

III. melléklet

Kísérőiratok

Megjegyzés:

Ezen alkalmazási előírás, betegtájékoztató és címkeszöveg a referál eljárás eredményeként készült.

A kísérőiratok, a Referens Tagállammal együttműködve a 2001/83/EC irányelv III. címének 4. fejezetében foglaltaknak megfelelően az érintett tagállami hatóságok által a későbbiekben is frissülhetnek.

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek (lásd az 1. mellékletet) 100 mg por oldatos infúzióhoz
ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek (lásd az 1. mellékletet) 1000 mg por oldatos infúzióhoz

[Lásd 1. sz melléklet - A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg 100 mg etopozidnak megfelelő 113,6 mg etopozid-foszfátot tartalmaz.
Minden injekciós üveg 1000 mg etopozidnak megfelelő 1136 mg etopozid-foszfátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Heredaganat

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek recidiváló vagy refrakter hererákban szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallt, más engedélyezett kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációban.

Kissejtes tüdőrák

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek a kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőttek kezelésére javallt, más engedélyezett kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációban.

Hodgkin lymphoma

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek a non-Hodgkin lymphoma kezelésére javallt felnőttek, illetve gyermekek és serdülők esetén, más engedélyezett kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációban.

Non-Hodgkin lymphoma

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek a non-Hodgkin lymphoma kezelésére javallt felnőttek, illetve gyermekek és serdülők esetén, más engedélyezett kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációban.

Akut myeloid leukemia

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek az akut myeloid leukémia kezelésére javallt felnőttek, illetve gyermekek és serdülők esetén, más engedélyezett kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációban.

Terhességi trophoblast tumor

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek magas kockázatú terhességi trophoblast tumorban szenvedő felnőttek elsővonalbeli és második vonalbeli kezelésére javallt más engedélyezett kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációban.

Petefészekrák

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek nem epithelialis petefészekrákban szenvedő felnőttek kezelésére javallt más engedélyezett kemoterápiás gyógyszerekkel való kombinációban.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek platinarezisztens/refrakter epithelialis petefészekrákban szenvedő felnőttek kezelésére javallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvos által és felügyelete mellett alkalmazható (lásd 4.4 pont).

Felnőttek

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek ajánlott dózisa felnőtt betegeknél 50–100 mg/m²/nap (etopozid ekvivalens) az 1–5. napon vagy 100–120 mg/m²/nap az 1., 3. és az 5. napon 3–4 hetente a kezelt betegségre javallattal rendelkező gyógyszerekkel kombinációban. Az adagok módosítása lehet szükséges a kombinációban található gyógyszerek myelosuppressív tulajdonságát vagy az előzetes sugárterápiás és/vagy kemoterápiás kezelést figyelembe véve (lásd 4.4 pont), amelyek hatásai már károsíthatták a csontvelőtartalékot. A legelső dózist követő dózisokat módosítani kell, ha a neutrofilszám több mint 5 napon át kevesebb, mint 500 sejt/mm³. Továbbá a dózist módosítani kell láz, fertőzés vagy a nem a betegség által okozott 25 000 sejt/mm³ alatti trombocitaszám miatt. 3. vagy 4. fokú toxicitás vagy 50 ml/perc alatti vese kreatinin clearance esetén a következő dózisokat módosítani kell. 15–50 ml/perc csökkent kreatinin-clearance esetén 25%-os dóziscsökkentés javasolt.

A beadásra vonatkozó óvintézkedések: A többi potenciálisan mérgező vegyülethez hasonlóan, óvatossággal kell elkészíteni és kezelni az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek oldatot. Az ETOPOPHOS-nak és kapcsolódó neveknek való véletlen expozíció esetén bőrreakciók léphetnek fel. Javasolt a kesztyű használata. Ha az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek oldat a bőrrel vagy a nyálkahártyával érintkezik, azonnal mossa le a bőrt szappannal és vízzel és öblítse le a nyálkahártyát vízzel (lásd 6.6 pont).

Idősek

Idős betegek (>65 év) esetén nem szükséges az adagolást módosítani a vesefunkció alapján történő módosításon kívül (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Hodgkin lymphoma; non-Hodgkin lymphoma; akut myeloid leukemia

Az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket a gyermekeknél és serdülőknél 75–150 mg/m²/nap (etopozid ekvivalens) dózisban alkalmazták 2–5 napon keresztül más daganatellenes szerekkel kombinálva (lásd 4.1 pont). Az adagolási rendet a helyi kezelési irányelvek szerint kell meghatározni.

Petefészekrák; kissejtes tüdőrák; terhességi trophoblast tumor; heredaganat

A ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem állapítható meg javallat.

Vesekárosodás

Csökkent vesefunkciójú betegeknél a kezdő dózis alábbi módosítását kell mérlegelni a mért kreatinin-clearance alapján.

Mért kreatinin-clearance

>50 ml/perc
15–50 ml/perc

Az etopozid-foszfát dózisa

A dózis 100%-a
A dózis 75%-a

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance <15 ml/perc és dialízis kezelés alatt állnak, valószínűleg további dóziscsökkentés szükséges, mivel az etopozid-clearance tovább csökkenhet ezeknél a betegeknél (lásd 4.4 pont). Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás esetén, a további adagolásnál tekintetbe kell venni a beteg toleranciáját és a klinikai hatást (lásd 4.4 pont). Mivel az etopozid és metabolitjai nem dializálhatók, ezért hemodialízis előtt és után is alkalmazható (lásd 4.9 pont).

Az alkalmazás módja

Az etopozid-foszfát (általában 30–60 percen keresztül beadott) lassú intravénás infúzióként alkalmazható (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Immunszupprimált betegeknél a sárgaláz vagy más, élő kórokozót tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek kizárólag a daganatellenes gyógyszerkészítmények alkalmazásában jártas szakorvos által és felügyelete mellett alkalmazhatók. Minden esetben, amikor kemoterápiaként az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazása merül fel, az orvosnak össze kell vetnie a gyógyszer szükségességét és hasznosságát a mellékhatások kockázatával. A legtöbb ilyen mellékhatás reverzibilis, ha korán felismerik. Ha súlyos reakció lép fel a gyógyszeradagot csökkenteni kell vagy az alkalmazását meg kell szakítani, és a kezelőorvos klinikai megítélése szerinti megfelelő korrekciós intézkedéseket kell megtenni. Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek kezelés folytatása csak kellő körülményekkel, a gyógyszer további szükségességének alapos megfontolásával és a toxicitás esetleges visszatérésének gondos megfigyelésével jöhet szóba.

