

Anexa III

Informații cu privire la medicament

Notă:

Aceste informații cu privire la medicament sunt rezultatul procedurii de arbitraj căreia îi corespunde această decizie a Comisiei.

Informațiile cu privire la medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente din statele membre, în colaborare cu statul membru de referință, după caz, conform procedurilor prevăzute în Capitolul 4 al Titlului III din Directiva 2001/83/CE.

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ETOPOPHOS și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
ETOPOPHOS și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă conține fosfat de etopozidă 113,6 mg echivalent cu etopozidă 100 mg.
Fiecare fiolă conține fosfat de etopozidă 1136 mg echivalent cu etopozidă 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer testicular

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului testicular de primă linie recurent sau refractar la adulți.

Cancer pulmonar cu celule mici

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici la adulți.

Limfom Hodgkin

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul limfomului Hodgkin la adulți și la copii și adolescenți.

Limfom non-Hodgkin

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin la adulți și la copii și adolescenți.

Leucemie mieloidă acută

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul leucemiei mieloide acute la adulți și la copii și adolescenți.

Neoplazie trofoblastică gestațională

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat pentru tratament de primă linie în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul neoplaziei trofoblastice gestaționale cu risc crescut la adulți.

Cancer ovarian

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului ovarian non-epitelial la adulți.

ETOPOPHOS și denumirile asociate este indicat pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial rezistent la chimioterapia pe bază de platină/refractor la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice (vezi pct. 4.4).

Populația adultă

Doza recomandată de ETOPOPHOS și denumirile asociate la pacienții adulți este între 50 și 100 mg/m² și zi (echivalentul etopozidei) în zilele 1 până la 5 sau între 100 și 120 mg/m² în zilele 1, 3 și 5, la fiecare 3 până la 4 săptămâni în combinație cu alte medicamente indicate pentru afecțiunea aflată în curs de tratament. Doza trebuie modificată luându-se în considerare efectele mielosupresive ale celorlalte medicamente din combinație sau efectele radioterapiei sau chimioterapiei anterioare (vezi pct. 4.4) care ar fi putut compromite rezerva de măduvă osoasă. Dozele care urmează după doza inițială trebuie ajustate în cazul în care numărul neutrofilelor este mai mic de 500 celule/mm³ timp de peste 5 zile. În plus, doza trebuie ajustată în cazul apariției febrei, infecțiilor, sau în cazul în care numărul trombocitelor este mai mic de 25000 celule/mm³, fenomen care nu este cauzat de boală. Dozele de întreținere trebuie ajustate în cazul apariției toxicităților de gradul 3 sau 4 sau dacă nivelul clearance-ului creatininei renale este sub 50 ml/minut. Se recomandă o reducere a dozei cu 25% în cazul unui nivel al clearance-ului creatininei de 15 până la 50 ml/minut.

Precauții administrative: La fel ca și în cazul altor compuși potențial toxici, manipularea și prepararea soluției ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie efectuate cu grijă. Pot apărea reacții cutanate asociate expunerii accidentale la ETOPOPHOS și denumirile asociate. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă soluția ETOPOPHOS și denumirile asociate ajunge în contact cu pielea sau mucoasele, spălați imediat pielea cu apă și săpun și clătiți mucoasele cu apă (vezi pct. 6.6).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților în vârstă (peste 65 de ani), cu excepția celei în funcție de funcția renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Limfom Hodgkin; limfom non-Hodgkin; leucemie mieloidă acută

ETOPOPHOS și denumirile asociate la pacienții copii și adolescenți a fost utilizat în cantități între 75 și 150 mg/m² și zi (echivalent etopozidă) timp de 2 până la 5 zile în combinație cu alte medicamente antineoplazice. Pentru schema de tratament corespunzătoare consultați protocoalele specializate.

Cancer ovarian; cancer pulmonar cu celule mici; neoplazie trofoblastică gestațională; cancer testicular

Siguranța și eficacitatea ETOPOPHOS și denumirilor asociate la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

La pacienții cu modificări ale funcției renale, trebuie luată în considerare următoarea modificare a dozei inițiale în funcție de clearance-ul creatininei măsurat.

Clearance-ul creatininei măsurat

>50 ml/minut
15-50 ml/minut

Doză de fosfat de etopozidă

100% din doză
75% din doză

La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/minut și care se află în tratament prin dializă, este foarte probabil să fie necesară reducerea suplimentară a dozei, întrucât clearance-ul etopozidei este și mai redus în cazul acestor pacienți. (vezi pct. 4.4). Dozările ulterioare în cazul insuficienței renale moderate până la severe trebuie să se bazeze pe toleranța pacientului și efectul clinic (vezi pct. 4.4). Întrucât etopozida și metaboliții acesteia nu pot fi supuși dializei, aceasta poate fi administrată înainte și după efectuarea hemodializei (vezi pct. 4.9).

Mod de administrare

Fosfatul de etopozidă se administrează prin perfuzie intravenoasă lentă (de obicei într-o perioadă de 30 până la 60 de minute) (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă a vaccinului pentru febră galbenă sau alte vaccinuri vii este contraindicată la pacienții imunodeprimați (vezi pct. 4.5).

Lactația (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În toate circumstanțele în care utilizarea ETOPOPHOS și denumirilor asociate se ia în considerare pentru chimioterapie, medicul trebuie să evalueze necesitatea și utilitatea medicamentului comparativ cu riscul reacțiilor adverse. Majoritatea acestor reacții adverse sunt reversibile în cazul în care sunt detectate timpuriu. Dacă apar reacții severe, doza de medicament trebuie redusă sau oprită și trebuie luate măsurile de remediere adecvate, la latitudinea opiniei clinice a medicului. Reluarea terapiei cu ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie efectuate cu grijă, prin aprecierea adecvată a necesității de administrare în continuare a medicamentului și cu acordarea unei atenții sporite unei posibile reveniri a toxicității.

