

Bilag III

Produktinformation

Bemærk!

Disse præparatoplysninger er resultatet af den referralprocedure, som Kommissionens beslutning relaterer til.

Præparatoplysningerne kan efterfølgende opdateres efter behov af den relevante myndighed i medlemsstaten i samarbejde med referencemedlemsstaten, hvor det er passende, i overensstemmelse med procedurerne, som er beskrevet i kapitel 4 titel III i direktiv 2001/83/EF.

**PRODUKTRESUMÉ,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VEPESID og relaterede navne (se bilag 1) 50 mg kapsel, blød
VEPESID og relaterede navne (se bilag 1) 100 mg kapsel, blød

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 50 mg etoposid
Hver kapsel indeholder 100 mg etoposid

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 50 mg kapsel, blød indeholder:

- 0,93 mg ethylparahydroxybenzoat-natrium (E215) og
- 0,47 mg natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217).

Hver 100 mg kapsel, blød indeholder:

- 1,22 mg ethylparahydroxybenzoat-natrium (E215) og
- 0,61 mg natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

[Skal udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Recidiverende eller refraktær testikelkræft

VEPESID og relaterede navneer indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af recidiverende eller refraktær testikelkræft hos voksne.

Småcellet lungekræft

VEPESID og relaterede navne er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af småcellet lungekræft hos voksne.

Hodgkins lymfom

VEPESID og relaterede navneer indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af recidiverende eller refraktær Hodgkins lymfom hos voksne.

Non-Hodgkins lymfom

VEPESID og relaterede navneer indiceret til behandling af recidiv i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af non-Hodgkins lymfom hos voksne.

Akut myeloid leukæmi

VEPESID og relaterede navne er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi hos voksne.

Kræft i æggestokkene

VEPESID og relaterede navneer indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af non-epitelial kræft i æggestokkene hos voksne.

VEPESID og relaterede navneer indiceret til behandling af platinresistent/refraktær epitelial kræft i æggestokkene hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Kapsler af VEPESID og relaterede navne må kun administreres og monitoreres under opsyn af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af antineoplastiske lægemidler (se punkt 4.4).

Dosering

Dosis af VEPESID og relaterede navne kapsler er baseret på den anbefalede intravenøse dosis, når der tages højde for den dosisafhængige biotilgængelighed af VEPESID og associerede navne kapsler. En oral dosis på 100 mg vil være sammenlignelig med en intravenøs dosis på 75 mg; en oral dosis på 400 mg vil være sammenlignelig med en intravenøs dosis på 200 mg. Variabiliteten i eksponering for den enkelte patient (dvs. mellem cyklusser) er større med oral administration end efter intravenøs administration (se punkt 4.4 og 5.2).

Monoterapi

Den sædvanlige dosis VEPESID og associerede navne, som administreres oralt, er 100 til 200 mg/m²/dag på dag 1 til 5 eller 200 mg/m²/dag på dag 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uge. Daglige doser på mere end 200 mg bør deles og gives to gange om dagen.

Kombinationsbehandling

Den sædvanlige dosis VEPESID og associerede navne, som administreres oralt, er 100 til 200 mg/m²/dag på dag 1 til 5 eller 200 mg/m²/dag på dag 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uge i kombination med andre lægemidler, der er godkendt til behandling af den aktuelle sygdom.

Dosering skal modificeres for at tage højde for de myelosuppressive virkninger af andre lægemidler i kombinationsbehandlingen, eller virkningen af tidligere stråleterapi eller kemoterapi (se pkt. 4.4), som kan have kompromitteret knoglemarvsreserverne. Dosis, som følger efter den initiale dosis, skal justeres, hvis neutrofiltallet er under 500 celler/mm³ i mere end 5 dage. Endvidere skal dosis justeres i tilfælde af feber, infektioner eller et trombocytaltal på under 25.000 celler/mm³, som ikke er forårsaget af sygdommen. Opfølgende doser skal justeres, hvis der forekommer grad 3 eller 4 toksiciteter, eller hvis renal kreatinin clearance er under 50 ml/min. Ved en reduceret kreatinin clearance på 15-50 ml/min. anbefales en dosisreduktion på 25 %.

Alternativt doseringsskema

Et alternativt doseringsskema for kapsler af VEPESID og relaterede navneer 50 mg/m²/dag i 2 til 3 uger med gentagelse af behandlingsserier efter en uges pause eller efter restitution efter myelosuppression.

Neutropeni eller trombocytopeni

Patienter må ikke begynde en ny behandlingscyklus med VEPESID og associerede navne, hvis neutrofiltallet er under 1.500 celler/mm³ eller trombocytallet er under 100.000 celler/mm³, medmindre det er forårsaget af malign sygdom.

Ældre population

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (alder > 65 år), undtagen når det gælder nyrefunktionen (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af VEPESID og relaterede navne hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal følgende ændringer af initial dosis overvejes ud fra på den målte kreatinin clearance.

