samaaegset ravi tsisplatiiniga seostatakse etoposiidi kogukliirensi vähenemisega.

Samaaegset fenütoiinravi seostatakse suurenenud etoposiidi kliirensi ja vähenenud efektiivsusega ning teisi ensüümindutseerivate antiepileptikumidega ravimeid võib seostada ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste kliirensi ja toime suurenemisega.

Etoposiidfosfaat konverteeritakse *in vivo* fosforüülimise teel etoposiidiks, ettevaatlik tuleb olla manustamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt inhibeerivad fosfataasi aktiivsus, kuna selline kombinatsioon võib vähendada etoposiidfosfaadi efektiivsust.

Seonduvus plasmavalkudega *in vitro* on 97%. Fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaat ja atsetüülsalitsüülhape võivad tõrjuda etoposiidi plasmavalkudest välja.

Etoposiidfosfaadi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Epilepsiavastaste ravimite ning ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste koosmanustamine võib vähendada kontrolli krambihogude üle ravimite farmakokineetiliste koosmõjude tõttu.

Varfariini ja etoposiidi koosmanustamine võib põhjustada rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) tõusu. Soovitatav on INR-i hoolikas jälgimine.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kollapalavikuvastase vaktsiini kasutamisega esineb suurenenud risk fataalseks süsteemseks vaktsiinhaiguseks. Elusvaktsiinid on vastunäidustatud immunosupresseeritud patsientidele (vt lõik 4.3).

Etoposiidile sarnase müelosupressiivse toimega teiste ravimite kasutamine eelnevalt või samaaegselt võib avaldada aditiivset või sünergilist toimet (vt lõik 4.4).

Prekliinilistes uuringutes on teatatud antratsükliinide ja etoposiidi ristuvast resistentsusest.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama etoposiidravi ajal sobilikke rasestumisvastaseid vahendeid. Etoposiid on osutunud teratogeenseks hiirtel ja rottidel (vt lõik 5.3). Arvestades etoposiidi

mutageensust, vajavad nii nais- kui meespatsiendid ravi ajal ning kuni 6 kuud pärast ravi efektiivset kontratsepsiooni (vt lõik 4.4). Kui patsient soovib pärast ravi lõppu lapsi saada, on soovituslik geneetiline konsultatsioon.

Rasedus

Andmed etoposiidfosfaadi kasutamise kohta rasedatel naistel on puudulikud või puuduvad. Loomadel teostatud uuringud on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Üldiselt võib etoposiid rasedale naisele manustades kahjustada loodet. ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui naise kliiniline seisund ei nõua ravi etoposiidiga. Fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasedust vältida. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi saamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Etoposiid eritub inimese rinnapiima. Imikute toitmisel on ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega seoses võimalikud tõsised kõrvaltoimed. Otsus rinnaga toitmise katkestamise või ravi lõpetamise ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste osas tuleb langetada, tuginedes rinnaga toitmisega seotud kasule lapse jaoks ning ravi kasule naise jaoks (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kuna etoposiid võib vähendada meeste viljakust, võib kaaluda sperma säilitamist hilisema isaduse eesmärgil.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi mõju masinate juhtimise ja käsitlemise võimele ei ole uuritud. Etoposiidfosfaat võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis mõjutavad võimet juhtida ja käsitseda masinaid nagu väsimus, unisus, iiveldus, oksendamine, kortikaalne pimedus, ülitundlikkusreaktsioonid koos hüpotensiooniga. Patsientidele, kellele tekivad sellised kõrvaltoimed, tuleb soovitada masinate juhtimise või käsitlemise vältimist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Annust piirav luuüdi supressioon on kõige olulisem toksilisus ravis ETOPOPHOSiga ja seotud nimetustega. Kliinilistes uuringutes, milles ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi manustati monoterapiiana koguanuses $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iga raskusastmega leukopeenia (91%), neutropeenia (88%), aneemia (72%), trombotsütopeenia (23%), asteenia (39%) iiveldus ja/või oksendamine (37%), alopeetsia (33%) ning külmavärinad ja/või palavik (24%).

Tabel kokkuvõttega kõrvaltoimetest

Kliinilistes uuringutest ning turuletulekujärgsest kogemusest tulenevalt on ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega seoses teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Need kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide klasside ja sageduste kaupa, mis on määratletud järgmiste kategooriatega: *väga sage* ($\geq 1/10$), *sage* ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), *aeg-ajalt* ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), *harva* ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (MedDRA terminid)
---------------------	-----------------	-------------------------------