Mielosupresia

Supresia măduvei osoase care limitează doza este toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu ETOPOPHOS și denumirile asociate. Mielosupresia letală a fost raportată în urma administrării de fosfat de etopozidă. Pacienții care se află în tratament cu ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie monitorizați pentru mielosupresie cu atenție și în mod frecvent, atât în timpul, cât și după tratament. Următorii parametri hematologici trebuie măsurați la începutul tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze ulterioare de ETOPOPHOS și denumirile asociate: numărul trombocitelor, hemoglobina, numărul leucocitelor și formula leucocitară diferențiată. Dacă înainte de a se începe tratamentul cu etopozidă s-a administrat radioterapie sau chimioterapie, trebuie să se aștepte o perioadă de timp adecvată pentru a permite refacerea măduvei osoase. ETOPOPHOS și denumirile asociate nu trebuie administrat pacienților dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 1500 celule/mm³ sau dacă numărul trombocitelor este mai mic de 100000 celule/mm³, cu excepția

cazului în care acestea sunt cauzate de o boală malignă. Dozele ulterioare dozei inițiale trebuie ajustate dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 500 celule/mm³ timp de mai mult de 5 zile sau dacă este asociat febrei sau infecției, dacă numărul trombocitelor este mai mic decât 25000 celule/mm³, dacă se dezvoltă orice toxicitate de grad 3 sau 4 sau dacă clearance-ul renal este mai mic de 50 ml/minut.

Poate apărea mielosupresia severă împreună cu infecția sau hemoragia rezultată din aceasta. Infecțiile bacteriene trebuie controlate înainte de a se începe tratamentul cu ETOPOPHOS și denumirile asociate.

Leucemia secundară

Apariția leucemiei acute, care se poate dezvolta cu sau fără sindromul mielodisplazic, a fost descrisă în cazul pacienților care au fost tratați cu etopozidă cu conținut de scheme chimioterapeutice. Nu se cunosc nici riscul cumulativ, nici factorii de predispoziție asociați dezvoltării leucemiei secundare. S-a sugerat rolul regimului de administrare și dozelor cumulative de etopozidă, însă acesta nu a fost definit cu claritate.

S-a observat o anomalie pe segmentul cromozomial 11q23 în unele cazuri de leucemie secundară la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine. Această anomalie s-a observat și la pacienții care au dezvoltat anemie secundară după ce au fost tratați cu scheme de chimioterapie care nu au conținut epipodofilotoxine și în cazul leucemiei de novo. O altă caracteristică care a fost asociată leucemiei secundare la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine pare să fie o perioadă de latență scurtă, cu perioada medie mijlocie până la dezvoltarea leucemiei de aproximativ 32 de luni.

Hipersensibilitatea

Medicii trebuie să fie pregătiți pentru eventualitatea apariției unei reacții anafilactice în cazul ETOPOPHOS și denumirilor asociate, manifestată prin frisoane, pirexie, tahicardie, bronhospasm, dispnee și hipotensiune arterială, care pot fi letale. Tratamentul este simptomatic. Administrarea ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie întreruptă imediat și urmată de administrarea de agenți presori, corticosteroizi, antihistaminice sau expansiune volemică la latitudinea opiniei clinice a medicului.

Hipotensiune arterială

ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă lentă (de obicei într-o perioadă de 30 până la 60 de minute), întrucât hipotensiunea a fost raportată ca fiind o reacție adversă posibilă a injectării intravenoase rapide.

Reacția la locul injectării

Reacții la locul injectării pot avea loc în timpul administrării ETOPOPHOS și denumirilor asociate. Având în vedere posibilitatea extravazării, se recomandă monitorizarea îndeaproape a zonei de perfuzie în cazul unei posibile infiltrații în timpul administrării medicamentului.

Concentrație mică de albumină serică

Concentrația mică de albumină serică este asociată expunerii crescute la etopozidă. În consecință, pacienții cu concentrații mici de albumină serică pot prezenta un risc crescut de toxicitate asociată cu etopozida.

Funcția renală diminuată

La pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl =15 până la 50 ml/minut)) sau severă (CrCl <15ml/minut) în tratament prin hemodializă, etopozida trebuie administrată într-o doză redusă (vezi

pct. 4.2). În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată și severă, trebuie măsurați parametrii hematologici și trebuie să se ia în considerare ajustarea dozelor în curele ulterioare în funcție de toxicitatea hematologică și efectul clinic.

Funcția hepatică diminuată

Pacienților cu funcție hepatică afectată trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică în mod periodic din cauza riscului de acumulare a medicamentului.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (uneori letal) a fost raportat după utilizarea etopozidei în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Este necesară monitorizarea atentă a pacienților pentru a se putea detecta semnele timpurii ale sindromului de liză tumorală, în special în cazul pacienților care prezintă factori de risc de genul tumorilor masive sensibile la tratament și insuficienței renale. De asemenea, trebuie să se ia în considerare măsurile preventive corespunzătoare la pacienții care prezintă riscul de a dezvolta această complicație la tratament.

Potențialul mutagen

Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, contracepția eficientă este necesară atât la pacienții bărbați, cât și la paciențe în timpul tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia. Consultația genetică este recomandată dacă pacientul/pacienta dorește să procreeze după încheierea tratamentului. Deoarece etopozida poate scădea fertilitatea masculină, conservarea spermei poate fi luată în considerare pentru scopul ulterior al paternității (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii fosfatului de etopozidă

Dozele mari de ciclosporină, care determină concentrații peste 2000 ng/ml, administrate oral împreună cu etopozidă au determinat o creștere cu 80% a expunerii la etopozidă (ASC) cu o scădere cu 38% a clearance-ului total al etopozidei în organism, comparativ cu etopozida administrată în monoterapie.

Administrarea concomitentă a cisplatinei este asociată cu scăderea clearance-ului total din organism al etopozidei.

Tratamentul concomitent cu fenitoină este asociat cu creșterea clearance-ului etopozidei și eficacitatea scăzută, iar alte tratamente antiepileptice cu inducere de enzime pot fi asociate cu creșterea clearance-ului ETOPOPHOS și a denumirilor asociate și cu eficacitatea scăzută.

În procesul *in vivo* de transformare a fosfatului de etopozidă în etopozidă prin fosforilare, trebuie manifestată prudență la administrarea fosfatului de etopozidă împreună cu medicamente despre care se știe că inhibă activitatea fosfatazei, întrucât o astfel de combinație poate reduce eficacitatea fosfatului de etopozidă.