<u>Målt kreatinin clearance</u>	<u>Dosis af etoposid</u>
> 50 ml/min	100 % af dosis
15-50 ml/min	75 % af dosis

Hos patienter med kreatinin clearance under 15 ml/min, som er i dialyse, vil yderligere dosisreduktion sandsynligvis være nødvendig, da clearance af etoposid er yderligere reduceret hos disse patienter. Efterfølgende dosering ved moderat til svært nedsat nyrefunktion skal være baseret på patientens tolerance og den kliniske virkning (se pkt. 4.4). Da etoposid og dets metabolitter ikke kan dialyseres, kan det administreres inden og efter hæmodialyse (se pkt. 4.9).

Administration

Kapsler skal tages på tom mave.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af vaccine mod gul feber eller andre levende vacciner er kontraindiceret hos immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.5).

Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

VEPESID og relaterede navne må kun administreres og monitoreres under opsyn af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af antineoplastiske lægemidler. I alle tilfælde, hvor det overvejes at bruge VEPESID og relaterede navne til kemoterapi, skal lægen evaluere behovet for og effekten af lægemidlet i forhold til risikoen for bivirkninger. De fleste sådanne bivirkninger er reversible, hvis de opdages tidligt. Hvis der forekommer alvorlige bivirkninger, skal dosis af lægemidlet reduceres, eller behandlingseponeres, og der skal tages passende korrigerende foranstaltninger i henhold til lægens kliniske skøn. Der skal udvises forsigtighed ved genopstart af behandling med VEPESID og associerede navne, og det fortsatte behov for lægemidlet bør overvejes, idet der udvises passende opmærksomhed over for mulig tilbagevenden af toksicitet.

Variabilitet for den enkelte patient

De tilgængelige effektdata vedrørende etoposid i de forskellige indikationer er generelt baseret på studier, hvori etoposid blev brugt intravenøst. Variabiliteten i eksponering for den enkelte patient (dvs. mellem cyklusser) er større med oral administration end efter intravenøs administration. Variationskoefficienten er cirka 30 % efter oral administration sammenlignet med 10 % efter intravenøs administration (variabiliteten mellem patienter er tilsvarende efter intravenøs og oral administration, dvs. 30 % til 40 %). Øget variabilitet i eksponering for den enkelte patient kan medføre større variabilitet i dosisreaktion, dvs. medføre større variabilitet i patienters følsomhed med hensyn til at opleve behandlingsrelateret toksicitet fra cyklus til cyklus, hvilket potentielt kan påvirke den overordnede behandlingseffekt hos nogle patienter. Af denne grund er det afgørende, at fordelene ved oral administration nøje afvejes mod ulemperne af større variabilitet i eksponering hos den enkelte patient efter oral administration. Når formålet er helbredelse, skal den intravenøse formulering anvendes (se pkt. 5.2).

Myelosuppression

Dosisbegrænsende knoglemarvssuppression er den vigtigste toksicitet forbundet med behandling med VEPESID og associerede navne. Fatal myelosuppression er indberettet efter administration af etoposid. Patienter, som behandles med VEPESID og associerede navne, skal observeres nøje og hyppigt for myelosuppression både før og efter behandling. Følgende hæmatologiske parametre skal måles ved start af behandling og før hver efterfølgende dosis af VEPESID og associerede navne: trombocytal, hæmoglobin, leukocytal og differentialtælling. Hvis der er givet stråleterapi eller kemoterapi inden start af behandling med etoposid, skal der gå tilstrækkelig lang tid til at muliggøre restitution af knoglemarven. VEPESID og relaterede navne må ikke administreres til patienter med neutrofilal under $1.500 \text{ celler/mm}^3$ eller trombocytal under $100.000 \text{ celler/mm}^3$, medmindre det er forårsaget af malign sygdom. Doser efter startdosen skal justeres, hvis neutrofilallet er under 500 celler/mm^3 i mere end 5 dage eller er forbundet med feber og infektion, hvis trombocytallet er under $25.000 \text{ celler/mm}^3$, hvis der udvikles toksicitet af grad 3 eller 4, eller hvis renal clearance er under 50 ml/min.

Der kan forekomme svær myelosuppression med resulterende infektion eller blødning. Bakterieinfektioner skal bringes under kontrol inden behandling med VEPESID og associerede navne.

Sekundær leukæmi

Forekomsten af akut leukæmi, med eller uden myelodysplastisk syndrom, er blevet beskrevet hos patienter, som blev behandlet med etoposid-holdige kemoterapeutiske midler. Hverken den kumulative risiko eller de prædisponerende faktorer relateret til udvikling af sekundær leukæmi kendes. Det er antydnet, at både administrationsskemaer og kumulative doser af etoposid spiller en rolle, men disse roller er ikke blevet klart defineret.

Der er i visse tilfælde af sekundær leukæmi blevet observeret en abnormitet i kromosomet 11q23 hos patienter, som har fået epipodophyllotoksiner. Denne abnormitet er også blevet set hos patienter, som udvikler sekundær leukæmi efter behandling med kemoterapiregimener, som ikke indeholder epipodophyllotoksiner såvel som ved nydiagnosticeret leukæmi. Det lader til, at et andet karaktertræk forbundet med sekundær leukæmi hos patienter, som har fået epipodophyllotoksiner, er en kort latenstid med en gennemsnitlig mediantid til udvikling af leukæmi på cirka 32 timer.