Myelosuppressio

A dózislimitáló csontvelő szuppresszió az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek terápiával kapcsolatos legjelentősebb toxicitási tényező. Az etopozid-foszfát adását követően fatális myelosuppresszióról számoltak be. Az ETOPOPHOS-szal és kapcsolódó nevekkel kezelt betegeket szoros és folyamatos megfigyelés alatt kell tartani a myelosuppressio szempontjából, mind a kezelés alatt, mind azt követően. A következő hematológiai paraméterek ellenőrzését kell elvégezni a terápia megkezdésekor és minden újabb ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek dózis előtt: thrombocyta szám, haemoglobin, fehérvérsejt szám és kvalitatív vérkép. Ha a beteg kemoterápiás vagy radioterápiás kezelésben részesült az etopozid-kezelés megkezdése előtt, elegendő időt kell hagyni a csontvelő helyreállítására. Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek nem adható azoknak a betegeknél, akiknél a neutrofilszám kevesebb, mint 1500 sejt/mm^3 vagy ha a thrombocyta számuk kevesebb, mint $100\,000 \text{ sejt/mm}^3$, kivéve, ha azokat a rosszindulatú betegség okozta. A kezdő dózist követő adagokat módosítani kell, ha

a neutrofil sejtek száma több, mint 5 napon keresztül 500 sejt/mm^3 alatti érték, vagy ha láz, illetve fertőzés kíséri; ha a thrombocytaszám kevesebb, mint $25\,000 \text{ sejt/mm}^3$; ha bármilyen más, 3-as vagy 4-es fokozatú toxicitás alakul ki, illetve, ha a renális clearance 50 ml/perc alatti érték.

Fertőzést és/vagy vérzést okozó súlyos myelosuppressio léphet fel. Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek kezelés előtt a bakteriális fertőzéseket kezelni kell.

Másodlagos leukémia

Myelodysplasiás szindrómával kapcsolatosan fellépő, vagy anélkül jelentkező akut leukémia előfordulásáról számoltak be egyes betegeknél, akiket etopozidot tartalmazó kemoterápiás protokollok szerint kezeltek. A másodlagos leukémia kialakulásának sem a kumulatív kockázata, sem a predisponáló tényezői nem ismertek. Mind az alkalmazott protokollok, mind az etopozid kumulatív dózisainak szerepe felmerült, de ezeket még nem bizonyították egyértelműen.

A 11q23 kromoszóma rendellenességét figyelték meg a másodlagos leukémia egyes eseteiben azoknál a betegeknél, akik epipodofillotoxinokat kaptak. Ez a rendellenesség ugyancsak megfigyelhető volt azoknál a betegeknél, akiknél másodlagos leukémia alakult ki azután, hogy epipodofillotoxinokat nem tartalmazó kemoterápiás protokollal kezelték őket, illetve *de novo* kialakuló leukémiában is. Az epipodofillotoxinokat kapó betegeknél kialakuló másodlagos leukémia másik jellemző tulajdonsága a rövid latencia-idő, aminek középértéke a leukémia jelentkezéséig megközelítőleg 32 hónap.

Túlérzékenység

Az orvosoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek esetén esetleg anaphylaxiás reakció jelentkezhet, amely hidegrázás, láz, gyors szívverés, hörgőgörcs, nehézlégzés és vérnyomáscsökkenés formájában jelentkezhet, és akár halálos is lehet. A kezelés tüneti. Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazását azonnal le kell állítani és az orvos döntése szerint presszor ágenseket, kortikoszteroidokat, antihisztaminokat vagy volumenpótló készítményeket kell adni.

Hypotonia

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek (általában 30–60 percen keresztül beadott) lassú intravénás infúzióként alkalmazható, mivel a gyors intravénás injekció lehetséges mellékhatásaként hypotoniáról számoltak be.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakció

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazása során az injekció beadásának helyén fellépő reakciók jelentkezhetnek. Mivel az extravasatio lehetősége fennáll, az infúzió beadásának helyét folyamatos megfigyelés alatt kell tartani az alkalmazás során, figyelve az esetleges beszűrődésre utaló jelekre.

Alacsony szérum albuminszint

Az alacsony szérum albuminszint összefüggésbe hozható a magasabb etopozid expozícióval. Ezért az alacsony szérum albuminszinttel rendelkező betegeknél fokozott lehet az etopoziddal összefüggő toxicitás kockázata.

Vesekárosodás

Közepesen súlyos ($\text{CrCl} = 15\text{--}50 \text{ ml/perc}$) vagy súlyos ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/perc}$) vesekárosodásban szenvedő, hemodialízisben részesülő betegek esetében alacsonyabb etopozid adagot kell alkalmazni (lásd 4.2 pont). A hematológiai paramétereket mérni kell, és a következő ciklusok esetén mérlegelni

kell a dózismódosítást a közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek a hematológiai toxicitás és a klinikai hatás alapján.

Májkárosodás

Károsodott májműködésű betegek májfunkcióját rendszeresen ellenőrizni kell az akkumuláció kockázata miatt.

Tumorlízis szindróma

Tumorlízis szindrómáról számoltak be (esetenként fatális kimenetellel) az etopozid és más kemoterápiás gyógyszerek egyidejű alkalmazását követően. A betegeket szorosan ellenőrizni kell a tumorlízis szindróma korai jeleinek észlelése érdekében, különösen az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknek, mint a nagy térfogatú, kezelésérzékeny tumorok és a veseelégtelenség. Megfelelő megelőző intézkedéseket is mérlegelni kell azon betegeknek, akiknél fennáll ezen terápiás szövődmény kialakulásának kockázata.

Mutagén hatások

Az etopozid mutagén potenciálját figyelembe véve a férfi- és a nőbetegnek egyaránt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 6 hónapig annak befejezését követően. Genetikai konzultáció javasolt, ha a beteg gyermeket szeretne a kezelés befejezését követően. Mivel az etopozid csökkentheti a férfiak termékenységet, meg kell fontolni a spermakonzerválás lehetőségét a későbbi gyermekvállaláshoz (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása az etopozid-foszfát farmakokinetikájára

A 2000 ng/ml feletti plazmaszintet eredményező nagy dózisú ciklosporin *per os* etopoziddal együtt alkalmazva 80%-kal növelte az etopozid expozíciót (AUC) és 38%-kal csökkentette az etopozid teljes test clearance-ét az etopozid monoterápiás alkalmazásával szemben.