Legarea de proteinele plasmatice in vitro este de 97%. Fenilbutazona, salicilatul de sodiu și aspirina pot deplasa etopozida de pe proteinele plasmatice.

Efectul fosfatului de etopozidă asupra farmacocineticii altor medicamente

Administrarea concomitentă de medicamente antiepileptice și ETOPOPHOS și denumirile asociate poate duce la un control scăzut al convulsiilor din cauza interacțiunilor farmacocinetice dintre medicamente.

Administrarea concomitentă de warfarină și etopozidă poate determina creșterea valorilor INR (international normalized ratio). Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor INR.

Interacțiuni farmacodinamice

Există un risc crescut de afectare sistemică letală ca urmare a administrării vaccinului împotriva febrei galbene. Vaccinurile vii sunt contraindicate la pacienții imunosupresați (vezi pct. 4.3).

Este de așteptat ca administrarea anterioară sau concomitentă a altor medicamente cu acțiune mielosupresivă similară etopozidei să aibă efecte aditive sau sinergice (vezi pct. 4.4). Rezistența încrucișată între antracicline și etopozidă a fost raportată în experimente preclinice.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsurile contraceptive adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu etopozidă. S-a demonstrat că etopozida este teratogenă la șoarece și șobolan (vezi pct. 5.3). Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, contracepția eficientă este necesară atât la pacienții bărbați, cât și la pacienții în timpul tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia (vezi pct. 4.4). Se recomandă consultația genetică dacă pacientul/pacienta dorește să procreze după încheierea tratamentului.

Sarcina

Datele privind utilizarea fosfatului de etopozidă la femeile gravide sunt limitate sau inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În general, etopozida poate avea efecte nocive asupra fătului dacă se administrează femeilor gravide. ETOPOPHOS și denumirile asociate nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția situației în care condiția clinică a femeii necesită tratament cu etopozidă. Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să evite sarcina. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și timp de până la 6 luni după încetarea tratamentului. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii, sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează acest medicament, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Etopozida este excretată în laptele matern. Există potențialul apariției unor reacții adverse grave la sugari, cauzate de ETOPOPHOS și denumirile asociate. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu ETOPOPHOS și denumirile asociate, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Deoarece etopozida poate reduce fertilitatea masculină, conservarea spermei poate fi luată în considerare pentru scopul ulterior al paternității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Fosfatul de etopozidă poate cauza reacții adverse care afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a

folosi utilaje, cum ar fi oboseală, somnolență, greață, vărsături, cecitate corticală, reacții de hipersensibilitate cu hipotensiune arterială. Pacienții care prezintă acest tip de reacții adverse trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții nedorite

Rezumatul profilului de siguranță

Supresia măduvei osoase care limitează doza este toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu ETOPOPHOS și denumirile asociate. În studiile clinice în care ETOPOPHOS și denumirile asociate a fost administrat drept agent în monoterapie într-o doză totală $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, reacțiile adverse cele mai frecvente de orice severitate au fost leucopenie (91%), neutropenie (88%), anemie (72%) trombocitopenie (23%), astenie (39%), greață și/sau vărsături (37%), alopecie (33%) și frisoane și/sau febră (24%).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în urma studiilor clinice și experienței după punerea pe piață a ETOPOPHOS și denumirile asociate. Aceste reacții adverse prezentate pe sisteme de organe și în funcție de frecvență, care este definită prin următoarele categorii: *foarte frecvente* ($\geq 1/10$), *frecvente* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *necunoscute* (nu pot fi estimate în urma datelor disponibile).

Clasă sisteme de organe	Frecvența	Reacție adversă (Termeni MedDRA)
<i>Infecții și infestări</i>	Frecvente	Infecție
<i>Neoplasme benign, malign și nespecificat (inclusiv chisturi și polipi)</i>	Frecvente	Leucemie acută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte frecvente	Anemie, leucopenie, mielosupresie*, neutropenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Frecvente	Reacții de tip anafilactic**
	cu frecvență necunoscută	Angioedem, bronhospasm
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	cu frecvență necunoscută	Sindrom de liză tumorală
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Neuropatie periferică
	Rare	Cecitate corticală tranzitorie, neurotoxicitate (<i>de exemplu</i> , somnolență și oboseală), nevrită optică, convulsii***
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	Aritmie, infarct miocardic
<i>Tulburări vasculare</i>	Frecvente	hipertensiune, hipotensiune sistolică tranzitorie ulterior administrării

		intravenoase rapide
	Mai puțin frecvente	Hemoragie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Rare	Pneumonită interstițială, fibroză pulmonară
	cu frecvență necunoscută	bronhospasm
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Foarte frecvente	Dureri abdominale, anorexie, constipație, greață și vărsături,
	Frecvente	Diaree, mucozită (inclusiv stomatită și esofagită)
	Rare	Disgeuzie, disfagie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Foarte frecvente	nivel crescut al alaninaminotransferazei, nivel crescut al fosfatazei alcaline, nivel crescut al aspartataminotransferazei, nivel crescut al bilirubinei, hepatotoxicitate
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Foarte frecvente	Alopecie, pigmentare
	Frecvente	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie
	Rare	Reactivarea dermatitei de iradiere, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	cu frecvență necunoscută	Infertilitate
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	Astenie, stare generală de rău
	Frecvente	extravazare****, flebită
	Rare	Pirexie
*S-a raportat mielosupresie cu consecință letală **Reacțiile de tip anafilactic pot fi letale ***Convulsiile se asociază ocazional cu reacții alergice. ****Complicații apărute după punerea pe piață raportate pentru extravazare au inclus toxicitatea la nivelul țesuturilor moi locale, tumefiere, durere, celulită și necroză, inclusiv necroza pielii.		

Descrierea unor reacții adverse selectate

În paragrafele de mai jos, incidența reacțiilor adverse, exprimată în procente medii, este obținută din studiile care au utilizat ETOPOPPOS și denumirile asociate în monoterapie.