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	sage	infektsioon
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	sage	äge leukeemia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	väga sage	aneemia, leukopeenia, müelosupressioon*, neutropeenid, trombotsütopeenid
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	sage	anafülaktilised reaktsioonid**
	teadmata	angioödem, bronhospasm
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	teadmata	tuumori lüüsi sündroom
<i>Närvisüsteemi häired</i>	sage	pearinglus
	aeg-ajalt	perifeerne neuropaatia
	harv	mööduv kortikaalne pimedus, neurotoksilisus (nt unisus ja väsimus), nägemisnärv neuriiit, krampihoo**
<i>Südamehäired</i>	sage	rütmihäired, müokardiinfarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	sage	hüpertensioon, mööduv süstoolne hüpotensioon kiire intravenoosse manustamise järgselt
	aeg-ajalt	hemorraagia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	harv	interstitsiaalne pneumoniit, kopsufibroos
	teadmata	bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	väga sage	kõhuvalu, anoreksia, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine
	sage	kõhulahtisus, mukosiit (sh stomatiit ja ösofagiit)
	harv	düsgeusia, düsfaagia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	väga sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini taseme tõus, hepatotoksilisus
<i>Naha ja nahaaluskoe häired</i>	väga sage	alopeetsia, pigmentatsioon
	sage	kihelus, lööve, urtikaaria

	harv	kiiritusjärgne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	teadmata	viljatus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	väga sage	asteenia, halb enesetunne
	sage	ekstravasatsioon****, flebiit
	harv	pürektsia
<p>*Teatatud on surmaga lõppevast müelosupressioonist **Anafülaktilised reaktsioonid võivad lõppeda surmaga ***Krambihoogu seostatakse mõnikord allergiliste reaktsioonidega. ****Turuletulekujärgsete teadete alusel põhjustas ekstravasatsioon lokaalset pehmete kudede toksilist kahjustust, turset, valu, tselluliiti ja nekroosi, sealhulgas nahanekroos.</p>		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevatel lõikudes on toodud keskmine kõrvaltoimete esinemissagedus protsentides ja mis on saadud ainult ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste ravi uuringutest.

Hematoloogiline toksilisus

Etoposiidfosfaadi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppevast müelosupressioonist (vt lõik 4.4). Müelosupressioon on kõige sagedamini annust piirav tegur. Luuüdi taastub tavaliselt 20 päevaga ning kumulatiivset toksilisust ei ole kirjeldatud. Granulotsüütide ja trombotsüütide madalaimad väärtused ilmnevad enamasti ligikaudu 10 kuni 14 päeva pärast etoposiidfosfaadi manustamist, olenevalt manustamisviisist ja raviskeemist. Madalseis tekib varem intravenoosse manustamise kui suukaudse manustamise korral. Leukopeeniat ja rasket leukopeeniat (vähem kui 1000 rakku/mm³) täheldati etoposiidfosfaadi korral vastavalt 91% ja 17%. Trombotsütopeeniat ja rasket trombotsütopeeniat (vähem kui 50000 trombotsüüti/mm³) kirjeldati etoposiidfosfaadi korral vastavalt 23% ja 9%. Samuti olid etoposiidfosfaadiga ravitud neutropeeniaga patsientidel väga sageli teatatud palavikust ja infektsioonidest. Kirjeldatud on veritsust.

Seedetrakti toksilisus

Etoposiidfosfaadi peamised toksilisuse nähud seedetraktile on iiveldus ja oksendamine. Iiveldus ja oksendamine alluvad tavaliselt antiemeetilisele ravile.

Alopeetsia

Pöörduvat alopeetsiat, mis mõnikord progresseerus täieliku kiilanemiseni, täheldati kuni 44% etoposiidfosfaadiga ravitud patsientidest.

Hüpotensioon

Mööduvat hüpotensiooni kiire intravenoosse manustamise järgselt on kirjeldatud etoposiidfosfaadiga ravitud patsientidel ja seda ei ole seostatud kardiotoksilisusega ega elektrokardiograafiliste muutustega. Hüpotensioon reageerib tavaliselt etoposiidfosfaadi infusiooni lõpetamisele ja/või muule sobilikule toetavale ravile. Infusiooni taasalustamise korral tuleb kasutada aeglasemat manustamiskiirust. Hilist hüpotensiooni ei ole teatatud.

Hüpertensioon

Etoposiidfosfaati hõlmavates kliinilistes uuringutes on kirjeldatud hüpertensiooni episoodide. Kui etoposiidfosfaati saavatel patsientidel tekib kliiniliselt oluline hüpertensioon, tuleb rakendada sobilikke toetava ravi meetmeid.

Ülitundlikkus

Anafülaktiliste reaktsioonide esinemist on kirjeldatud etoposiidfosfaadi intravenoosse manustamise ajal või vahetult järgnevalt. Kontsentratsiooni või infusioonikiiruse roll anafülaktiliste reaktsioonide tekkes ei ole kindel. Vererõhk normaliseerub tavaliselt mõne tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Anafülaktilised reaktsioonid võivad esineda etoposiidfosfaadi algannuse manustamisel.

Anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4), mis avalduvad külmavärinate, tahhükardia, bronhospasm, düspnoe, higistamise, pürektsia, sügeluse, hüper- või hüpotensiooni, minestuse, iivelduse ja oksendamise näol, on ilmnenud 3% (7 patsiendil 245-st, keda raviti ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega 7 kliinilises uuringus) patsientidest, keda raviti ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega. Näopunetust kirjeldati 2% patsientidest ja nahalööbeid 3%. Need reaktsioonid reageerisid tavalised kiiresti infusiooni lõpetamisele ja vererõhku tõstvatele ainetele, kortikosteroididele, antihistamiinikumidele või sobilikele mahu suurendajatele.

Etoposiidfosfaadiga seoses on kirjeldatud bronhospasmiga seotud surmaga lõppevaid ägedaid reaktsioone. Täheldatud on apnoed hingamise spontaanse jätkamisega pärast infusiooni lõpetamist.

Metaboolsed tüsistused

Tuumori lüüsi sündroomi (mõnikord surmav) on kirjeldatud etoposiidfosfaadi kasutamise järgselt koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega (vt lõik 4.4).

Lapsed

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste ohutust ning efektiivsust lastel ei ole süstemaatiliselt uuritud. Ohutusprofiil lastel ja täiskasvanutel on eeldatavasti sama.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Veenisisesed koguannused 2,4 g/m² kuni 3,5 g/m² kolme päeva jooksul on põhjustanud tõsist mukosiiti ja müelotoksilisust. Soovituslikust suurema etoposiidi intravenoosse annuse saanud patsientidel on kirjeldatud metaboolset atsidoosi ja raske hepatotoksilisuse juhte. Sarnast toksilisust võib eeldada suukaudse ravimvormi puhul. Spetsiifilist antidooti saadaval ei ole. Seetõttu on ravi sümptomaatiline ja toetav ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Etoposiid ja selle metaboliidid ei ole dialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Tsütostaatikumid, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud tooted, podofüllotoksiini derivaadid, ATC kood: L01CB01

Toimemehhanism

Etoposiidfosfaat metaboliseeritakse *in vivo* defosforüülimise teel aktiivseks ühendiks etoposiidiks. Etoposiidfosfaadi toimemehhanismi loetakse samaks etoposiidiga.

Etoposiidi peamine toime näib olevat imetaja rakutsükli hilises S- ja varajases G₂-faasis. Ilmnenud on kaks annus-sõltuvat vastust: kõrgetel kontsentratsioonidel (10 µg/ml või rohkem) lüüsitakse mitoosi sisenenud rakud; madalatel kontsentratsioonidel (0,3 kuni 10 µg/ml) inhibeeritakse rakkude sisenemist profaasi. Mikrotoobulite moodustumine ei ole mõjutatud. Etoposiidi predominantne makromolekulaarne mõju näib olevat kaksikahela rebestamine DNA topoisomeraas II-ga koostoides või vabade radikaalide moodustumise kaudu. Etoposiid on põhjustanud metafaasi peatumise tibu fibroblastides.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast manustamist intravenoosse infusioonina või suukaudse kapslina näitavad C_{max} ja AUC väärtused märgatavat individuaalset ja indiviidide vahelist varieeruvust.

Jaotumine

Keskmesed jaotusruumalad rahuolekus jäävad vahemikku 18 kuni 29 liitrit. Etoposiid näitab madalat tungivust liikvorisse. *In vitro* on etoposiid tugevalt valkseotud (97%) inimese plasmavalkudega.

Etoposiidi seonduvus korreleerub otseselt seerumi albumiiniga vähipatsientidel ja tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.4). Etoposiidi seondumata fraktsioon korreleerub oluliselt bilirubiiniga vähipatsientidel.

Biotransformatsioon

Täiskasvanute ja laste uriinis on tuvastatav laktoonringi avamisel moodustuv hüdrosühappeline metaboliit [4'-dimetüülepipodofüllohape-9-(4,6 0-etülideen-beeta-D-glükopüranosiid)]. See on leitav ka inimese plasmas, arvatavasti trans-isomeerina. Etoposiidi glükuronid- ja/või sulfaatkonjugaadid erituvad samuti inimese uriini. Lisaks toimub dimetoksüfenoolringi O-demetüülsatsioon CYP450 3A4 isoensüümi raja kaudu, produtseerides vastava katehhooli.

Eritumine

Intravenoosel manustamisel on etoposiidi käitumist kõige parem kirjeldada kahefaasilise protsessina, jaotumise poolväärtusajaga ligikaudu 1,5 tundi ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga vahemikus 4 kuni 11 tundi. Kogukliirensi väärtused on vahemikus 33 kuni 48 ml/min või 16 kuni 36 ml/min/m² ja, nagu lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg, on annusest sõltumatud vahemikus 100 kuni 600 mg/m². Pärast ¹⁴C etoposiidi (100 kuni 124 mg/m²) intravenooset manustamist oli radioaktiivsus uriinis 56% (45% annusest eritus etoposiidina) ja radioaktiivsus väljaheites 44% manustatud annusest 120 tunni möödudes.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kogukliirens ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on annusest sõltumatud vahemikus 100 kuni 600 mg/m². Samas annusevahemikus suurenevad plasmakontsentratsioonikõvera vs. ajakõvera alused pindalad (AUC) ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) lineaarselt.