Overfølsomhed

Læger skal være opmærksomme på muligheden for en anafylaktisk reaktion med VEPESID og associerede navne, som giver sig udtryk ved kulderystelser, pyreksi, takykardi, bronkospasme, dyspnø og hypotension, som kan have letal udgang. Behandling er symptomatisk. Behandling med VEPESID

og relaterede navne skal straks afbrydes og efterfølges af administration af pressorstoffer kortikosteroider, antihistaminer eller volumenekspandere efter lægens skøn.

Lavt serum albumin

Lavt serum albumin er forbundet med øget eksponering for etoposid. Patienter med lavt serum albumin kan derfor have øget risiko for toksiciteter forbundet med etoposid.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat ($\text{CrCl} = 15$ til 50 ml/min), eller svært ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) nedsat nyrefunktion, som er i hæmodialyse, skal der administreres en reduceret dosis (se pkt. 4.2). Hæmatologiske parametre skal måles og dosisjusteringer i efterfølgende cyklusser overvejes ud fra hæmatologisk toksicitet og klinisk virkning hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion skal regelmæssigt have deres leverfunktion monitoreret på grund af risikoen for akkumulering.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (undertiden letalt) er blevet rapporteret efter brug af etoposid i forbindelse med andre kemoterapimidler. Nøjede monitorering af patienter er nødvendigt for at detektere tidlige tegn på tumorlysesyndrom, særligt hos patienter med risikofaktorer, såsom store behandlingsfølsomme tumorer og nyreinsufficiens. Passende forebyggende foranstaltninger bør desuden overvejes hos patienter, som har risiko for denne behandlingskomplikation.

Mutagenicitet

Givet mutageniciteten af etoposid skal både mandlige og kvindelige patienter bruge sikker kontraception under behandling og i op til 6 måneder efter ophør af behandling. Genetisk rådgivning anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter ophør af behandling. Da etoposid kan reducere fertilitet hos mænd, kan opbevaring af sperma overvejes med henblik på senere faderskab (se pkt. 4.6).

VEPESID og relaterede navneindeholder ethylparahydroxybenzoat-natrium og natriumpropyl-4-hydroxybenzoat

Kapsler af VEPESID og relaterede navneindeholder natriumpropyl-4-hydroxybenzoat og ethylparahydroxybenzoat-natrium, som kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af VEPESID og relaterede navne hos pædiatriske patienter er ikke blevet systematisk undersøgt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre lægemidler på farmakokinetikken af etoposid

Høj-dosis ciclosporin, resulterende i plasmakoncentrationer over 2000 ng/ml , som administreres sammen med oral etoposid, har medført en stigning i eksponering for etoposid (AUC) på 80 % med et fald i kroppens totale clearance af etoposid på 38 % sammenlignet med etoposid alene.

Samtidig behandling med cisplatin er forbundet med reduceret total clearance af etoposid fra kroppen.

Samtidig behandling med phenytoin er forbundet med øget clearance af etoposid og reduceret effekt. Anden enzyminduceret antiepileptisk behandling kan være forbundet med øget clearance af VEPESID og relaterede navne og reduceret effekt.

In vitro plasmaproteinbinding er 97 %. Phenylbutazon, natriumsalicylat og aspirin kan fortrænge etoposid fra plasmaproteinbindingen.

Virkning af etoposid på farmakokinetikken af andre lægemidler

Samtidig administration af antiepileptika og VEPESID og relaterede navne kan medføre reduceret anfaldskontrol som følge af lægemidlernes farmakokinetiske interaktioner.

Samtidig administration af warfarin og etoposid kan resultere i forhøjet international normaliseret ratio (INR). Tæt monitorering af INR anbefales.

Farmakodynamiske interaktioner

Der er øget risiko for letal systemisk vaccinationssygdom ved anvendelse af vaccine mod gul feber. Levende vacciner er kontraindiceret hos immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.3).

Tidligere eller ledsagende brug af andre lægemidler med myelosupprimerende aktion svarende til etoposids kan forventes at have additive eller samvirkende virkninger (se pkt. 4.4).

Krydsresistens mellem antracykliner og etoposid er blevet indberettet i prækliniske eksperimenter.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal bruge passende kontraception for at undgå graviditet under behandling med etoposid. Etoposid er blevet påvist at være teratogen hos mus og rotter (se pkt. 5.3). På baggrund af mutageniteten af etoposid skal både mandlige og kvindelige patienter bruge sikker kontraception under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.4). Genetisk rådgivning anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter ophør af behandling.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af etoposid til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Etoposid kan generelt forårsage fosterskader ved administration til gravide kvinder. VEPESID og relaterede navne må ikke anvendes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med etoposid. Fertile kvinder skal tilrådes at undgå graviditet. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under og i op til 6 måneder efter behandlingen. Hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får lægemidlet, skal patienten informeres om muligheden for fosterskader.