Toxicitate hematologică

Mielosupresia (vezi pct. 4.4) cu consecință letală a fost raportată după administrarea de fosfat de etopozidă. Cel mai adesea mielosupresia este aceea care limitează doza. În mod normal, refacerea măduvei osoase este completă în a 20-a zi și nu a fost raportată toxicitate cumulativă. Limita inferioară pentru granulocite și trombocite apare de obicei la 10 până la 14 zile după administrare etopozidei fosfat, în funcție de modul de administrare și regimul de tratament. Limita inferioară apare de obicei mai devreme în cazul administrării intravenoase comparativ cu cea orală. Leucopenia și leucopenia severă (mai puțin de 1000 celule/mm³) au fost observate la 91% și respectiv 17% în cazul fosfatului de etopozidă. Trombocitopenia și trombocitopenia severă (mai puțin de 50000 trombocite/mm³) au fost observate la 23% și respectiv 9% în cazul fosfatului de etopozidă. Raportările de febră și infecții au fost, de asemenea, foarte frecvente la pacienții cu neutropenie tratați cu fosfat de etopozidă. A fost raportată sângerarea.

Toxicitate gastrointestinală

Greața și vărsăturile reprezintă toxicitățile gastrointestinale majore ale fosfatului de etopozidă. Greața și vărsăturile pot fi de obicei tratate cu medicamente antiemetice.

Alopecia

Alopecia reversibilă, care progresează uneori până la calviție totală, a fost observată la până la 44% dintre pacienți.

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială tranzitorie care urmează administrării intravenoase rapide a fost raportată la pacienții tratați cu fosfat de etopozidă și nu a fost asociată toxicității cardiace sau modificărilor electrocardiografice. Hipotensiunea arterială răspunde, de regulă, la oprirea perfuziei cu fosfat de etopozidă și/sau la un alt tratament de susținere, după caz. La reînceperea perfuziei trebuie utilizat un ritm de administrare mai lent. Nu s-a observat hipotensiune arterială întârziată.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu fosfat de etopozidă, au fost raportate episoade de hipertensiune arterială. Trebuie inițiate măsurile adecvate de tratament de susținere în cazul în care hipertensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic se manifestă la pacienții cărora li se administrează fosfat de etopozidă.

Hipersensibilitatea

S-a raportat apariția reacțiilor de tip anafilactic în timpul sau imediat după administrarea intravenoasă a fosfatului de etopozidă. Nu se cunoaște sigur rolul jucat de concentrația sau viteza perfuziei în dezvoltarea reacțiilor de tip anafilactic. Tensiunea arterială revine de obicei la valori normale în câteva ore după oprirea perfuziei. La doza inițială de fosfat de etopozidă pot apărea reacții de tip anafilactic.

S-a raportat că reacțiile de tip anafilactic (vezi pct. 4.4), manifestate prin frisoane, tahicardie, bronhospasm, dispnee, diaforeză, pirexie, prurit, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială, sincopă, greață și vărsături au loc la 3% (7 din 245 de pacienți tratați cu ETOPOPHOS și denumirile asociate în cadrul a 7 studii clinice) dintre pacienții tratați cu ETOPOPHOS și denumirile asociate. S-a raportat înroșirea feței la 2% din pacienți și erupții cutanate la 3%. Aceste reacții au răspuns de obicei prompt la oprirea perfuziei și administrarea agenților presori, corticosteroizilor, antihistaminicelor sau expansiunii volemice, după caz.

Au fost raportate reacții acute letale asociate cu bronhospasm în cazul utilizării fosfatului de etopozidă. A fost, de asemenea, raportată apnee cu reluarea spontană a respirației în urma opririi perfuziei.

Complicații metabolice

Sindromul de liză tumorală (uneori letal) a fost raportat după utilizarea fosfatului de etopozidă în asociere cu alte medicamente chimioterapice (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Se preconizează că profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți și cei adulți este același.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul [sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele totale de 2,4 g/m² până la 3,5 g/m² administrate intravenos, pe o perioadă de peste trei zile au dus la mucozită și mielotoxicitate severe. Acidoza metabolică și cazuri severe de toxicitate hepatică au fost raportate la pacienți cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate de etopozidă. Toxicitate asemănătoare se poate preconiza în cazul formulării orale. Nu există un antidot specific. Se va administra tratament simptomatic și de susținere, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Etopozida și metaboliții acesteia nu se pot dializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Citostatice, alcaloizi din plante și alte medicamente din plante, derivați de podofilotoxină, cod ATC: L01CB01

Mecanism de acțiune

Fosfatul de etopozidă se metabolizează *in vivo* în substanța activă etopozidă printr-un proces de defosforilare. Se consideră că mecanismul acțiunii fosfatului de etopozidă este același ca și al etopozidei.

Efectul principal al etopozidei pare să se exercite în perioada tardivă a fazei S și în cea inițială a fazei G₂ 2 a ciclului celular în celulele mamiferelor. S-au observat două răspunsuri diferite în funcție de doză: La concentrații plasmatice mari (10 mcg/ml sau mai mult) s-a observat liza celulelor în mitoză; la concentrații plasmatice mici (0,3 -10 mcg/ml), celulele sunt inhibate în profază. Ansamblul microtubular nu este afectat. Efectul macromolecular predominant al etopozidei pare a fi modificarea desfacerii ADN printr-o interacțiune cu ADN-topoizomeraza II sau prin formarea de radicali liberi. S-a demonstrat că etopozida determină oprirea în metafază a fibroblaștilor de pui.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fie după perfuzie intravenoasă, fie după administrare orală de capsule, valorile C_{max} și ASC prezintă variabilitate intra- și interindividuală.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru variază între 18 și 29 litri. În LCR, etopozida indică o penetrație scăzută. *În vitro*, etopozida se leagă de proteinele plasmatiche umane în proporție mare (97%).

Proporția de legare a etopozidei se corelează în mod direct cu concentrația serică a albuminei la pacienții cu cancer și la voluntarii normali (vezi pct. 4.4). Fracția de etopozidă nelegată se corelează semnificativ cu bilirubina la pacienții cu cancer.