Neerukahjustus

Kahjustunud neerufunktsiooniga etoposiidi saavad patsiendid on näidanud vähenenud kogukliirensit, suurenenud AUC-d ning suuremat ühtlast jaotusruumala (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Täiskasvanud maksafunktsiooni kahjustusega vähipatsientidel ei ole kogukliirens vähenenud.

Eakad patsiendid

Kuigi on leitud vähetähtsaid erinevusi farmakokineetilistes parameetrites ≤ 65 - ja >65 -aastaste patsientide vahel, ei peeta neid kliiniliselt olulisteks.

Lapsed

Lastel eritub ligikaudu 55% annusest etoposiidina uriini 24 tunni jooksul. Keskmine etoposiidi renaalne kliirens on 7 kuni 10 ml/min/m² ehk ligikaudu 35% kogukliirensist annusevahemikus 80 kuni 600 mg/m². Seetõttu eemaldatakse etoposiidi nii renaalsete kui mitterenaalsete protsesside teel, s.o ainevahetuse ja sapiieksekretsiooniga. Neeruhaigusega mõju etoposiidi plasmakliirensile lastel ei ole teada. Lastel seostatakse kõrgeenenud SGPT väärtusi ravimi vähenenud kogukliirensiga. Eelnev tsisplatiini kasutamine võib samuti vähendada lastel etoposiidi kogukliirensit.

Lastel on leitud pöördvõrdeline seos plasma albumiini väärtuste ja etoposiidi renaalse kliirensi vahel.

Sugu

Kuigi on leitud vähetähtsaid erinevusi farmakokineetilistes parameetrites sugude vahel, ei peeta neid kliiniliselt olulisteks.

Ravimite koostoimed

Uuringus teiste ravimite mõjust ¹⁴C etoposiidi *in vitro* seondumisele inimese seerumi valkudega tõrjusid ainult fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaat ja atsetüülsalitsüülhappe valkseotud etoposiidi välja tavaliselt *in vivo* saavutatavate kontsentratsioonide juures (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Rottidel ja hiirtel täheldati aneemiat, leukopeeniat ja trombotsütopeeniat, samas kui koertel tekkis kerge pöörduv maksa- ning neerufunktsiooni halvenemine. Annuskordajad (mg/m² annustel põhinevalt) nende leidude kohta jälgimata kõrvaltoimete tasemel prekliinilistes uuringutes olid ligikaudu $\geq 0,05$, võrreldes suurimate kliiniliste annustega. Ajalooliselt on prekliinilised katseliigid olnud tsütotoksilistele ravimitele tundlikumad kui inimesed. Rottidel ja hiirtel on täheldatud munandite atroofiat, spermatogeneesi ja kasvu peetumist.

Mutageensus

Imetajate rakkudes on etoposiid mutageenne.

Reproduktsioonitoksilisus

Loomkatsetes seostati etoposiidi annusest sõltuva embrüotoksilisuse ja teratogeensususega.

Kantserogeensus

Arvestades toimemehhanismi, tuleb etoposiidfosfaati pidada inimeste jaoks võimalikuks kantserogeeniks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat
Dekstraan 40

[Täidetakse vastavalt riigile]

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

[Täidetakse vastavalt riigile]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse vastavalt riigile]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse vastavalt riigile]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

[Täidetakse vastavalt riigile]

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Järgida tuleb nõuetekohase vähivastaste ainete käsitlemise ja kõrvaldamise menetlust.

Tsütostaatiliste ainete käsitlemisel tuleb alati olla ettevaatlik. Alati tuleb ekspositsiooni vältida. Nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul, tuleb olla ettevaatlik ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste lahuste käsitlemisel. Juhuslikul kokkupuutel ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega võib esineda nahareaktsioone. Soovitatav on kasutada kindaid. Kui etoposiidfosfaati puutub kokku naha, limaskestast või silmadega, tuleb kohe nahka pesta vee ja seebiga ning loputada limaskestast või silmi veega.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste lahused tuleb valmistada aseptilistes tingimustes.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste 100 mg infusioonilahuse pulbri valmistamine

Enne kasutamist tuleb iga viaali sisu lahustada 5 ml või 10 ml:

- süstevees või
- 5% glükoosilahuses või
- 0,9% naatriumkloriidilahuses.

Nii saadakse lahustatud põhilahus, mis sisaldab 20 mg/mL või 10 mg/mL etoposiidi.