Amning

Etoposid udskilles i human mælk. Der er risiko for alvorlige bivirkninger fra VEPESID og relaterede navne hos spædbørn, som ammes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med VEPESID og relaterede navne skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Da etoposid kan reducere fertilitet hos mænd, kan opbevaring af sperma overvejes med henblik på senere faderskab.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ingen studier er blevet udført af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Etoposid kan forårsage bivirkninger, som påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, såsom træthed, somnolens, kvalme, opkastning, kortikal blindhed, overfølsomhedsreaktioner med hypotension. Patienter, som oplever sådanne bivirkninger, skal tilrådes at undgå at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Dosisbegrænsende knoglemarvssuppression er den vigtigste toksicitet forbundet med behandling med VEPESID og associerede navne. I kliniske forsøg, hvor VEPESID og relaterede navne blev administreret som et enkelt middel, enten oralt eller ved injektion, var de hyppigste bivirkninger af nogen sværhedsgrad leukopeni (60 % til 91 %), trombocytopeni (22 % til 41 %), kvalme og opkastning (31 % til 43 %) og alopeci (8 % til 66 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger blev indberettet fra kliniske studier med VEPESID og relaterede navne og fra erfaringer opnået efter markedsføringen. Disse bivirkninger er angivet efter systemorganklasse og hyppighed, som defineres ud fra følgende kategorier: *Meget almindelig* ($\geq 1/10$), *Almindelig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Ikke almindelig* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *Sjælden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *ikke kendt* (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning (MedDRA-termer)
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	ikke kendt	infektion
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>	almindelig	akut leukæmi
<i>Blod og lymfesystem</i>	meget almindelig	anæmi, leukopeni, myelosuppression*, neutropeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	sjælden	anafylaktiske reaktioner
	ikke kendt	angioødem, bronkospasme
<i>Metabolisme og ernæring</i>	ikke kendt	tumorlysesyndrom
<i>Nervesystemet</i>	almindelig	svimmelhed
	ikke almindelig	perifer neuropati
	sjælden	forbigående kortikal blindhed, neurotoksiciteter (f.eks. somnolens og

		træthed), opticusneuritis, krampeanfald**
<i>Hjerte</i>	almindelig	arytmi, myokardieinfarkt
<i>Vaskulære sygdomme</i>	almindelig	hypertension
	ikke kendt	blødning
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	sjælden	interstitiel pneumoni, lungefibrose
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	meget almindelig	mavesmerter, anoreksi, forstoppelse, kvalme og opkastning
	almindelig	diarré, mucositis (herunder stomatitis og esophagitis)
	sjælden	dysgeusi, dysfagi
<i>Lever og galdeveje</i>	meget almindelig	levertoksicitet
	ikke kendt	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet alkalisk phosphatase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin
<i>Hud og subkutane væv</i>	meget almindelig	alopeci, pigmentering
	almindelig	kløe, udslæt, nældefeber
	sjælden	radiation recall dermatitis (Betændelse i huden), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	ikke kendt	infertilitet
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	meget almindelig	asteni, utilpashed
	sjælden	pyreksi
* Myelosuppression med døden til følge er indberettet **Krampeanfald er lejlighedsvist forbundet med allergiske reaktioner.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I nedenstående paragraffer er forekomsten af bivirkninger, angivet ved den gennemsnitlige procent, afledt fra studier, hvori VEPESID og relaterede navne blev brugt som monoterapi.

Hæmatologisk toksicitet

Myelosuppression (se pkt. 4.4) med letal udgang er indberettet efter administration af etoposid. Myelosuppression er som regel dosisbegrænsende. Restitution af knoglemarv er som regel fuldstændig efter 20 dage, når der ikke er indberettet nogen kumulativ toksicitet. Lavpunkter for granulocytter og trombocytter forekommer som regel omkring 10 til 14 dage efter administration af

etoposid afhængig af administrationsvejen og behandlingsplanen. Lavpunkter har tendens til at forekomme tidligere med intravenøs administration sammenlignet med oral administration. Leukopeni og svær leukopeni (under 1.000 celler/mm³) blev observeret hos hhv. 60 % til 91 % og 3 % til 17 % for etoposid. Trombocytopeni og svær trombocytopeni (under 50.000 trombocytter/mm³) blev set hos hhv. 22 % til 41 % og 1 % til 20 % for etoposid. Rapporter om feber og infektion var også meget almindelige hos patienter med neutropeni behandlet med etoposid.

Gastrointestinal toksicitet

Kvalme og opkastning er de vigtigste gastrointestinale toksiciteter relateret til etoposid. Kvalme og opkastning kan som regel kontrolleres af antiemetika.

Alopeci

Reversibel alopeci, undertiden progredierende til fuld skaldethed, blev set hos op til 66 % af patienter behandlet med etoposid.

Hypertension

I kliniske studier med etoposid er der indberettet episoder med hypertension. Hvis der forekommer klinisk signifikant hypertension hos patienter, som får etoposid, skal der indledes passende understøttende behandling.