Az egyidejű ciszplatin kezelés az etopozid teljes test clearance-ének csökkenésével járt.

Az egyidejű fenitoin-terápia az etopozid clearance emelkedésével és a hatásosság csökkenésével járt, továbbá az egyéb enzimindukciót okozó antiepileptikus gyógyszerekkel végzett kezelés az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek clearance-ének növekedésével és a hatékonyságának csökkenésével járhat.

Mivel az etopozid-foszfát *in vivo* foszforilációval alakul át etopoziddá, óvatosan kell eljárni, ha az etopozid-foszfátot olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek ismertén gátolják a foszfatáz aktivitását, mivel ez a kombináció csökkentheti az etopozid-foszfát hatásosságát.

Az *in vitro* plazmafehérje-kötődés 97%-os. A fenilbutazon, a nátrium-szalicilát és az acetilszalicilsav kiszoríthatja az etopozidot a plazmafehérje-kötésből.

Az etopozid-foszfát hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Antiepileptikumok és az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek együttes adása a gyógyszerek közötti farmakokinetikai kölcsönhatás miatt csökkent görcsrohamkontrollhoz vezethet.

Warfarin és etopozid együttes adása a nemzetközi normalizált arány (INR) emelkedését idézheti elő. Az INR szoros monitorozása ajánlott.

Farmakodinámiás interakciók

Sárgaláz elleni vakcina alkalmazásakor fokozott a fatális szisztémás oltási betegség kockázata. Immunszupprimált betegeknél élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az előzetesen vagy párhuzamosan alkalmazott, az etopozidhoz hasonló csontvelőkárosító hatású kemoterápiás szerek várhatóan additív vagy szinergista hatásúak lehetnek (lásd 4.4 pont). Preklinikai vizsgálatok során az antraciklinek és az etopozid kereszt-reakciójáról számoltak be.

Gyermekek és serdülők

Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek a kezelés idején fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, hogy az etopozid-kezelés alatt elkerüljék a teherbe esést. Az etopozid egerekben és patkányokban igazoltan teratogén hatású (lásd 5.3 pont). Az etopozid mutagén potenciálját figyelembe véve a férfiaknak és a nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 6 hónapig annak befejezését követően (lásd 4.4 pont). Genetikai konzultáció javasolt, ha a beteg gyermeket szeretne a kezelés befejezését követően.

Terhesség

Az etopozid-foszfát terhes nőknél történő alkalmazásáról nem, vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Általánosságban az etopozid alkalmazása terhes nők esetében károsíthatja a magzatot. Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az etopoziddal történő kezelést. A fogamzóképes korban levő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék el a teherbe esést. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 6 hónapig azt követően. Ha a gyógyszert terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a kezelés alatt esik teherbe, tájékoztatni kell a beteget a magzati károsodás veszélyéről.

Szoptatás

Az etopozid kiválasztódik az anyatejbe. Fennáll az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek által okozott súlyos mellékhatások jelentkezésének lehetősége a szoptatott csecsemőnél. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Mivel az etopozid csökkentheti a férfiak termékenységét, meg kell fontolni a spermakonzerválás lehetőségét a későbbi gyermekvállaláshoz.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekkel kapcsolatosan nem végeztek vizsgálatokat. Az etopozid-foszfát olyan mellékhatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ilyen például a kimerültség, aluszékonyság, émelygés, hányás, corticalis vakság, alacsony vérnyomással társuló túlérzékenységi

reakciók. Javasolni kell az ilyen mellékhatásokat tapasztaló betegeknek, hogy kerüljék a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dózislimitáló csontvelő szuppresszió az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek terápiával kapcsolatos legjelentősebb toxicitási tényező. Klinikai vizsgálatok során monoterápiaként legfeljebb ≥ 450 mg/m² dózisban adott ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek esetén a leggyakrabban előforduló különböző súlyosságú mellékhatások a leukopenia (91%), neutropenia (88%), anaemia (72%) thrombocytopenia (23%), asthenia (39%), hányinger és/vagy hányás (37%), alopecia (33%) és hidegrázás és/vagy láz (24%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek esetén a következő mellékhatásokról számoltak be. A mellékhatások bemutatása szervrendszerenként és gyakoriság szerint történt, ez utóbbi a következő kategóriák szerint: *nagyon gyakori* ($\geq 1/10$), *gyakori* ($\geq 1/100 - < 1/10$), *nem gyakori* ($\geq 1/1000 - < 1/100$), *ritka* ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), *nem ismert* (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások (MedDRA terminológia szerint)
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i>	gyakori	fertőzés
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	gyakori	akut leukémia
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	nagyon gyakori	anaemia, leukopenia, myelosuppressio*, neutropenia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	gyakori	anaphylaxiás reakciók**
	nem ismert	angiooedema, bronchospasmus
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	nem ismert	tumorlízis szindróma
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	gyakori	szédülés
	nem gyakori	perifériás neuropathia
	ritka	átmeneti kérgi vakság, neurotoxicitások (pl. aluszékonyság és kimerültség), látóideg gyulladás, görcsroham***
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	gyakori	arrhythmia, myocardialis infarctus
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	gyakori	hypertonia, átmeneti systolés hypotonia következett be a gyors intravénás

		adagolást követően
	nem gyakori	haemorrhagia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	ritka	interstitialis pneumonitis, pulmonalis fibrosis
	nem ismert	bronchospasmus
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	nagyon gyakori	hasi fájdalom, anorexia, obstipatio, hányinger és hányás
	gyakori	hasmenés, mucositis (beleértve a stomatitist és oesophagitist is)
	ritka	dysgeusia, dysphagia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	nagyon gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz szint, emelkedett alkalikus-foszfataz szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint, emelkedett bilirubin szint, hepatotoxicitás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	nagyon gyakori	alopecia, pigmentáció
	gyakori	pruritus, bőrkiütés, urticaria
	ritka	radiációs recall dermatitis, Stevens–Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	nem ismert	infertilitás
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	nagyon gyakori	asthenia, rossz közérzet
	gyakori	extravasatio****, phlebitis
	ritka	láz
*Beszámoltak fatális kimenetelű myelosuppresszióról **Az anaphylaxiás reakció halálos kimenetelű lehet ***A görcsroham esetenként allergiás reakciókkal volt összefüggésbe hozható. ****A forgalomba hozatalt követően jelentett extravasációval kapcsolatos szövődmények között szerepelt a helyi lágyszöveti toxicitás, a duzzanat, a fájdalom, cellulitis és necrosis, beleértve a bőr necrosisát is.		