Lahustatud lahust võib manustada ilma täiendava lahjendamiseta või seda võib lahjendada 5% glükoosilahusega või 0,9% naatriumkloriidi lahusega, et saada etoposiidi kontsentratsioon kuni 0,1 mg/ml.

Parenteraalsel teel manustatavaid aineid tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste või värvuse muutuse osas. Kui lahuses esineb värvuse muutust või tahkeid osakesi, tuleb valmislahus hävitada.

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste 1000 mg infusioonilahuse pulbri valmistamine

ETOPOPHOSi ja sarnaste nimetuste 1000 mg on mõeldud käsitsemiseks keskaigla tsütostaatikumide valmistamise üskuste farmatseutilise personali poolt. Kõik valmistamisetapid peavad toimuma laminaarse õhuvoolu tingimustes. Lahused tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Viaali sulgurit tohib läbistada ainult üks kord ja lahuse tõmbamiseks tuleb kasutada steriilset vereülekandekompakt või muud lisaseadet. Kui kasutatakse tõmbekorki, peavad need olema varustatud tahkete osakeste filtritega või tuleb kasutusele võtta muud meetmed (*nt inline*-filtrid), tagamaks et manustatakse ainult osakestevabasid lahuseid.

Iga ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste 1000 mg süsteviaali sisu tuleb lahjendada 100 ml:

- süstevees või
- 5% glükoosilahuses või
- 0,9% naatriumkloriidilahuses.

Nii saadakse lahustatud põhilahus, mis sisaldab 10 mg/ml etoposiidi.

Lahustatud lahust võib manustada ilma täiendava lahjendamiseta või seda võib lahjendada 5% glükoosilahusega või 0,9% naatriumkloriidi lahusega, et saada etoposiidi lõppkontsentratsioon kuni 0,1 mg/ml.

Põhilahus tuleb tõmmata aseptilistes tingimustes, vastavalt arsti ettekirjutustele, ning kanda üle infusioonipudelitesse ja/või süstaldesse iga patsiendi jaoks eraldi. Tõmbamise jaoks peab olema tagatud täpne mõõtmine. Põhilahus tuleb realiseerida esimesel võimalusel (vt lõik 6.3).

Parenteraalsel teel manustatavaid aineid tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste või värvuse muutuse osas. Kui lahuses esineb värvuse muutust või tahkeid osakesi, tuleb valmislahus hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vt Lisa 1 – täidetakse vastavalt riigile]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse vastavalt riigile]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

<Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: <{PP. kuu AAAA}>

<Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: <{PP. kuu AAAA}>

[Täidetakse vastavalt riigile]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{KK.AAAA}>

<{PP.KK.AAAA}>

<{PP. kuu AAAA}>

[Täidetakse vastavalt riigile]

Üksikasjalik teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav veebisaidil [MS Agency lingi nimi].

PAKENDI MÄRGISTU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND SILDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused 100 mg infusioonilahuse pulber
ETOPOPHOS ja sarnased nimetused 1000 mg infusioonilahuse pulber

[Vt Lisa 1 – täidetakse vastavalt riigile]

Etoposiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga vial sisaldab 100 mg etoposiidi (fosfaadina)
Iga vial sisaldab 1000 mg etoposiidi (fosfaadina)

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat
Dekstraan 40

[Täidetakse vastavalt riigile]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse vastavalt riigile]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitsema ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblikkusaeg

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse vastavalt riigile]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vt Lisa 1 – täidetakse vastavalt riigile]

{Nimi ja aadress }

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse vastavalt riigile]

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse vastavalt riigile]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse vastavalt riigile]

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse vastavalt riigile]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number }

SN: {number }

NN.: {number }

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL PAKENDIL

Viaali etikett (100 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused 100 mg infusioonilahuse pulber

[Vt Lisa 1 – täidetakse vastavalt riigile]

Etoposiid

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblikkusaeg

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

[Täidetakse vastavalt riigile]

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Tsütotoksiline. Käsitseta ettevaatlikult.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL PAKENDIL

Viaali etikett (1000 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused 1000 mg infusioonilahuse pulber

[Vt Lisa 1 – täidetakse vastavalt riigile]

Etoposiid (fosfaadina)

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblikkusaeg

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

[Täidetakse vastavalt riigile]

6. MUU

Tsütotoksiline. Käsitseta ettevaatlikult.

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht teave patsiendile

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 100 mg infusioonilahuse pulber
ETOPOPHOS sarnased nimetused (vt Lisa I) 1000 mg infusioonilahuse pulber

Etoposiidfosfaat

Enne ravimi kasutamise lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekri.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ETOPOPHOS ja sarnased nimetused ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi
3. Kuidas ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ETOPOPHOS ja sarnased nimetused ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi nimi on ETOPOPHOS ja seotud nimetused. Iga viaal sisaldab etoposiidfosfaati, mis vastab toimeainele etoposiid 100 mg või 1000 mg.