Overfølsomhed

Anafylaktiske reaktioner, der giver sig udtryk ved kulderystelser, feber, takykardi, bronkospasme, dyspnø og hypotension som kan være letale, kan forekomme med den første dosis etoposid. Akutte letale reaktioner relateret til bronkospasme er indberettet med etoposid. Synkope, ansigtsødem, hævet ansigt, tungeødem og hævet tunge kan også forekomme med etoposid.

Stofskiftekomplikationer

Tumorlysesyndrom (undertiden letalt) er indberettet efter brug af etoposid sammen med andre kemoterapimidler (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af VEPESID og relaterede navne hos pædiatriske patienter er ikke blevet systematisk undersøgt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Samlede doser på 2,4 g/m² til 3,5 g/m² administreret intravenøst over tre dage har resulteret i alvorlig mucositis og myelotoksicitet. Metabolisk acidose og tilfælde af alvorlig levertoksicitet er indberettet hos patienter, som får højere end anbefalede intravenøse doser af etoposid. Lignende toksiciteter kan forventes med den orale formulering. Der findes ingen specifik modgift. Behandling skal derfor være symptomatisk og understøttende, og patienter skal overvåges nøje. Etoposid og dets metabolitter kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytostatika, plantealkaloider og andre naturlige produkter, podophyllotoksin-derivater, ATC-kode: L01CB01

Virkningsmekanisme

Hovedvirkningen af etoposid forekommer at være den sene S og tidlige G₂ del af cellecyklussen i pattedyrsceller. Der ses to dosisafhængige reaktioner: Ved høje koncentrationer (10 mikrogram/ml eller mere) lyseres celler, som starter mitose. Ved lave koncentrationer (0,3 til 10 mikrogram/ml) forhindres celler i at starte profase. Sammensætning af mikrotubuli er ikke påvirket. Den dominerende makromolekylære virkning af etoposid lader til at være ruptur af dobbeltstrengen ved en interaktion med DNA-topoisomerase II eller ved dannelse af frie radikaler. Etoposid er blevet påvist at forårsage metafasestop i fibroblaster hos kyllinger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter enten intravenøs infusion eller administration af orale kapsler udviser C_{max}- og AUC-værdierne en bemærkelsesværdig variabilitet hos den enkelte forsøgsperson og mellem forsøgspersoner. Den orale biotilgængelighed varierer, men er i gennemsnit 76 % ved den orale dosis på 100 mg og 48 % ved den orale dosis på 400 mg.

Fordeling

De gennemsnitlige fordelingsvolumener ved steady state falder inden for værdiområdet 18 til 29 liter eller 7 til 17 l/m². Etoposid udviser lav penetrering i cerebrospinalvæsken. *In vitro* er etoposid i høj grad proteinbundet (97 %) til plasmaproteiner hos mennesker.

Bindingsforholdet af etoposid korrelerer direkte med serum albumin hos kræftpatienter og normale frivillige deltagere (se pkt. 4.4). Den ubundne fraktion af etoposid korrelerer signifikant med bilirubin hos kræftpatienter.

Biotransformation

Oxysyre-metabolitten [4' dimethyl-epipodofylinsyre-9-(4,6 0-ethyliden-β-D-glucopyranosid)], som dannes ved at åbne lactonringen, findes i urinen hos voksne og børn. Det findes også i human plasma, antageligt som transisoimer. Glucuronid og/eller sulfatkonjugater af etoposid udskilles ligeledes i urinen hos mennesker. Endvidere finder O-demetylering af dimethoxyphenol-ringen sted gennem CYP450 3A4-isoenzym-pathwayen, så den tilsvarende katekolamin produceres. Der er intet tegn på en "first-pass" virkning i leveren for etoposid. Der er ingen korrelation mellem den absolutte orale biotilgængelighed af kapsler med etoposid og ikke-renal clearance. Der foreligger ikke nogen evidens for andre forskelle i stofskifte og udskillelse af etoposid efter administration af orale kapsler sammenlignet med intravenøs infusion.

Elimination

Ved intravenøs administration kan dispositionen af etoposid bedst beskrives som en bifasisk proces med en halveringstid i fordelingsfasen på 1,5 timer og en eliminationshalveringstid for den terminale fase på mellem 4 og 11 timer. Værdier for total clearance fra kroppen rækker fra 33 til 48 ml/min eller 16 til 36 ml/m² og er ligesom eliminationshalveringstiden for den terminale fase uafhængige af dosen i et dosisområde på 100 til 600 mg/m². Efter intravenøs administration af ¹⁴C etoposid (100 til 124 mg/m²) var den gennemsnitlige genvinding af radioaktivitet i urinen 56 % (45 % af dosen blev

udskilt som etoposid), mens genvinding af radioaktivitet i afføringen var 44 % af den administrerede dosis efter 120 timer.