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi bekezdésekben az ETOPOPHOS-szal és kapcsolódó nevekkel végzett monoterápiát alkalmazó vizsgálatokból származó mellékhatások százalékos középértékkel vannak megadva.

Hematológiai toxicitás

Az etopozid-foszfát adását követően fatális csontvelő szuppresszióról (lásd 4.4 pont) számoltak be. A myelosuppressio a legtöbb esetben a dózislimitáló tényező. A csontvelő regenerációja általában a 20. napra teljessé válik, kumulatív toxicitásról nem számoltak be. Az alkalmazás módjától és a kezelési sémától függően a granulocyt- és thrombocytaszám az etopozid-foszfát beadását követő 10–14 nap múlva érik el a legalacsonyabb értékeket (nadír). A mélypont hamarabb következik be intravénás alkalmazáskor, mint a *per os* adagolásnál. Az etopozid-foszfát esetében leukopenia a betegek 91%-ánál és súlyos leukopenia (kevesebb, mint 1000 sejt/mm³) a betegek 17%-ánál volt megfigyelhető. Az etopozid-foszfát esetében thrombocytopenia a betegek 23%-ánál és súlyos thrombocytopenia (kevesebb, mint 50 000 sejt/mm³) a betegek 9%-ánál volt megfigyelhető. Lázzal és neutropeniáról ugyancsak nagyon gyakran számoltak be az etopozid-foszfáttal kezelt neutropeniás betegeknél. Vérzésről is beszámoltak.

Gastrointestinalis toxicitás

Az etopozid-foszfát legfőbb gastrointestinalis toxicitása a hányinger és a hányás. A hányinger és hányás általában antiemetikus terápiával kontrollálható.

Alopecia

Reverzibilis, esetenként teljes kopaszságig progresszív alopeciát az etopozid-foszfáttal kezelt betegek legfeljebb 44%-ánál figyeltek meg.

Hypotonia

Etopozid-foszfáttal kezelt betegeknél átmeneti hypotoniáról számoltak be a gyógyszer gyors intravénás adagolásakor, és ez nem járt együtt cardialis toxicitással vagy elektrokardiogramm változásokkal. A hypotonia általában megszűnik az etopozid infúzió leállítására és/vagy más, megfelelő szupportív terápiára. Az infúzió újraindításakor lassúbb beadási sebesség javasolt. Késleltetett hypotoniát nem figyeltek meg.

Hypertonia

Etopozid-foszfáttal végzett klinikai vizsgálatok során hypertoniás epizódokat jelentettek. Amennyiben klinikailag jelentős hypertonia jelentkezik az etopozid-foszfáttal kezelt betegnél, megfelelő szupportív terápiát kell alkalmazni.

Túlérzékenység

Anaphylactoid reakciókat is jelentettek az etopozid-foszfát intravénás adásakor, ill. közvetlenül a beadását követően. A koncentráció vagy az infúzió beadási sebességének a szerepe az anaphylactoid reakciók kialakulásában nem tisztázott. A vérnyomás az infúzió adásának megszakítását követően néhány órával normalizálódik. Anaphylactoid reakciók az etopozid-foszfát első dózisának beadásánál jelentkezhetnek.

Anaphylactoid reakcióról (lásd 4.4. pont), amelynek tünetei hidegrázás, tachycardia, bronchospasmus, dyspnoe, diaphoresis, láz, pruritus, hypertonia vagy hypotonia, syncope, hányinger és hányás, az ETOPOPHOS-szal és kapcsolódó nevekkel kezelt betegek 3%-ánál (az ETOPOPHOS-szal és kapcsolódó nevekkel 7 klinikai vizsgálatban kezelt 245 beteg közül 7-nél) számoltak be. Arcpír kialakulását a betegek 2%-ánál, míg a bőrkiütést a betegek 3%-ánál jelentették. Ezek a reakciók gyorsan reagálnak az infúzió adagolásának abbahagyására, és szükség esetén presszor szerek, kortikoszteroidok, antihisztaminok vagy volumenpótló adására.

Akut, bronchospasmussal járó, fatális reakciókat jelentettek az etopozid-foszfáttal összefüggésben. Az infúzió abbahagyását követően a légzés spontán újraindulását figyelték meg az apnoéval együtt.

Anyagcsere szövődmények

Tumorlízis szindrómáról számoltak be (esetenként fatális kimenetellel) az etopozid-foszfát és más kemoterápiás gyógyszerek egyidejű alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági profil a gyermekek és serdülők esetében várhatóan hasonló lesz a felnőtteknél tapasztalthoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A három napon keresztül intravénásan adott $2,4 \text{ g/m}^2 - 3,5 \text{ g/m}^2$ közötti dózisok súlyos mucositist és myelotoxicitást okoztak. Az etopozid ajánlottnál nagyobb intravénás dózisainak alkalmazása kapcsán metabolikus acidózist és súlyos májtoxicitást jelentettek. Hasonló toxicitás várható a *per os* készítménynél. Specifikus antidotum nem áll rendelkezésre, ezért tüneti és szupportív kezelés javasolt a beteg szoros megfigyelése mellett. Az etopozid és metabolitjai nem dializálhatók.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Citosztatikumok, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, podofilotoxin származékok, ATC-kód: L01CB01

Hatásmechanizmus

Az etopozid-foszfát *in vivo* defoszforilációval metabolizálódik etopozid hatóanyaggá. Az etopozid-foszfát hatásmechanizmusát hasonlóan kell tekinteni az etopozidéhoz.

Az etopozid fő hatását az emlősejtekben valószínűleg a sejtciklus késői S és a korai G₂ fázisában fejt ki. Két dózisfüggő választ figyeltek meg: Magas koncentrációknál (10 mikrogramm/ml vagy több) a mitózisba lépő sejtek lízisét mutatták ki, alacsony koncentrációknál (0,3–10 mikrogramm/ml) gátlódik a sejtek profázisba lépése. Az etopozid nem befolyásolja a mikrotubulusok összekapcsolódását. Az etopozid predomináns makromolekuláris hatása a DNS szálak kettős kötésének szétválása, ami a DNS topoizoméráz II-vel való interakcióján vagy a szabadgyök képződésén alapul. Kimutatták, hogy az etopozid csirke fibroblastban a metafázisban leállítja a sejtosztódást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Intravénás infúzió vagy a *per os* kapszula bevitelét követően a C_{max} és az AUC értékek magas egyénen belüli és egyének közötti variabilitást mutattak.