Etoposiid kuulub vähi ravimis ravimite rühma, mida nimetatakse tsütostaatikumideks.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi kasutatakse täiskasvanutel teatud vähiliikide raviks:

- munandivähk
- väikerakk-kopsuvähk
- verevähk (äge müeloidne leukeemia)
- lümfisüsteemi kasvaja (Hodgkini lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom)
- reproduktiivsüsteemi kasvajakasvaja (rasedusaegne trofoblasti neoplaasia ja munasarjavähk)

ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi kasutatakse lastel teatud vähiliikide raviks:

- verevähk (äge müeloidne leukeemia)
- lümfisüsteemi kasvaja (Hodgkini lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom)

Täpset põhjust, miks teile on määratud, ETOPOPHOS ja sarnased nimetused, on parim arutada oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi

Ärge kasutage ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi

- kui olete etoposiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) suhtes (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teile on hiljuti manustatud elusvaktsiini, sealhulgas kollapalavikuvastast vaktsiini.
- kui te imetate või kavatsete oma last imetada

Kui mõni loetelust kehtib teie kohta või kui te pole kindel, kas kehtib, rääkige sellest oma arstiga, kes annab teile nõu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil on mõni **infektsioon**.
- kui te olete hiljuti saanud **kiiritus- või keemiaravi**.
- kui teil on veres madal valgutase, valk nimega **albumiin**.
- kui teil on maksa- või neeruprobleeme.

Efektiivne vähivastane ravi võib kiiresti hävitada suurel hulgal vähkrakke. Väga harvadel juhtudel võib seetõttu nendest rakkudest vabaneda verre kahjulikul hulgal aineid. Kui see juhtub, võib see põhjustada probleeme maksa, neerude, südame või verrega, mis ravi puudumisel võib lõppeda surmaga.

Selle vältimiseks peab teie arst tegema teile regulaarselt vereanalüüse, jälgimaks nende ainete tasemeid selle ravimi kasutamise ajal.

See ravim võib põhjustada mõningate vererakkude hulga vähenemist, mis võib põhjustada infektsioone või situatsiooni, mil teie veri ei hüübi nii hästi kui peaks, kui endale sisse lõikate. Vereanalüüse võetakse ravi alguses ja enne iga annuse manustamist, veendumaks, et seda ei juhtu.

Kui teil on vähenenud maksa- või neerufunktsioon, võib teie arst soovida teha regulaarselt vereanalüüse nende jälgimiseks.

Muud ravimid ja ETOPOPHOS ja seotud nimetused

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti oluline

- kui te võtate ravimit nimega tsüklosporiin (immuunsüsteemi aktiivsuse vähendamiseks kasutatav ravim).
- kui teid ravitakse tsisplatiiniga (ravim, mida kasutatakse vähi raviks).
- kui te võtate fenütoiini või epilepsia raviks kasutatavaid teisi ravimeid.
- kui te võtate varfariini (ravim, mida kasutatakse verehüüvete tekke ennetamiseks).
- kui teile on hiljuti manustatud mis tahes elusvaktsiine.
- kui te kasutate fenüülbutasooni, naatriumsalitsülaati või atsetüülsalitsüülhapet.
- kui te võtate mis iganes antratsükliini (ravimite rühm, mida kasutatakse vähi raviks).
- kui te võtate mõnda ETOPOPHOSi või seotud nimetustega sarnase toimemehanismiga ravimit.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui teie arst ei ole kinnitanud vastupidist.

Te ei tohi imetada, kui saate ravi ETOPOPHOSiga ja seotud nimetustega.

Fertiilses eas nii mees- kui naispatsiendid peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit (*nt* barjäärimeetodit või kondoomi) ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega ravitud meespatsientidel ei ole soovitatav eostada last ravi ajal ega kuni 6 kuud pärast ravi. Lisaks soovitatakse meestel enne ravi alustamist konsulteerida sperma säilitamise osas.

Nii mees- kui naispatsiendid, kes kaaluvad lapse saamist pärast ravi ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega, peavad seda arutama oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi mõju masinate juhtimise ja käsitlemise võimele ei ole uuritud. Ehkki, kui tunnete väsimust, ebamugavustunnet kõhus, uimasust või pearinglust, hoiduge auto juhtimisest ja masinatega töötamisest kuni olete arutanud seda oma arstiga.

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused sisaldab

Täidetakse vastavalt riigile

3. Kuidas ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi kasutada

ETOPOPHOSi seotud nimetusi manustab teile arst või meditsiiniõde. See manustatakse aeglase infusioonina veeni. See võib kesta 30 kuni 60 minutit.