Linearitet/non-linearitet

Værdier for total clearance fra kroppen og eliminationshalveringstiden for den terminale fase er uafhængige af dosen i et dosisområde på 100 til 600 mg/m². I det samme dosisområde tiltager områderne under kurverne plasmakonzentration vs tid (AUC) og værdierne for den maksimale plasmakonzentration (C_{max}) lineært i forhold til dosen.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion, som får etoposid, har udvist reduceret total clearance fra kroppen, øget AUC og et højere fordelingsvolumen i steady state (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos voksne kræftpatienter med leverfunktionssvigt er den totale clearance af etoposid fra kroppen ikke reduceret.

Ældre population

Omend der er blevet observeret mindre forskelle i farmakokinetiske parametre mellem patienter på ≤ 65 år og > 65 år betragtes disse ikke som klinisk signifikante.

Pædiatrisk population

Hos børn udskilles cirka 55 % af dosen i urinen som etoposid i løbet af 24 timer. Gennemsnitlig renal clearance af etoposid er 7 til 10 ml/min/m² eller cirka 35 % af kroppens totale clearance i et dosisområde på 80 til 600 mg/m². Etoposid elimineres derfor gennem både renale og ikke-renale processer, dvs. gennem stofskiftet og galden. Nyresygdoms indvirkning på clearance af etoposid fra plasma kendes ikke for børn. Hos børn er forhøjede SGTP-niveauer forbundet med reduceret total clearance af lægemidlet fra kroppen. Tidligere brug af cisplatin kan også resultere i en reduktion i total clearance af etoposid fra kroppen hos børn.

En omvendt sammenhæng mellem albuminniveauer i plasma og renal clearance af etoposid ses hos børn.

Køn

Omend der er blevet observeret mindre forskelle i farmakokinetiske parametre mellem kønnene, betragtes disse ikke som klinisk signifikante.

Lægemiddelinteraktioner

I et studie af indvirkningen af andre behandlingsmidler på in vitro binding af ¹⁴C etoposid til humane serum proteiner, fortrængte kun phenylbutazon, natriumsalicylat og aspirin proteinbundet etoposid ved koncentrationer generelt set in vivo (se pkt. 4.5).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Kronisk toksicitet

Anæmi, leukopeni og trombocytopeni blev observeret hos rotter og mus, mens hunde havde mild reversibel forværring af lever- og nyrefunktioner. Dosismultiplikatoren (baseret på mg/m² doser) for

disse fund ved niveauet uden observerede bivirkninger var i de prækliniske studier $\geq$ cirka 0,05 gange sammenlignet med den højeste kliniske dosis. Dyrearterne i prækliniske studier har historisk været mere følsomme over for cytotoxiske stoffer end mennesker. Testesatrofi, ophør af sædudvikling og retarderet vækst blev rapporteret hos rotter og mus.

Mutagenicitet

Etoposid er mutagen i pattedyrsceller.

Reproduktionstoksicitet

Etoposid var i dyreforsøg forbundet med dosisrelateret embryotoksicitet og teratogenicitet.

Karcinogenicitet

På grund af dets virkningsmekanisme bør etoposid betragtes som et muligt karcinogen for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Citronsyre, vandfri (E330)
Macrogol 400 (E1521)
Glycerol (85 procent) (E422)
Vand, rensat

Kapselskal

Glycerol (85 procent) (E422)
Gelatine (E441)
Ethylparahydroxybenzoat-natrium (E215)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

[Skal udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Skal udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[Skal udfyldes nationalt]

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kræftlægemidler skal følges.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af cytostatiske produkter. Træf altid de nødvendige foranstaltninger for at forebygge eksponering. Dette inkluderer brug af passende udstyr, f.eks. at bruge handsker og vaske hænder med sæbe og vand efter håndtering af sådanne produkter. Hvis etoposid kommer i kontakt med hud, slimhinder eller øjne, skal huden straks vaskes med sæbe og vand, og slimhinder eller øjne skylles med vand.

Du må ikke åbne<flasker> <blister>, hvis der er tegn på lækage fra kapsler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag 1 - Skal udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Skal udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

[Skal udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

[Skal udfyldes nationalt]

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ ETIKETTE PÅ YDREKARTON OG FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VEPESID og relaterede navne 50 mg bløde kapsler
VEPESID og relaterede navne 100 mg bløde kapsler

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Etoposid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 50 mg etoposid
Hver blød kapsel indeholder 100 mg etoposid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder ethylparahydroxybenzoat-natrium og natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (se indlægsseddel for yderligere information).

[Skal udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Skal udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk. Skal anvendes med forsigtighed.

Du må ikke åbne blister, hvis der er tegn på lækage fra kapsler.
Du må ikke åbne flasker, hvis der er tegn på lækage fra kapsler.

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Skal udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Skal udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Skal udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Skal udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

[Skal udfyldes nationalt]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

Blister strip 50 mg og 100 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VEPESID og relaterede navne 50 mg bløde kapsler
VEPESID og relaterede navne 100 mg bløde kapsler

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Etoposid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Navn

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

BN

5. ANDET

Cytotoksisk. Skal anvendes med forsigtighed.