Eloszlás

Egyensúlyi állapotban a megoszlási térfogatok átlagértéke 18–29 liter. Az etopozid kevésbé jut be a liquorba. *In vitro* az etopozid jelentős mértékben (97%) kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Az etopozid fehérjekötődési aránya közvetlenül korrelál a daganatos betegek és az egészséges önkéntesek szérumban albuminszintjével (lásd 4.4 pont). Az etopozid szabad (fehérjéhez nem kötött) frakciója daganatos betegekben szignifikánsan korrelál a bilirubinszinttel.

Biotranszformáció

Gyermekek és serdülők, illetve felnőttek vizeletében kimutatták a laktongyűrű felhasadásával keletkező hidroxisav metabolit [4'-dimetil-epipodofilinsav-9-(4,6-O-etilidén-béta-D-glükopiranozid)] jelenlétét. Ez a humán plazmában is jelen van, feltehetően transz-izomerként. Az etopozid glükuronid és/vagy szulfát konjugátumai is kiválasztódnak a vizelettel. Továbbá a CYP450 3A4 izoenzim útvonalon keresztül bekövetkezik a dimetoxifenol gyűrű O-demetilezése, és a megfelelő katecholszármazék kialakulása.

Elimináció

Intravénás alkalmazás esetén az etopozid eloszlása leginkább bifázisos folyamatként írható le, amelyben az eloszlási felezési idő kb. 1,5 óra, míg a terminális eliminációs felezési idő 4–11 óra közötti. A teljes test clearance értékek 33–48 ml/perc vagy 16–36 ml/perc/m² közöttiek, és a terminális felezési időhöz hasonlóan a 100–600 mg/m² közötti tartományban függetlenek a dózistól. A ¹⁴C-etopozid (100–124 mg/m²) intravénás alkalmazását követően 120 óra múlva a vizeletben kimutatható radioaktivitás a dózis 56%-a volt, amelyből 45% etopozid-ként választódott ki, a székletben kimutatható radioaktivitás pedig a dózis 44%-át tette ki.

Linearitás/nem-linearitás

A teljes test clearance értékek és a terminális eliminációs felezési idő 100–600 mg/m² adagok között dózisfüggetlen. Ugyanezen dózistartományban a plazmakoncentráció vs. idő görbe alatti terület (AUC) és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) értékek lineárisan emelkednek a dózis arányában.

Vesekárosodás

A károsodott vesefunkciójú, etopozidot kapó betegek esetében a teljes test clearance csökken, az AUC érték nő, és magasabb az egyensúlyi megoszlási térfogat (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májműködési zavarban szenvedő felnőtt, daganatos betegekben nem csökken az etopozid teljes test clearance-e.

Idősek

Bár megfigyeltek csekély különbségeket a farmakokinetikai paraméterekben a 65 éves és fiatalabb, illetve a 65 évnél idősebb betegek között, ezek nem tekinthetők klinikailag jelentős mértékűnek.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a dózis kb. 55%-a 24 óra alatt kiválasztódik a vizelettel etopozidként. Az etopozid átlagos vese clearance értéke 7–10 ml/perc/m², vagyis a teljes test clearance 35%-a 80–600 mg/m² dózistartományban. Az etopozid ezáltal mind renális, mind extrarenális folyamatok (pl. metabolizmus, biliaris kiválasztódás) révén kiürül a szervezetből. Gyermekeknél és serdülőknél nem ismeretes a vesebetegség hatása a plazma etopozid clearance-re. Gyermekeknél és serdülőknél az emelkedett SGPT szintek összefüggésben vannak a csökkent teljes test clearance-szel. A korábbi ciszplatin-kezelés gyermekek és serdülők körében szintén csökkentheti az etopozid teljes test clearance értékét.

Gyermekeknél és serdülőknél fordított összefüggést mutattak ki a plazma albuminszintek és az etopozid vese clearance között.

Nem

Bár megfigyeltek csekély farmakokinetikai különbségeket a nemek között, ezek nem tekinthetők klinikailag jelentős mértékűnek.

Gyógyszerkölcsonhatások

Egy vizsgálatban, amelyben más terápiás szerek ^{14}C -etopozid *in vitro* plazmafehérje-kötődésre gyakorolt hatását tanulmányozták, csak a fenilbutazon, a nátrium-szalicilát és az acetilszalicilsav szorította ki az etopozidot a plazmafehérje-kötődésből az általában *in vivo* elért koncentráció-tartományban (lásd 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Krónikus toxicitás

Anaemiát, leukopeniát és thrombocytopeniát figyeltek meg patkányoknál és egereknél, míg a kutyáknál a máj- és a vesefunkciók enyhe fokú, reverzibilis romlása jelentkezett. A többszörös dózis (mg/m^2 dózisok alapján) a megfigyelhető káros hatást nem okozó szinttel kapcsolatos preklinikai vizsgálatok eredménye szerint körülbelül $\geq 0,05$ -szoros volt a legmagasabb klinikai dózishoz képest. Az emberhez képest a preklinikai vizsgálatokban tanulmányozott fajok sokkal érzékenyebbek voltak a citosztatikumokkal szemben. Patkányokban hereatrophiáról, spermatogenesis leállításáról és növekedésbeli visszamaradásról számoltak be.

Mutagenitás

Az etopozid mutagén az emlőssejtekben.

Reprodukciós toxicitás

Állatkísérletekben az etopozidhoz dózisfüggő embriotoxicitás és teratogén hatások társultak.

Karcinogenitási potenciál

Hatásmechanizmusa alapján az etopozid-foszfátot potenciális humán karcinogénnek kell tekinteni.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát
Dextrán 40

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A daganattellenes készítmények helyes kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó szabályokat be kell tartani.