Teile manustatava annuse arvutab arst konkreetselt teile. Tavaline annus, etoposiidil põhinevalt, on 50 kuni 100 mg/m² kehapindala kohta ööpäevas 5 päeva järjest või 100 kuni 120 mg/m² kehapindala kohta 1., 3. ja 5. päeval. Seda ravikuuri võib seejärel korrata, sõltuvalt vereanalüüside tulemustest, kuid mitte enne kui vähemalt 21 päeva pärast esimest ravikuuri.

Lastel, kellel ravitakse vere või lümfisüsteemi vähki, kasutatakse annust 75 kuni 150 mg/m² ööpäevas kehapindala kohta 2 kuni 5 päeva.

Mõnikord võib arst määrata teistsuguse annuse, eriti, kui saate või olete saanud muud vähiravi või kui teil on probleeme neerudega.

Kui manustatakse rohkem ETOPOPHOSi ja sarnaseid nimetusi, kui ette nähtud, tuleb

Kuna ETOPOPHOSi ja sarnaseid nimetusi manustab arst või meditsiiniõde, on üleannustamine ebatõenäoline. Kui see siiski juhtub, ravib teie arst kõiki järgnevaid sümptomeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni sümptom järgmistest: keele- või kõriturse, hingamisraskused, kiirenenud pulss, nahapunetus või lööve. Need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni tunnused.

Rasket **maksa-, neeru- või südamekahjustust** seisundist, mida nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks, mis on põhjustatud kahjulike ainete sattumist verre vähirakkude lagunemisel, on

kirjeldatud mõnikord, kui ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi on võetud teiste vähivis kasutatavate ravimitega.

Võimalikud kõrvaltoimed seoses ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega, mis on;

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- verehäired (sel põhjusel tehakse teile ravikuuride vahel vereanalüüse)
- ajutine juuste väljalangemine
- iiveldus ja oksendamine
- kõhuvalu
- isu kaotus
- muutunud naha värvus (pigmentatsioon)
- kõhukinnisus
- nõrkustunne (asteenia)
- üldiselt halb enesetunne
- maksakahjustus (hepatotoksilisus)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus
- bilirubiini tõus

Sagedased kõrvaltoimed (esinevad vahemikus 1 inimene 10-st ja 1 inimene 100-st)

- äge leukeemia
- südame rütmihäired (arütmia) või südameatakk (müokardiinfarkt)
- pearinglus
- kõhulahtisus
- infusioonikoha reaktsioonid
- rasked allergilised reaktsioonid
- kõrge vererõhk
- madal vererõhk
- valusad huuled, haavandid suus või neelus
- nahaprobleemid, näiteks sügelus või lööve
- veenipõletik
- infektsioon

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad vahemikus 1 inimene 100-st ja 1 inimene 1000-st)

- surin või tuimus kätes ja jalgades
- veritsus

Harvad kõrvaltoimed (esinevad vahemikus 1 inimene 1000-st ja 1 inimene 10000-st)

- happerefluks
- nahapunetus
- neelamisraskus
- maitsetaju muutus
- rasked allergilised reaktsioonid
- krambid (krambihoog)
- palavik
- unisus või väsimus
- hingamisprobleemid
- ajutine pimedus
- tõsised naha ja/või limaskestade reaktsioonid, mille hulka võivad kuuluda valulikud villid ja palavik, sealhulgas naha ulatuslik irdumine (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- päikesepõletuse-laadne lööve, mis võib tekkida varasemalt kiiritusravile eksponeeritud nahal ja võib olla raske

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata)

- tuumori lüüsi sündroom (ravitud vähirakkudest vabanenud ainete verre sattumisega seotud tüsistused)
- näo ja keele turse
- viljatus
- hingamisraskus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku](#)

teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kauda. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi säilitada

Täidetakse vastavalt riigile

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaja, mis on märgitud karbil ja viaalile pärast “Kõlblik kuni: “. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ETOPOPHOS ja sarnased nimetused sisaldab

- Toimeaine on etoposiidfosfaat. Iga viaal sisaldab etoposiidfosfaati, mis vastab 100 või 1000 mg etoposiidile.
- Teised koostisosad on naatriumsitraat ja dekstraan 40.

Täidetakse vastavalt riigile

Kuidas ETOPOPHOS ja sarnased nimetused välja näevad ja pakendi sisu

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on valge või valkjase kuiv pulber. See on saadaval klaasist viaalis, millel on butüülkummist sulgur ja äratõmmatav alumiiniumpitser.

Täidetakse vastavalt riigile

Müügiloo hoidja ja tootja

Vt Lisa I – täidetakse vastavalt riigile

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täidetakse vastavalt riigile

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Veenisisese lahuse valmistamine

Järgida tuleb nõuetekohase vähivastaste ainete käitlemise ja kõrvaldamise menetlust.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste lahused tuleb valmistada aseptilistes tingimustes.

Enne kasutamist tuleb iga viaali sisu lahustada 5 ml või 10 ml:

- süstevees või
- 5% glükoosilahuses või
- 0,9% naatriumkloriidilahuses.