Metabolizare

Hidroxiacidul metabolitului [4'-dimetil-epipodofilic acid-9-(4,6-O-etiliden-β-D-glucopiranozidă)], format prin deschiderea inelului lactonic, se găsește în urină atât la adulți, cât și la copii și adolescenți. Este, de asemenea, prezent în plasma umană, probabil sub formă de izomer trans. Conjugatii glucuronidă și/sau sulfat ai etopozidei sunt, de asemenea, excretați în urina umană. În plus, O-demetilarea inelului dimetoxifenol se produce cu izoenzima CYP3A4 a citocromului P450 rezultând catecolul corespunzător.

Eliminare

În cazul administrării orale, eliminarea etopozidei se descrie cel mai bine drept un proces bifazic, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 1,5 ore și un timp de înjumătățire de eliminare terminal care variază între 4 și 11 ore. Valorile clearance-ului total variază între 33 și 48 ml/minut sau 16 și 36 ml/minut/m² și, ca și timpul de înjumătățire de eliminare final, sunt independente de doză care variază între 100 și 600 mg/m². După administrarea intravenoasă de ¹⁴C de etopozidă (100 - 124 mg/m²), recuperarea medie a radioactivității în urină a fost de 56% (45% din doză a fost excretată ca etopozidă), iar recuperarea fecală a radioactivității a fost de 44% din doza administrată la 120 de ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Valorile clearance-ului total și timpul de înjumătățire de eliminare final sunt independente de doză care variază între 100 și 600 mg/m². În același interval al dozei, zonele sub concentrația plasmatică comparativ cu curbele timpului de parcurgere (ASC) și valorile maxime ale concentrației plasmaticice (C_{max}) cresc liniar în rând cu doza.

Insuficiență renală

Pacienții cu funcție renală afectată cărora li se administrează etopozidă, au prezentat un clearance total redus, ASC mărită și un volum de distribuție mai mare la starea de echilibru (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții adulți cu cancer, cu disfuncție hepatică, clearance-ul total al etopozidei nu a fost redus.

Vârșnici

Deși au fost observate diferențe minore în parametri farmacocinetici între pacienții cu vârsta ≤ 65 ani și > 65 ani, acestea nu sunt considerate semnificative clinic.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți aproximativ 55% din doză se excretă în urină în 24 ore ca etopozidă. Clearance-ul renal mediu al etopozidei este cuprins între 7 și 10 ml/minut/m² sau aproximativ 35% din clearance-ul total la un interval de doză de 80 până la 600 mg/m². În consecință, etopozida se elimină

atât pe cale renală, cât și non-renală, adică prin metabolizare și excreție biliară. Efectul bolii renale asupra clearance-ului etopozidei plasmatice nu este cunoscut la copii și adolescenți. La copii și adolescenți, concentrații crescute ale SGPT s-au asociat cu scăderea clearance-ului total al medicamentului. La copii și adolescenți, administrarea anterioară de cisplatină poate, de asemenea, să determine scăderea clearance-ului total al etopozidei.

La copii și adolescenți are loc o relație inversă între nivelurile albuminei plasmatice și clearance-ul renal al etopozidei.

Sex

Deși au fost observate diferențe minore ai parametrilor farmacocinetici între sexe, acestea nu sunt considerate semnificative clinic.

Interacțiuni între medicamente

Într-un studiu privind efectele altor medicamente asupra legării *in vitro* a ^{14}C etopozidei de proteinele serice umane, numai fenilbutazona, salicilatul de sodiu și aspirina au putut deplasa etopozida de pe proteinele plasmatice la concentrații care de obicei se obțin *in vitro* (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

S-au observat anemie, leucopenie și trombocitopenie la șobolan și șoarece, în timp ce la câine au manifestat o deteriorare ușoară a funcțiilor hepatică și renală. Dozele repetate (pe baza dozelor de mg/m^2) asociate acestor descoperiri la nivelul reacțiilor adverse neobservate în studiile preclinice a fost $\geq$ de aproximativ 0,05 ori comparativ cu doza clinică cea mai mare. Din punct de vedere istoric, speciile preclinice au fost mai sensibile la medicamentele citotoxice în comparație cu oamenii. S-au raportat atrofie testiculară, întreruperea spermatogenezei și întârziere de creștere la șobolan și șoarece.

Mutagenitate

Etopozida este mutagenă în celulele mamiferelor.

Toxicitate reproductivă

În studiile la animale, etopozida a fost asociată cu embriotoxicitatea și teratogenicitatea aferente dozei.

Potențial carcinogen

Dat fiind mecanismul său de acțiune, fosfatul de etopozidă trebuie considerat un posibil carcinogen la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Dextran 40

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie respectate procedurile de manipulare și eliminare a medicamentelor antineoplazice.

Trebuie avută grijă ori de câte ori se manipulează medicamente citostatice. Luați întotdeauna măsuri pentru a preveni expunerea. În mod similar altor compuși potențial toxici, manipularea și prepararea ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie efectuate cu grijă. Pot apărea reacții cutanate asociate expunerii accidentale la ETOPOPHOS și denumirile asociate. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă fosfatul de etopozidă intră în contact cu pielea sau mucoasele, spălați imediat pielea cu apă și săpun și clătiți mucoasele cu apă.

Soluțiile ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie preparate în condiții aseptice.

Prepararea ETOPOPHOS și denumirile asociate 100 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Înainte de utilizare, conținutul fiecărei fiole trebuie reconstituit cu 5 ml sau 10 ml de:

- apă pentru preparate injectabile sau
- 5% soluție glucoză sau
- 0,9 % soluție clorură de sodiu.

Acest proces va produce o soluție stoc reconstituită care conține 20 mg/ml sau 10 mg/ml etopozidă.

După reconstituire, soluția poate fi administrată fără diluare suplimentară sau poate fi diluată suplimentar cu 5% soluție glucoză sau 0,9% soluție de clorură de sodiu în vederea obținerii unor concentrații minime de etopozidă de 0,1 mg/ml.

Medicamentele administrate pe cale parenterală trebuie examinate vizual pentru a verifica dacă există particule sau decolorare înainte de administrare. Dacă se observă orice decolorare sau particule, soluția reconstituită trebuie eliminată.