A citosztatikumokat elővigyázatossággal kell kezelni. Mindig lépéseket kell tenni az expozíció megelőzése érdekében. A többi potenciálisan mérgező vegyülethez hasonlóan, óvatossággal kell elkészíteni és kezelni az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek oldatokat. Az ETOPOPHOS-nak és kapcsolódó neveknek való véletlen expozíció esetén bőrreakciók léphetnek fel. Javasolt a kesztyű használata. Ha az etopozid-foszfát a bőrrel vagy a nyálkahártyával érintkezik, azonnal mossa le a bőrt szappannal és vízzel és öblítse ki a nyálkahártyát vízzel.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek oldatokat aszeptikus körülmények között kell elkészíteni.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek 100 mg por oldatos infúzióhoz elkészítése

Minden injekciós üveg tartalmát használat előtt fel kell oldani az alábbi oldatok 5 ml-ével vagy 10 ml-ével:

- injekcióhoz való víz, vagy
- 5%-os glükóz-oldat, vagy
- 0,9%-os nátrium-klorid-oldat.

Ez 20 mg/ml vagy 10 mg/ml etopozidot tartalmazó feloldott törzsoldatot eredményez.

Feloldást követően az oldat további hígítás nélkül beadható, vagy akár 5%-os glükóz-oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal hígítható a 0,1 mg/ml-nek megfelelő etopozid koncentráció eléréséhez.

A parenterális módon alkalmazott termékeket a beadás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy vannak-e bennük látható részecskék, vagy elszíneződtek-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek csak egyszeri alkalommal használható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek 1000 mg por oldatos infúzióhoz elkészítése

Az 1000 mg-os ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket a kórház citosztatikumokat előkészítő központi részlegének gyógyszerészei kezelhetik. Az előkészítés minden lépését lamináris légáramlási körülmények alatt lehet végrehajtani. Az oldatokat aszeptikus körülmények között kell elkészíteni. Az injekciós üveg gumidugóját csak egyszer szabad átszúrni, és az oldat felszívásához steril transzfúziós szettet vagy más segédeszközt kell használni. Ha tűskéket alkalmaznak, akkor részecskeszűrővel kell

felszerelni azokat, vagy egyéb intézkedéseket kell alkalmazni (pl. beépített szűrőket) annak biztosítására, hogy csak részecskementes oldatok kerüljenek beadásra.

Az 1000 mg-os ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek injekciós üveg tartalmát fel kell oldani az alábbi oldatok 100 ml-ében:

- injekcióhoz való víz, vagy
- 5%-os glükóz-oldat, vagy
- 0,9%-os nátrium-klorid-oldat.

Ez 10 mg/ml etopozidot tartalmazó feloldott törzsoldatot eredményez.

A kapott törzsoldat további hígítás nélkül beadható, vagy akár 5%-os glükóz-oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal hígítható a 0,1 mg/ml etopozid végső koncentráció eléréséhez.

A törzsoldat aseptikus körülmények között szívható fel az orvos előírásainak megfelelően, és vihető át az infúziós palackokba és/vagy az egyes betegek fecskendőibe. A felszívásnál gondoskodni kell a pontos mérésről. A törzsoldatot minél előbb fel kell használni (lásd 6.3 pont).

A parenterális módon alkalmazott termékeket a beadás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy vannak-e bennük látható részecskék, vagy elszíneződtek-e. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd 1. sz melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}
<{Tel.}>
<{Fax}>
<{e-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

<A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}>
<A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}>

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>
<{ÉÉÉÉ.HH.NN.}>
<{ÉÉÉÉ. hónap NN.}>

[A tagállam tölti ki]

Erről a gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek 100 mg por oldatos infúzióhoz
ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek 1000 mg por oldatos infúzióhoz

[Lásd 1. sz melléklet - A tagállam tölti ki]

etopozid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 100 mg etopozidot tartalmaz (foszfát formájában)
Minden injekciós üveg 1000 mg etopozidot tartalmaz (foszfát formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-citrát
Dextrán 40

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus. Körültekintő kezelést igényel.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Lásd 1. sz melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám }

NN: {szám }

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke (100 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek 100 mg por oldatos infúzióhoz

[Lásd 1. sz melléklet - A tagállam tölti ki]

etopozid

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri felhasználásra.
Citotoxikus. Körültekintő kezelést igényel.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke (1000 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek 1000 mg por oldatos infúzióhoz

[Lásd 1. sz melléklet - A tagállam tölti ki]

etopozid (foszfát formájában)

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus. Körültekintő kezelést igényel.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek (lásd az 1. mellékletet) 100 mg por oldatos infúzióhoz
ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek (lásd az 1. mellékletet) 1000 mg por oldatos infúzióhoz

etopozid-foszfát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket tárolni
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A gyógyszer neve ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek Minden injekciós üveg 100 mg vagy 1000 mg etopozidnak megfelelő etopozid-foszfátot tartalmaz hatóanyagként.

Az etopozid a daganatos betegségek kezelésére alkalmazott úgynevezett citosztatikus gyógyszerek gyógyszercsoportjába tartozik.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek bizonyos típusú daganatos betegségek kezelésére alkalmazható felnőtteknél:

- heredaganat
- kissejtes tüdőrák
- vérrák (akut mieloid leukémia)
- nyirokrendszer daganat (Hodgkin limfóma, non-Hodgkin limfóma)
- a reproduktív rendszer daganatai (terhességi trophoblast tumor és petefészekdaganat)

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek bizonyos típusú daganatos betegségek kezelésére alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél:

- vérrák (akut mieloid leukémia)
- nyirokrendszer daganat (Hodgkin limfóma, non-Hodgkin limfóma)

Legjobb, ha az orvosával beszél meg annak pontos okát, hogy miért írták fel Önnek az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket.

2. Tudnivalók az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket

- Ha allergiás az etopozidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha a közelmúltban kapott élő kórokozót tartalmazó oltást, ideértve a sárgaláz elleni oltást.
- Ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy ha bizonytalan benne, forduljon orvosához, aki majd tanácsot ad Önnek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

- ha valamilyen **fertőzése van**.
- ha a közelmúltban **sugárkezelést vagy kemoterápiát kapott**.
- ha alacsony az **albuminnak** nevezett fehérje szintje a vérében.
- ha máj- vagy veseproblémái vannak.

Egy hatékony daganatellenes kezelés gyorsan és nagy számban pusztítja el a rákos sejteket. Nagyon ritkán ez ahhoz vezethet, hogy káros mennyiségű anyag kerül a vérbe ezekből a daganatos sejtekből. Ennek előfordulása máj-, vese- vagy szív- és vérproblémákat okozhat, amely kezeletlen esetben halálhoz is vezethet.