Nii saadakse lahustatud põhilahus, mis sisaldab 20 mg/ml või 10 mg/ml etoposiidi.

Lahustatud lahust võib manustada ilma täiendava lahjendamiseta või seda võib lahjendada 5% glükoosilahusega või 0,9% naatriumkloriidi lahusega, et saada etoposiidi kontsentratsioon kuni 0,1 mg/ml.

Kasutage ainult selgeid lahuseid. Hägused või värvust muutnud lahused tuleb hävitada.

ETOPOPHOS ja sarnased nimetused on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste 1000 mg infusioonilahuse pulbri valmistamine

ETOPOPHOSi ja sarnaste nimetuste 1000 mg on mõeldud käsitlemiseks keskaigla tsütostaatikumide valmistamise üskuste farmatseutilise personali poolt. Kõik valmistamisetapid peavad toimuma laminaarse õhuvoolu tingimustes. Lahused tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Viaali sulgurit tohib läbistada ainult üks kord ja lahuse tõmbamiseks tuleb kasutada steriilset vereülekandekompleskt või muud lisaseadet. Kui kasutatakse tõmbekorki, peavad need olema varustatud tahkete osakeste filtritega või tuleb kasutusele võtta muud meetmed (*nt* inline-filtrid), tagamaks et manustatakse ainult osakestevabasid lahuseid.

Iga ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste 1000 mg süsteviaali sisu tuleb lahjendada 100 ml:

- süstevees või
- 5% glükoosilahuses või
- 0,9% naatriumkloriidilahuses.

Nii saadakse lahustatud põhilahus, mis sisaldab 10 mg/ml etoposiidi.

Saadud põhilahust võib manustada ilma täiendava lahjendamiseta või seda võib lahjendada 5% glükoosilahusega või 0,9% naatriumkloriidi lahusega, et saada etoposiidi lõppkontsentratsioon 0,1 mg/ml.

Põhilahus tuleb tõmmata aseptilistes tingimustes, vastavalt arsti ettekirjutustele, ning kanda üle infusioonipudelitesse ja/või süstaldesse iga patsiendi jaoks eraldi. Tõmbamise jaoks peab olema tagatud täpne mõõtmine. Põhilahus tuleb realiseerida esimesel võimalusel.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetusi ei tohi füüsiliselt segada ühegi muu ravimiga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamine ja annustamine

ETOPOPHOSi ja sarnaseid nimetusi manustatakse aeglase intravenoosse infusioonina. (tavaliselt 30 kuni 60 minuti jooksul) (vt lõik 4.4). ETOPOPHOSi ja sarnaseid nimetusi EI TOHI MANUSTADA KIIREL INTRAVENOOSSEL SÜSTIMISEL.

ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste soovituslik annus täiskasvanud patsientidele on 50 kuni 100 mg/m² ööpäevas (etoposiidi ekvivalent) 1. kuni 5. päeval või 100 kuni 120 mg/m² 1., 3. ja 5. päeval iga 3 kuni 4 nädala tagant kombineerituna teiste antud haiguse raviks näidustatud ravimitega. Annust tuleb kohandada, arvestades teiste kombinatsioonis kasutatavate ravimite müelosupressiivset toimet, eelneva kiiritusravi toimet või kemoteraapiat, mis võivad olla kahjustanud luuüdi reserve.

Manustamise ettevaatusabinõud: Nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul, tuleb olla ettevaatlik ETOPOPHOSi ja seotud nimetuste lahuse käsitsemisel. Juhuslikul kokkupuutel ETOPOPHOSi ja seotud nimetustega võib esineda nahareaktsioone. Soovitatav on kasutada kindaid. Kui ETOPOPHOS ja seotud nimetuste lahus puutub kokku naha või limaskestaga, tuleb nahka kohe pesta vee ja seebiga ning limaskesta loputada veega.

Tuleb olla hoolikas, vältimaks ekstravasatsiooni.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (vanus > 65 aasta) ei ole vajalik, v.a vastavalt neerufunktsioonile.

Kasutamine lastel

ETOPOPHOSi ja sarnaseid nimetusi on lastel kasutatud vahemikus 75 kuni 150 mg/m² ööpäevas (etoposiidi ekvivalent) 2 kuni 5 päeva jooksul kombinatsioonis teiste kasvajakasvatavate ravimitega (vt lõik 4.1). Raviskeemi valikul tuleb arvestada kohalikke soovitusi.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb kaaluda järgmisi kohandusi algannuses, sõltuvalt mõõdetud kreatiniini kliirensist.

Mõõdetud kreatiniini kliirens

>50 ml/min
15...50 ml/min

Etoposiidfosfaadi annus

100% annusest
75% annusest

Järgnev annustamine peab põhinema patsiendi taluvusel ja kliinilisel toimel. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min ja kes saavad dialüüsi, tuleb kaaluda annuse täiendavat vähendamist.