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

VEPESID og relaterede navne(se bilag I) 50 mg kapsel, blød
VEPESID og relaterede navne(se bilag I) 100 mg kapsel, blød

Etoposid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

[Skal udfyldes nationalt]

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VEPESID og associerede navne
3. Sådan skal du tage VEPESID og associerede navne
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Navnet på dette lægemiddel er VEPESID og associerede navne. Hver kapsel indeholder etoposid 50 mg eller 100 mg som det aktive indholdsstof.

Etoposid tilhører en gruppe lægemidler kaldet cytostatika, som bruges inden for kræftbehandling.

VEPESID og relaterede navnebruges i behandlingen af visse typer kræft hos voksne:

- testikelkræft
- småcellet lungekræft
- blodkræft (akut myeloid leukæmi)
- tumor i lymfekarsystemet (Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom)
- kræft i æggestokkene

Det er bedst at diskutere den specifikke grund til, at du har fået ordineret kapsler med VEPESID og associerede navne, med din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage VEPESID og associerede navne

Tag ikke VEPESID og associerede navne:

- hvis du er allergisk over for etoposid eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i pkt. 6).
- hvis du for nylig har fået en levende vaccine, herunder vaccine mod gul feber.
- Hvis du ammer eller planlægger at amme.

Hvis noget af ovenstående er aktuelt for dig, eller hvis du er usikker på, om det er aktuelt, skal du fortælle det til din læge, som vil rådgive dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager VEPESID og associerede navne

- hvis du har nogen **infektioner**.
- hvis du for nylig har fået **strålebehandling eller kemoterapi**.
- hvis du har lave niveauer af et protein kaldet **albumin** i blodet.
- hvis du har lever- eller nyreproblemer.

Effektiv kræftbehandling kan hurtigt destruere et stort antal kræftceller. I meget sjældne tilfælde kan dette medføre, at skadelige niveauer af stoffer fra disse kræftceller frigøres i blodet. Hvis det sker, kan det forårsage problemer med leveren, nyrerne, hjertet eller blodet, hvilket kan være dødeligt, hvis det ikke behandles.

For at forebygge dette, vil din læge tage regelmæssige blodprøver for at monitorere niveauet af disse stoffer under behandling med lægemidlet.

Lægemidlet kan reducere niveauet af visse blodceller, hvilket kan betyde, at du vil få infektioner, eller at dit blod ikke størkner så godt, som det burde, hvis du skærer dig. Der tages blodprøver i begyndelsen af din behandling og før hver dosis du tager for at sørge for, at dette ikke er tilfældet.

Hvis du har nedsat lever- eller nyrefunktion, er det også muligt, at din læge vil have, at du skal have taget regelmæssige blodprøver for at monitorere disse niveauer.

Børn og unge

Sikkerheden og virkningen hos pædiatriske patienter er ikke blevet klarlagt.

Brug af anden medicin sammen med VEPESID og associerede navne

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Dette er særligt vigtigt

- hvis du tager en medicin kaldet ciclosporin (et lægemiddel som anvendes til at reducere immunsystemets aktivitet).
- hvis du behandles med cisplatin (et lægemiddel som bruges til at behandle kræft).
- hvis du tager phenytoin eller andre lægemidler, som anvendes til at behandle epilepsi.
- hvis du tager warfarin (et lægemiddel som bruges til at forhindre dannelse af blodpropper).
- hvis du for nylig har fået en levende vaccine.
- hvis du tager phenylbutazon, natriumsalicylat eller acetylsalicylsyre.
- hvis du tager nogen antracykliner (en gruppe af lægemidler, der anvendes til at behandle kræft).
- hvis du tager nogen lægemidler med en virkningsmekaniske svarende til VEPESID.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

VEPESID og relaterede navne må ikke anvendes under graviditet, medmindre det tydeligt angives af din læge.

Du må ikke amme, mens du tager VEPESID og associerede navne.

Både fertile mandlige og kvindelige patienter skal bruge sikker kontraception (f.eks. barrieremetoden eller kondomer) under behandlingen og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen med VEPESID og associerede navne.

Mandlige patienter behandlet med VEPESID og relaterede navne tilrådes ikke at blive far til et barn under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Endvidere tilrådes mænd at søge rådgivning vedrørende opbevaring af sperma inden start af behandling.

Både mandlige og kvindelige patienter, som overvejer at få børn efter behandling med VEPESID og associerede navne, skal diskutere dette med deres læge eller sygeplejerske.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ingen studier er blevet udført af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du er træt, svimmel, omtåget eller har dårlig mave, må du ikke gøre før køretøj eller betjene maskiner, før du har diskuteret det med din læge.

VEPESID og relaterede navneindeholder

VEPESID og relaterede navne indeholder ethylparahydroxybenzoat-natrium og natriumpropyl-4-hydroxybenzoat. Disse kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

3. Sådan skal du tage VEPESID og associerede navne

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den dosis, du vil få, vil være specifik for dig, som beregnet af lægen. Den almindelige dosis er 100 til 200 mg/m² legemsoverflade, dagligt i 5 dage i træk eller 200 mg/m² legemsoverflade på dag 1, 3 og 5. Den daglige dosis kan undertiden deles, så den tages morgen og aften. Denne behandlingsserie kan derefter gentages afhængig af resultaterne af dine blodprøver, men dette vil først være mindst 21 dage efter den første behandlingsserie.