Ennek megakadályozása érdekében orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztet a gyógyszerrel végzett kezelés során az ilyen anyagok szintjének figyelemmel kísérése érdekében.

Ez a gyógyszer csökkentheti bizonyos vérsejtek szintjét, amely miatt fertőzések léphetnek fel Önnél, vagy a vére nem alvad meg megfelelően, amikor megvágja magát. Vérvizsgálatokat végeznek a kezelés megkezdésekor és minden adag bevétele előtt annak biztosítása érdekében, hogy ez ne történjen meg.

Ha csökkent máj- vagy veseműködése, akkor a kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat is végeztethet, hogy figyelemmel követhesse ezek szintjét.

Egyéb gyógyszerek és az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ez különösen fontos

- ha ciklosporin nevű gyógyszert szed (az immunrendszer működésének csökkentésére alkalmazott gyógyszer).
- ha ciszplatinnal (daganatos betegség kezelésére használt gyógyszerrel) kezelik.
- ha fenitoinnal vagy más, az epilepszia kezelésére használt gyógyszerekkel kezelik.
- ha warfarint szed (a vérrögök kialakulásának megakadályozására alkalmazott gyógyszer).
- ha a közelmúltban kapott élő kórokozót tartalmazó oltóanyagot.
- ha fenilbutazont, nátrium-szalicilátot vagy acetilszalicilsavat szed.
- ha antraciklineket szed (daganatos betegség kezelésre használt gyógyszer-csoport).
- ha az ETOPOPHOS-hoz és kapcsolódó nevekhez hasonló hatásmechanizmusú gyógyszereket szed.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek nem alkalmazható terhesség idején, kivéve, ha a gyógyszer szedését kezelőorvosa egyértelműen javasolja.

Nem szabad szoptatni az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek alkalmazása idején.

Nemzőképes férfiak és fogamzóképes korú nők hatékony fogamzásgátló módszert (pl. mechanikus módszer vagy óvszert) kell használniuk az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek- kezelés alatt és 6 hónapig a kezelés befejezését követően.

Nemzőképes férfiaknak nem javasolt a gyermeknemzés az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek- kezelés alatt és 6 hónapig azt követően. Ezen kívül javasolt, hogy a férfiak a kezelés megkezdése előtt kérjenek tanácsot a spermakonzerválással kapcsolatban.

Mind a férfiaknak, mind a nőknek beszélniük kell erről kezelőorvosukkal vagy a gondozásukat végző egészségügyi szakemberrel, ha az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevekkel végzett kezelést követően gyermekvállalást terveznek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekkel kapcsolatosan nem végeztek vizsgálatokat. Ne végezzen ilyen tevékenységet, ha fáradtnak érzi magát, fáj a gyomra, kábának érzi magát vagy szédül, amíg nem beszélt erről az orvosával.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek tartalmaz

A tagállam tölti ki

3. Hogyan kell alkalmazni az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket

Az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Lassú infúzió formájában a vénába adják be. Ez akár 30–60 percet is igénybe vehet.

Az Önnél alkalmazott adagot kifejezetten az Ön számára számolja ki az orvos. A szokásos, etopozidon alapuló dózis testfelületre számítva 50–100 mg/m² naponta 5 egymást követő napon át vagy testfelületre számítva 100–120 mg/m² az 1., 3. és az 5. napon. Ez a kezelési kúra megismételhető a vérvizsgálatok eredményétől függően, de ezt az első kezelési kúra után legalább 21 napig nem lehet elkezdeni.

A vérképzőszervi- vagy a nyirokrendszeri daganat miatt kezelt gyermekeknél és serdülőknél használt dózis testfelületre számítva 75–150 mg/m² naponta 2–5 napon át.

Kezelőorvosa ettől eltérő dózist is felírhat Önnek, különösen akkor, ha más daganatellenes kezelést kap vagy kapott, vagy ha veseproblémái vannak.

Ha az előírtnál több ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket alkalmazott

Az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért nem valószínű a túlادagolás. Ha mégis előfordul, kezelőorvosa kezelni fogja a fellépő tüneteket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli: a nyelv vagy a torok duzzanata, légzési nehézségek, szapora szívverés, bőrpír vagy kiütés. Ezek súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek.

Amikor az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket más daganatos betegségek kezelésére használt gyógyszerekkel együtt alkalmazták, a tumor lízis szindrómának nevezett állapot miatt bekövetkező súlyos **máj-, vese- vagy szívkárosodást** figyeltek meg, amelyet a daganatos sejtekből a véráramba kerülő anyagok ártalmas mennyisége okoz.

Lehetséges mellékhatások, amelyeket az ETOPOPHOS és kapcsolódónevek esetén tapasztaltak;

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több, mint 1 beteget érinthet)

- vérképzőszervi zavarok (ezért kell vérvizsgálatot végezni a kezelési kúrák között)
- átmeneti hajhullás
- hányinger és hányás
- hasi fájdalom
- étvágytalanság
- bőrszín (pigmentáció) változása
- székrekedés
- gyengeség érzése (asztenia)
- általában nem érzi jól magát (rossz közérzet)
- májkárosodás (hepatotoxicitás)
- májenzimszint emelkedés
- sárgaság (bilirubinszint emelkedés)

Gyakori mellékhatások (100-ból 1–10 beteget érinthet)

- akut leukémia
- szabálytalan szívverés (aritmia) vagy szívroham (miokardiális infarktus)
- szédülés
- hasmenés
- az infúzió beadási helyén jelentkező reakciók
- súlyos allergiás reakciók
- magas vérnyomás
- alacsony vérnyomás
- ajkak kisebbedése, száj- vagy torokfekélyek
- bőrproblémák, mint viszketés és kiütés
- vénagyulladás
- fertőzés

Nem gyakori mellékhatások (1000-ból 1–10 beteget érinthet)

- kéz és a láb bizsergése vagy zsibbadása
- vérzés

Ritka mellékhatások (10 000-ból 1–10 beteget érint)

- savas reflux
- kipirulás
- nyelési nehézség
- az ízérzékelés megváltozása
- súlyos allergiás reakciók
- görcsök (rohamok)
- átmeneti vakság
- a bőr és/vagy a nyálkahártya súlyos reakciói, amelyek fájdalmas hólyagokkal és lázzal járhatnak, ideértve a bőr kiterjedt leválását (Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis)

- láz
- álmoság vagy fáradtság
- légzési problémák
- napégéshez hasonló bőrkkiütés, mely a korábban sugárkezelésnek kitett bőrön fordulhat elő és akár súlyos is lehet (besugárzott bőr túlérzékenysége)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- tumorlízis szindróma (a kezelt rákos sejtekből a véráramba kerülő anyagok által okozott szövődmenyek)
- arc és a nyelv duzzanata
- terméketlenség
- légzési nehézség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelék](#)ben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ETOPOPHOS-t tárolni

A tagállam tölti ki

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek?