ETOPOPHOS și denumirile asociate este exclusiv de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg este destinat pentru manipularea de către personalul farmaceutic din cadrul departamentelor centrale ale spitalelor pentru prepararea citostaticeilor. Toate

etapele de preparare trebuie efectuate în condiții de flux laminar al aerului. Soluțiile trebuie preparate în condiții aseptice. Dopul fiolei trebuie înțepat o singură dată și trebuie folosit un set de transfuzie steril sau orice alt dispozitiv auxiliar pentru retragerea soluției. Dacă se utilizează picurătoare, acestea trebuie prevăzute cu filtre pentru particule sau trebuie luate alte măsuri (*de exemplu*, filtre integrante) pentru a asigura că numai soluțiile fără particule sunt administrate.

Conținutul fiecărei fiole cu injecție de ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg trebuie diluată în 100 ml de:

- apă pentru preparate injectabile sau
- 5% soluție glucoză sau
- 0,9 % soluție clorură de sodiu.

Acest proces va produce o soluție stoc reconstituită care conține 10 mg/ml etopozidă.

După reconstituire, soluția stoc rezultată poate fi administrată fără diluare suplimentară sau poate fi diluată suplimentar cu 5% soluție glucoză sau 0,9% soluție de clorură de sodiu în vederea obținerii unor concentrații finale de etopozidă de 0,1 mg/ml.

Soluția stoc trebuie extrasă în condiții aseptice conform prescripției medicului și transferată în flacoanele și/sau seringile destinate fiecărui pacient. Trebuie să se asigure o măsurare exactă la extragere. Soluția stoc trebuie utilizată cât mai repede posibil (vezi pct. 6.3).

Medicamentele administrate pe cale parenterală trebuie examinate vizual pentru a verifica dacă există particule sau decolorare înainte de administrare. Dacă se observă orice decolorare sau particule, soluția reconstituită trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

<Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

<Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

<{ZZ/LL/AAAA}>

<{ZZ luna AAAA}>

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al [linkul cu numele agenției MS].

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

TEXT ETICHETĂ CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ETOPOPHOS și denumirile asociate 100 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etopozidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare fiolă conține etopozidă 100 mg (sub formă de fosfat)
Fiecare fiolă conține etopozidă 1000 mg (sub formă de fosfat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu
Dextran 40

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic. A se manipula cu grijă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă fiolă (100 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ETOPOPHOS și denumirile asociate 100 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etopozidă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

[A se completa la nivel național]

6. ALTE INFORMAȚII

Exclusiv de unică folosință.

Citotoxic. A se manipula cu grijă.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă fiolă (100 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etopozidă (sub formă de fosfat)

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

[A se completa la nivel național]

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic. A se manipula cu grijă.

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ETOPOPHOS și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
ETOPOPHOS și denumirile asociate (vezi Anexa I) 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Etopozidă (sub formă de fosfat)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ETOPOPHOS și denumirile asociate și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ETOPOPHOS și denumirile asociate
3. Cum să luați ETOPOPHOS și denumirile asociate
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ETOPOPHOS și denumirile asociate
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ETOPOPHOS și denumirile asociate și pentru ce se utilizează

Numele acestui medicament este ETOPOPHOS și denumirile asociate. Fiecare fiolă conține fosfat de etopozidă echivalent cu 100 mg sau 1000 mg de etopozidă drept substanță activă.

Etopozina face parte din grupul de medicamente numit citostatice, care sunt folosite în tratamentul pentru cancer.

ETOPOPHOS și denumirile asociate este utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer la adulți:

- cancer testicular
- cancer pulmonar cu celule mici
- cancer de sânge (leucemie mieloidă acută)
- tumoră la nivelul sistemului limfatic (limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin)
- cancere ale sistemului reproducător (neoplazie trofoblastică gestațională și cancer ovarian)

ETOPOPHOS și denumirile asociate este utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer la copii și adolescenți:

- cancer de sânge (leucemie mieloidă acută)
- tumoră la nivelul sistemului limfatic (limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin)

Este cel mai bine să discutați cu medicul dumneavoastră despre motivul exact pentru care vi s-a prescris ETOPOPHOS și denumirile asociate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ETOPOPHOS și denumirile asociate

Nu luați ETOPOPHOS și denumirile asociate

- dacă sunteți alergic(ă) la etopozidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă vi s-a administrat recent un vaccin viu, inclusiv vaccinul pentru febră galbenă.
- dacă alăptați sau intenționați să alăptați

Dacă oricare dintre enunțurile de mai sus vă afectează sau nu sunteți sigur(ă) dacă o face sau nu, adresați-vă medicului dvs. care va putea să vă sfătuiască.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a primi ETOPOPHOS și denumirile asociate

- dacă aveți orice **infecție**.
- dacă recent ați efectuat **radioterapie sau chimioterapie**.
- dacă aveți niveluri scăzute ale unei proteine denumite **albumină** în sânge.
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii.

Tratamentul eficace împotriva cancerului poate să distrugă celulele canceroase rapid și în număr mare. În cazuri foarte rare acest lucru poate să cauzeze eliberarea în sânge a unor cantități dăunătoare de substanțe provenite din aceste celulele canceroase. Dacă se întâmplă acest lucru, pot apărea probleme cu ficatul, rinichii, inima sau sângele, care pot avea ca rezultat decesul dacă nu sunt tratate.

Pentru a preveni acest lucru, medicul dumneavoastră va trebui să efectueze analize de sânge periodice pentru a vă monitoriza nivelul acestor substanțe pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

Acest medicament poate determina reducerea nivelului unor celule sanguine, lucru care vă poate face să manifestați apariția unor infecții sau care poate indica faptul că sângele dumneavoastră nu se coagulează foarte bine în cazul în care vă tăiați. Analizele de sânge se vor preleva la începutul tratamentului și înaintea fiecărei doze pe care o luați, pentru a ne asigura că nu se întâmplă acest lucru.

Dacă prezentați o funcție hepatică sau renală redusă, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să efectuați și analize de sânge periodice pentru a vă monitoriza aceste niveluri.