Der anvendes undertiden en alternativ dosering på 50 mg/m² legemsoverflade taget dagligt i 2 til 3 uger. Denne behandlingsserie kan derefter gentages afhængig af resultaterne af dine blodprøver, men dette vil først være mindst 7 dage efter den første behandlingsserie.

Lægen kan undertiden ordinere en anden dosis, særligt hvis du har nyreproblemer.

Kapslerne skal tages med et glas vand på tom mave.

Hvis du har taget for meget VEPESID og associerede navne:

Hvis du har taget for mange kapsler, skal du straks fortælle det til din læge eller tage til nærmeste skadestue/akutklinik. Tag den tomme beholder og eventuelle resterende kapsler med dig.

Hvis du har glemt at tage VEPESID og associerede navne

Hvis du glemmer eller springer en dosis af lægemidlet over, skal du IKKE VÆRE BEKYMRET. Tag bare din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må IKKE tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold straks op med at tage lægemidlet og fortæl det til din læge, hvis du får nogen af de følgende symptomer: hævelse af tungen eller i halsen, vejrtrækningsbesvær, hurtig puls, rødmen på huden eller et udslæt. Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.

Alvorlig **lever-, nyre eller hjertebeskadigelse** forbundet med en tilstand kaldet tumorlysesyndrom forårsaget af skadelige mængder af stoffer fra kræftceller, som kommer ud i blodomløbet, er undertiden blevet set, når VEPESID tages sammen med andre lægemidler, som anvendes inden for kræftbehandling.

Andre bivirkninger erfarede med VEPESID og associerede navne, som er:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- blodsygdomme (dette er årsagen til, at du vil få taget blodprøver mellem behandlingsserier)
- midlertidigt hårtab
- kvalme og opkastning
- mavesmerter
- appetittab
- ændringer i hudfarven (pigmentering)
- forstoppelse
- svaghed (asteni)
- almindelig utilpashed (har det dårligt)
- leverbeskadigelse (levertoksicitet)

Almindelige bivirkninger (påvirker mellem 1 ud af 10 og 1 ud af 100 personer)

- akut leukæmi
- uregelmæssigt hjerteslag (arytmi) eller hjertetilfælde (myokardieinfarkt)
- svimmelhed
- diarré
- højt blodtryk
- ømme læber, sår i munden eller halsen
- hudproblemer såsom kløe eller udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (påvirker mellem 1 ud af 100 og 1 ud af 1.000 personer)

- prikken eller følelsesløshed i hænder og fødder

Sjældne bivirkninger (påvirker mellem 1 ud af 1.000 og 1 ud af 10.000 personer)

- gastroøsofageal reflux
- blussen
- synkebesvær
- smagsændringer
- alvorlige allergiske reaktioner
- kramper (krampeanfald)
- feber
- søvnighed eller træthed
- vejrtrækningsproblemer
- midlertidig blindhed
- alvorlige hudreaktioner og/eller slimhindereaktioner, som kan inkludere smertende blærer og feber, herunder udbredt løsgørelse af huden (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)
- et udslæt, der ligner solskoldning, kan forekomme på hud, som tidligere er blevet eksponeret for stråleterapi, og det kan være alvorligt (radiation recall dermatitis)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- tumorlysesyndrom (komplikationer forbundet med stoffer frigivet fra behandlede kræftceller, der kommer ud i blodomløbet)
- blødning

- infektion
- hævelse af ansigt og tunge
- infertilitet
- vejrtrækningsbesvær
- forhøjede leverenzzymer
- forhøjet bilirubin

Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

[Skal udfyldes nationalt]

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke VEPESID og relaterede navneefter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Du må ikke åbne <blister> <flasker>, hvis der er tegn på lækage fra kapsler.

Som med alle lægemidler, der bruges til at behandle kræft, skal der udvises forsigtighed ved håndtering af kapsler af VEPESID og associerede navne. Du skal undgå at røre kapslerne ved at bruge handsker og vaske dine hænder med sæbe og vand efter håndtering af lægemidlet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VEPESID og relaterede navneindeholder:

- Aktivt stof: etoposid.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre, vandfri (E330), glycerol (85 procent) (E422), macrogol 400 (E1521) og vand. Kapselskallen indeholder gelatine (E441), glycerol (85 procent) (E422), rød jernoxid (E172), ethylparahydroxybenzoat-natrium(E215), natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217) og titandioxid (E171).

[Skal udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

VEPESID kapsler er uigennemsigtigt lyserøde, bløde gelatinekapsler.

[Skal udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Fremstiller

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta

Latina, Italien

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Lægemidlet er autoriseret i EØS-medlemsstaterne under følgende navne:

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

[Skal udfyldes nationalt]