

Παράρτημα ΙΙΙ

Πληροφορίες προϊόντος

Σημείωση:

Οι παρούσες πληροφορίες προϊόντος αποτελούν την έκβαση της διαδικασίας παραπομπής με την οποία σχετίζεται η παρούσα απόφαση της Επιτροπής.

Οι πληροφορίες προϊόντος ενδέχεται εν συνεχεία να ενημερωθούν από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους, σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, ως καταλλήλως, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα 1) 50 mg καψάκιο, μαλακό
VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα 1) 100 mg καψάκιο, μαλακό

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε καψάκιο περιέχει 50 g ετοποσίδη
Το κάθε καψάκιο περιέχει 100 g ετοποσίδη

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο 50 mg, μαλακό περιέχει:

- 0,93 mg παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο του νατρίου (E215) και
- 0,47 mg παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο του νατρίου (E217).

Κάθε καψάκιο 100 mg, μαλακό περιέχει:

- 1,22 mg παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο του νατρίου (E215) και
- 0,61 mg παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο του νατρίου (E217).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υποτροπιάζων ή ανθεκτικός καρκίνος των όρχεων

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού καρκίνου των όρχεων σε ενήλικες.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου σε ενήλικες.

Λέμφωμα Hodgkin

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού λεμφώματος μη Hodgkin σε ενήλικες.

Λέμφωμα μη Hodgkin

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται για εκ νέου θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του λεμφώματος μη Hodgkin σε ενήλικες.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε ενήλικες.

Καρκίνος των ωοθηκών

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του μη επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σε ενήλικες.

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες ενδείκνυνται για χρήση για τη θεραπεία του ανθεκτικού στην πλατίνη/υποτροπιάζοντος επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες θα πρέπει να χορηγούνται και να παρακολουθούνται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ειδικευμένου ιατρού με εμπειρία στη χρήση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η δόση των καψακίων του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών βασίζεται στη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση, λαμβάνοντας υπόψη την εξαρτώμενη από τη δόση βιοδιαθεσιμότητα των καψακίων του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών. Μια από του στόματος δόση 100 mg θα είναι συγκρίσιμη με ενδοφλέβια δόση 75 mg. Μία από του στόματος δόση 400 mg θα είναι συγκρίσιμη με ενδοφλέβια δόση 200 mg. Η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα στην έκθεση (δηλαδή μεταξύ των κύκλων) είναι μεγαλύτερη με την από του στόματος χορήγηση από ό,τι μετά την ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Μονοθεραπεία

Η συνήθης δόση του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών που χορηγείται από του στόματος είναι 100 έως 200 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1 έως 5 ή 200 mg/ m²/ημέρα τις ημέρες 1, 3 και 5 κάθε 3 έως 4 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από 200 mg πρέπει να διαιρούνται και να χορηγούνται δύο φορές ημερησίως.

Συνδυαστική θεραπεία

Η συνήθης δόση του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών που χορηγείται από του στόματος είναι 100 έως 200 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1 έως 5 ή 200 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1, 3 και 5 κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για χρήση για την υπό θεραπεία νόσο.

Η δοσολογία πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να ληφθούν υπόψη οι μυελοκατασταλτικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων στον συνδυασμό ή οι επιδράσεις της προηγούμενης ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), η οποία μπορεί να έχει μειώσει το απόθεμα μυελού των οστών. Οι δόσεις μετά την αρχική δόση θα πρέπει να προσαρμόζονται, εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από 500 κύτταρα/mm³ για περισσότερο από 5 ημέρες. Επιπλέον, η δόση

πρέπει να προσαρμόζεται σε περίπτωση εμφάνισης πυρετού, λοιμώξεων ή σε αριθμό θρομβοκυττάρων κάτω από 25.000 κύτταρα/mm³, που δεν προκαλείται από την ασθένεια. Οι δόσεις παρακολούθησης θα πρέπει να ρυθμίζονται σε περίπτωση εμφάνισης τοξικοτήτων βαθμού 3 ή 4 ή εάν η νεφρική κάθαρση κρεατινίνης είναι κάτω από 50 ml/min. Σε μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης από 15 έως 50 mL/min συνιστάται μείωση της δόσης κατά 25%.

Εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα

Ένα εναλλακτικό πρόγραμμα δοσολογίας για τα καψάκια VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες είναι 50 mg/m²/ημέρα για 2 έως 3 εβδομάδες και οι κύκλοι επαναλαμβάνονται έπειτα από περίοδο ανάπαυσης μίας εβδομάδας ή μετά την ανάρρωση από μυελοκαταστολή.

Ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινήσουν νέο κύκλο θεραπείας με VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μικρότερος από 1.500 κύτταρα/mm³ ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 100.000 κύτταρα/mm³, εκτός αν προκαλείται από κακοήγη νόσο.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας >65 ετών), εκτός βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η ακόλουθη αρχική τροποποίηση της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τη μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης.