ETOPOPHOS și denumirile asociate împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important în special

- dacă luați un medicament numit ciclosporină (un medicament folosit pentru reducerea activității sistemului imunitar).
- dacă sunteți tratat(ă) cu cisplatină (un medicament folosit în tratamentul cancerului).
- dacă luați fenitoină sau orice alte medicamente folosite pentru tratarea epilepsiei).
- dacă luați warfarină (un medicament folosit pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge).
- dacă vi s-au administrat recent orice vaccinuri vii.
- dacă luați fenilbutazonă, salicilat de sodiu sau aspirină.
- dacă luați orice antraciline (un grup de medicamente pentru tratamentul cancerului).
- dacă luați orice medicament cu un mecanism de acțiune asemănător ETOPOPHOS și denumirile asociate.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți însărcinată sau alăptați, credeți că ați putea fi însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

ETOPOPHOS și denumirile asociate nu trebuie folosit în timpul sarcinii, cu excepția situației în care acest lucru este indicat clar de către medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timp ce vi se administrează ETOPOPHOS și denumirile asociate.

Atât pacienții bărbați, cât și pacientele care se află la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă (*de ex.*, metoda de tip barieră sau prezervativul) în timpul tratamentului și până la cel puțin 6 luni după încheierea tratamentului cu ETOPOPHOS și denumirile asociate.

Pacienților bărbați tratați cu ETOPOPHOS și denumirile asociate li se recomandă să nu procreze în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. În plus, bărbaților li se recomandă să obțină consiliere privind păstrarea spermei înainte de începerea tratamentului.

Atât pacienții bărbați, cât și pacientele care se gândesc să procreze după încheierea tratamentului cu ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie să discute despre această temă cu medicul sau asistenta medicală.

Conducerea autovehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, dacă vă simțiți obosit(ă), vă este rău, sunteți amețit(ă) sau aveți senzație de leșin, nu trebuie să faceți acest lucru până când nu ați discutat despre această temă cu medicul dumneavoastră.

ETOPOPHOS și denumirile asociate conține

A se completa la nivel național

3. Cum să luați ETOPOPHOS și denumirile asociate

Vi se va administra ETOPOPHOS și denumirile asociate de către un medic sau o asistentă medicală. Vi se va administra sub formă de perfuzie lentă, în venă. Aceasta ar putea să dureze între 30 și 60 de minute.

Doza pe care o primiți va fi specifică pentru dumneavoastră, iar medicul o va calcula. Doza obișnuită, pe bază de etopozidă, este între 50 și 100 mg/m² din aria suprafeței corporale, zilnic, timp de 5 zile consecutive sau între 100 și 120 mg/m² din aria suprafeței corporale în zilele 1, 3 și 5. Acest regim de tratament poate fi repetat după aceea, în funcție de rezultatele analizelor de sânge, însă acest lucru nu se va întâmpla timp de 21 de zile, până la primul curs de tratament.

În cazul copiilor sau adolescenților tratați pentru cancer de sânge sau al sistemului limfatic, doza utilizată este între 75 și 150 mg/m² din aria suprafeței corporale, timp de 2 până la 5 zile.

Uneori este posibil ca medicul să prescrie o doză diferită, în special dacă primiți sau vi s-au administrat alt tratament pentru cancerul dumneavoastră sau dacă aveți probleme cu rinichii.

Dacă vi se administrează mai mult ETOPOPHOS și denumirile asociate, trebuie să

Întrucât ETOPOPHOS și denumirile asociate vă este administrat de către un medic sau o asistentă medicală, probabilitatea unui supradozaj este mică. Totuși, dacă acest lucru se întâmplă, medicul dumneavoastră vă va trata pentru orice simptome care apar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare din simptomele următoare: umflarea limbii sau a gâtului, dificultăți de respirație, bătăi rapide ale inimii, înroșire a pielii sau o erupție trecătoare pe piele. Acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice severe.

S-a observat uneori modificări severe la nivelul ficatului, rinichilor sau inimii în urma unei afecțiuni numită sindrom de liză tumorală, determinat de pătrunderea unor cantități dăunătoare de substanțe provenite din celulele canceroase, atunci când ETOPOPHOS este administrat împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul cancerului.

Alte reacții adverse manifestate cu ETOPOPHOS și denumirile asociate, care sunt;

Reacții adverse foarte frecvente (care afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

- tulburări sanguine (de aceea vi se for efectua analize de sânge între sesiunile de tratament)
- pierderea temporară a părului
- greață și vărsături
- dureri abdominale
- pierderea poftei de mâncare
- modificări ale culorii pielii (pigmentare)
- constipație
- senzație de slăbiciune (astenie)
- stare generală de rău (senzație de rău)
- afectarea ficatului (hepatotoxicitate)
- număr crescut al enzimelor hepatice
- număr crescut al valorilor bilirubinei

Reacții adverse frecvente (care afectează între 1 la 10 și 1 la 100 persoane)

- leucemie acută
- bătăi neregulate ale inimii (aritmie) sau atac de cord (infarct miocard)
- amețeală
- diaree
- reacții la locul perfuziei
- reacții alergice severe
- tensiune arterială crescută
- tensiune arterială scăzută
- buze dureroase, ulcerații la nivelul gurii și al gâtului
- probleme de piele, cum sunt mâncărimea sau erupția trecătoare pe piele
- inflamarea unei vene
- Infecție

Reacții adverse mai puțin frecvente (care afectează între 1 la 100 și 1 la 1000 persoane)

- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor și al picioarelor
- hemoragie

Reacții adverse rare (care afectează între 1 la 1000 și 1 la 10000 persoane)

- reflux de acid gastric
- înroșirea feței
- dificultăți de înghițire
- orbire temporară
- reacții grave ale pielii sau membranelor mucoase, care pot include vezicule dureroase și febră, inclusiv descuamarea

- o schimbare a gustului alimentelor
 - reacții alergice grave
 - convulsii (crize)
 - febră
 - somnolență sau oboseală
 - probleme cu respirația
- intensivă a pielii (sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică)
 - o erupție pe piele de genul arsurii de soare care poate apărea pe pielea expusă anterior radioterapiei și care poate fi severă (reactivarea dermatitei de iradiere)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- sindrom de liză tumorală (complicații în urma substanțelor eliberate din celulele canceroase tratate și care penetrează sângele)
- umflarea feței și a limbii
- infertilitate
- dificultăți de respirație

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ESOPOPHOS și denumirile asociate

A se completa la nivel național

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și fiolă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ETOPOPHOS și denumirile asociate

- Substanța activă este fosfatul de etopozidă. Fiecare fiolă conține fosfat de etopozidă echivalent cu 100 mg or 1000 mg de etopozidă.
- Celelalte ingrediente sunt citrat de sodiu și Dextran 40.