- A készítmény hatóanyaga etopozid-foszfát. Minden injekciós üveg 100 mg vagy 1000 mg etopozidnak megfelelő etopozid-foszfátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők nátrium-citrát és Dextrán 40.

A tagállam tölti ki

Milyen az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek fehér vagy csaknem fehér színű por. Butilgumi dugós, alumíniumkupakos, lepattintható fedelű injekciós üveg kiserelésben áll rendelkezésre.

A tagállam tölti ki

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Lásd 1. melléklet - A tagállam tölti ki

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Olaszország
<{Tel.}>
<{Fax}>

<{e-mail}>

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>.

A tagállam tölti ki

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Intravénás oldat elkészítése

A daganatellenes készítmények helyes kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó szabályokat be kell tartani.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek oldatokat aseptikus körülmények között kell elkészíteni.

Minden injekciós üveg tartalmát használat előtt fel kell oldani az alábbi oldatok 5 ml-ével vagy 10 ml-ével:

- injekcióhoz való víz, vagy
- 5%-os glükóz-oldat, vagy
- 0,9%-os nátrium-klorid-oldat.

Ez 20 mg/ml vagy 10 mg/ml etopozidot tartalmazó feloldott törzsoldatot eredményez.

Feloldást követően az oldat további hígítás nélkül beadható, vagy akár 5%-os glükóz-oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal hígítható a 0,1 mg/ml-nek megfelelő etopozid koncentráció eléréséhez.

Kizárólag átlátszó oldatot használjon. A zavaros vagy elszíneződött oldatokat meg kell semmisíteni.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek csak egyszeri alkalommal használható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek 1000 mg por oldatos infúzióhoz elkészítése

Az 1000 mg-os ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket a kórház citosztatikumokat előkészítő központi részlegének gyógyszerészei kezelhetik. Az előkészítés minden lépését lamináris légáramlási körülmények alatt lehet végrehajtani. Az oldatokat aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Az injekciós üveg gumidugóját csak egyszer szabad átszúrni, és az oldat felszívásához steril transzfúziós szettet vagy más segédeszközt kell használni. Ha tűskéket alkalmaznak, akkor részecskeszűrővel kell felszerelni azokat, vagy egyéb intézkedéseket kell alkalmazni (*pl.* beépített szűrőket) annak biztosítására, hogy csak részecskementes oldatok kerüljenek beadásra.

Az 1000 mg-os ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek injekciós üveg tartalmát fel kell oldani az alábbi oldatok 100 ml-ében:

- injekcióhoz való víz, vagy
- 5%-os glükóz-oldat vagy
- 0,9%-os nátriumklorid oldat.

Ez 10 mg/ml etopozidot tartalmazó feloldott törzsoldatot eredményez.

A kapott törzsoldat további hígítás nélkül beadható, vagy akár 5%-os glükóz-oldattal vagy 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal hígítható a 0,1 mg/ml etopozid koncentráció eléréséhez.

A törzsoldat aszeptikus körülmények között szívható fel az orvos előírásainak megfelelően, és vihető át az infúziós palackokba és/vagy az egyes betegek fecskendőibe. A felszívásnál gondoskodni kell a pontos mérésről. A törzsoldatot minél előbb fel kell használni.

Az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket fizikailag ne keverje más gyógyszerrel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Adagolás és az alkalmazás módja

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek lassú intravénás infúzióval adható be (általában 30–60 percen keresztül), mivel lehetséges mellékhatásként hypotóniát jelentettek, ha gyors intravénás injekció formájában alkalmazták. Az ETOPOPHOS és kapcsolódó neveket NEM SZABAD GYORS INTRAVÉNÁS INJEKCIÓ FORMÁJÁBAN BEADNI.

Az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek ajánlott dózisa 50–100 mg/m²/nap (etopozid ekvivalens) az 1–5. napon vagy 100–120 mg/m²/nap az 1., 3. és az 5. napon 3–4 hetente a kezelt betegségre javallattal rendelkező gyógyszerekkel kombinációban. Az adagok módosítása lehet szükséges a kombinációban található gyógyszerek mieloszuppresszív tulajdonságát vagy az előzetes sugárterápiás és/vagy kemoterápiás kezelést figyelembe véve, amelyek hatásai már károsíthatták a csontvelőtartalmakat.

A beadásra vonatkozó óvintézkedések: A többi potenciálisan mérgező vegyülethez hasonlóan, óvatossággal kell elkészíteni és kezelni az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek oldatot. Az ETOPOPHOS-nak és kapcsolódó neveknek való véletlen expozíció esetén bőrreakciók léphetnek fel. Javasolt a kesztyű használata. Ha az ETOPOPHOS és kapcsolódó nevek oldat a bőrrel vagy a nyálkahártyával érintkezik, azonnal mossa le a bőrt szappannal és vízzel, és öblítse le a nyálkahártyát vízzel.

Ügyelni kell az extravasatio elkerülésére.

Idősek

Idős betegek (>65 év) esetén nem szükséges az adagolást módosítani a vesefunkció alapján történő módosításon kívül.

Gyermekek és serdülők

Az ETOPOPHOS-t és kapcsolódó neveket a gyermekeknél és serdülőknél 75–150 mg/m²/nap (etopozid ekvivalens) dózisban alkalmazták 2–5 napon keresztül más daganatellenes szerekkel kombinálva. Az adagolási rendet a helyi kezelési irányelvek szerint kell meghatározni.

Vesekárosodás

Csökkent vesefunkciójú betegeknél a kezdő dózis alábbi módosítását kell mérlegelni a mért kreatinin-clearance alapján.

Mért kreatinin-clearance

>50 ml/perc

15–50 ml/perc

Etopozid-foszfát dózis

A dózis 100%-a

A dózis 75%-a

A további adagolásnál tekintetbe kell venni a beteg toleranciáját és a klinikai hatást. Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance <15 ml/perc és dialízis kezelés alatt állnak, további dóziscsökkentést kell mérlegelni.