A se completa la nivel național

Cum arată ETOPOPHOS și denumirile asociate și conținutul ambalajului

ETOPOPHOS și denumirile asociate este o pulbere uscată, de culoare albă până la alb-murdar. Este furnizat într-o fiolă de sticlă cu dop din cauciuc butilic și capsă demontabilă fără filet din aluminiu.

A se completa la nivel național

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Vezi Anexa I - A se completa la nivel național

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italia
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

A se completa la nivel național

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepararea soluției intravenoase

Trebuie respectate procedurile de manipulare și eliminare a medicamentelor antineoplazice.

Soluțiile ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie preparate în condiții aseptice.

Înainte de utilizare, conținutul fiecărei fiole trebuie reconstituit cu 5 ml sau 10 ml de:

- apă pentru preparate injectabile sau
- 5% soluție glucoză sau
- 0,9 % soluție clorură de sodiu.

Acest proces va produce o soluție stoc reconstituită care conține 20 mg/ml sau 10 mg/ml etopozidă. După reconstituire, soluția poate fi administrată fără diluare suplimentară sau poate fi diluată suplimentar cu 5% soluție glucoză sau 0,9% soluție de clorură de sodiu în vederea obținerii unor concentrații minime de etopozidă de 0,1 mg/ml.

A se utiliza numai soluții clare. Soluțiile tulburi sau decolorate trebuie eliminate.

ETOPOPHOS și denumirile asociate este exclusiv de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg este destinat pentru manipularea de către personalul farmaceutic din cadrul departamentelor centrale ale spitalelor pentru prepararea citostaticelor. Toate etapele de preparare trebuie efectuate în condiții de flux laminar al aerului. Soluțiile trebuie preparate în condiții aseptice. Dopul fiolei trebuie înțepat o singură dată și trebuie folosit un set de transfuzie steril sau orice alt dispozitiv auxiliar pentru retragerea soluției. Dacă se utilizează picurătoare, acestea trebuie prevăzute cu filtre pentru particule sau trebuie luate alte măsuri (*de exemplu*, filtre integrante) pentru a asigura că numai soluțiile fără particule sunt administrate.

Conținutul fiecărei fiole cu injecție de ETOPOPHOS și denumirile asociate 1000 mg trebuie diluată în 100 ml de:

- apă pentru preparate injectabile sau
- 5% soluție glucoză sau
- 0,9 % soluție clorură de sodiu.

Acest proces va produce o soluție stoc reconstituită care conține 10 mg/ml etopozidă.

După reconstituire, soluția stoc rezultată poate fi administrată fără diluare suplimentară sau poate fi diluată suplimentar cu 5% soluție glucoză sau 0,9% soluție de clorură de sodiu în vederea obținerii unor concentrații finale de etopozidă de 0,1 mg/ml.

Soluția stoc trebuie extrasă în condiții aseptice conform prescripției medicului și transferată în flacoanele și/sau seringile destinate fiecărui pacient. Trebuie să se asigure o măsurare exactă la extragere. Soluția stoc trebuie utilizată cât de repede posibil.

ETOPOPHOS și denumirile asociate nu trebuie amestecate fizic cu niciun alt medicament.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Administrare și dozare

ETOPOPHOS și denumirile asociate este administrat prin perfuzie intravenoasă lentă. (de obicei pe o perioadă cuprinsă între 30 și 60 de minute) (vezi pct. 4.4). ETOPOPHOS și denumirile asociate **NU TREBUIE ADMINISTRATE PRIN INECȚIE INTRAVENOASĂ RAPIDĂ**.

Doza recomandată de ETOPOPHOS și denumirile asociate este între 50 și 100 mg/m²/zi (echivalentul etopozidei) în zilele 1 până la 5 sau între 100 și 120 mg/m² în zilele 1, 3 și 5, la fiecare 3 până la 4 săptămâni în asociere cu alte medicamente indicate pentru afecțiunea tratată. Doza trebuie modificată luându-se în considerare efectele mielosupresive ale celorlalte medicamente asociate sau efectele radioterapiei sau chimioterapiei anterioare care ar fi putut compromite rezerva de măduvă osoasă.

Precauții administrative: La fel ca și în cazul altor compuși potențial toxici, manipularea și prepararea soluției ETOPOPHOS și denumirile asociate trebuie efectuate cu grijă. Pot apărea reacții cutanate asociate expunerii accidentale la ETOPOPHOS și denumirile asociate. Se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă soluția ETOPOPHOS și denumirile asociate ajunge în contact cu pielea sau mucoasele, spălați imediat pielea cu apă și săpun și clătiți mucoasele cu apă.

Trebuie să aveți grijă pentru a evita extravazarea.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților în vârstă (peste 65 de ani), cu excepția celei în funcție de funcția renală.

Utilizare la copii și adolescenți

ETOPOPHOS și denumirile asociate la pacienții copii și adolescenți a fost utilizat în cantități între 75 și 150 mg/m² și zi (echivalent etopozidă)) timp de 2 până la 5 zile în combinație cu alte medicamente antineoplazice. Pentru schema de tratament corespunzătoare consultați protocoalele specializate.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiența funcției renale, trebuie luată în considerare următoarea modificare a dozei inițiale în funcție de clearance-ul creatininei măsurat.

<u>Clearance-ul creatininei măsurat</u>	<u>Doză de fosfat de etopozidă</u>
>50 ml/minut	100% din doză
15-50 ml/minut	75% din doză

Dozele ulterioare trebuie administrate în funcție de toleranța pacientului și efectul clinic. La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/minut și în tratament prin dializă trebuie luate în considerare reduceri suplimentare ale dozelor.