<u>Μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης</u>	<u>Δόση ετοποσίδης</u>
>50 mL/min	100% της δόσης
15-50 mL/min	75% της δόσης

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min και σε αιμοκάθαρση είναι πιθανόν να απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης καθώς η κάθαρση της ετοποσίδης μειώνεται περαιτέρω σε αυτούς τους ασθενείς. Η μεταγενέστερη δοσολογία σε μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να βασίζεται στην ανοχή του ασθενούς και την κλινική επίδραση (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς η ετοποσίδη και οι μεταβολίτες της δεν επιδέχονται αιμοκάθαρση, μπορεί να χορηγηθεί πριν από και μετά την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.9).

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χρήση του εμβολίου έναντι του κίτρινου πυρετού ή άλλων ζωντανών εμβολίων αντενδείκνυται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5).

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες θα πρέπει να χορηγούνται και να παρακολουθούνται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ειδικευμένου ιατρού με εμπειρία στη χρήση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου η χρήση του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών εξετάζεται για χημειοθεραπεία, ο ιατρός πρέπει να αξιολογήσει την ανάγκη και τη χρησιμότητα του φαρμάκου έναντι του κινδύνου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες, εάν ανιχνευθούν νωρίς. Εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις, η δοσολογία του φαρμάκου θα πρέπει να μειωθεί ή να διακόπτεται και θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα διορθωτικά μέτρα, σύμφωνα με την κλινική κρίση του ιατρού. Η επανέναρξη της θεραπείας με VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του θα πρέπει να διεξάγεται με προσοχή και με επαρκή εξέταση της περαιτέρω ανάγκης για το φάρμακο και ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανή υποτροπή της τοξικότητας.

Μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών

Τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας για την ετοποσίδη στις διάφορες ενδείξεις γενικά βασίζονται σε μελέτες στις οποίες η ετοποσίδη χρησιμοποιήθηκε ενδοφλεβίως. Η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα στην έκθεση (*δηλαδή* μεταξύ των κύκλων) είναι μεγαλύτερη με την από του στόματος χορήγηση από ό,τι μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Ο συντελεστής διακύμανσης είναι περίπου 30% έπειτα από χορήγηση από του στόματος έναντι 10% μετά την ενδοφλέβια χορήγηση (η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα είναι παρόμοια έπειτα από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση, *δηλαδή* 30 έως 40%). Αυξημένη μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα στην έκθεση ενδέχεται να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μεταβλητότητα στη σχέση δόσης-απόκρισης, *δηλαδή*, να οδηγήσει σε μεγαλύτερη διακύμανση στην ευαισθησία των ασθενών να εμφανίσουν σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα από κύκλο σε κύκλο και ενδεχομένως επηρεάζει τη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, είναι σημαντικό να εξετάζονται προσεκτικά τα πλεονεκτήματα της από του στόματος χορήγησης έναντι των μειονεκτημάτων της μεγαλύτερης μεταξύ ασθενών μεταβλητότητας στην έκθεση μετά την από του στόματος χορήγηση. Σε περίπτωση θεραπευτικών προθέσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ενδοφλέβια μορφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Μυελοκαταστολή

Η δοσοπεριοριστική μυελοκαταστολή είναι η πιο σημαντική τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία με VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Έχει αναφερθεί θανατηφόρος μυελοκαταστολή μετά τη χορήγηση ετοποσίδης. Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά και συχνά ως προς τη μυελοκαταστολή τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία. Οι ακόλουθες αιματολογικές παράμετροι θα πρέπει να μετρούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη δόση του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών: αριθμός αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και διαφορικό. Εάν έχει χορηγηθεί ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετοποσίδη, θα πρέπει να αφήνεται επαρκές διάστημα για να μπορέσει να ανακτηθεί ο μυελός των οστών. Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 1.500 κύτταρα/mm³ ή με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 100.000 κύτταρα/mm³, εκτός αν αυτό προκαλείται από κακοήγη νόσο. Οι δόσεις μετά την αρχική δόση θα πρέπει να προσαρμόζονται, εάν αριθμός των ουδετερόφιλων μικρότερος από 500 κύτταρα / mm³ επέρχεται για περισσότερο από 5 ημέρες ή συνδυάζεται με πυρετό ή λοίμωξη, αν επέλθει αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 25.000 κύτταρα/mm³, εάν αναπτύσσεται βαθμού 3 ή 4 τοξικότητα ή αν η νεφρική κάθαρση είναι μικρότερη από 50 ml/min.

Ενδέχεται να επέλθει σοβαρή μυελοκαταστολή με προκύπτουσα λοίμωξη ή αιμορραγία. Οι βακτηριακές λοιμώξεις θα πρέπει να τεθούν υπό έλεγχο πριν από τη θεραπεία με VEPESID και σχετιζόμενες ονομασίες.

Δευτερογενής λευχαιμία

Εμφάνιση της οξείας λευχαιμίας, η οποία μπορεί να συμβεί με ή χωρίς μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, έχει περιγραφεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με χημειοθεραπευτικές αγωγές που περιέχουν ετοποσίδη. Δεν είναι γνωστός ούτε ο σωρευτικός κίνδυνος, ούτε οι παράγοντες προδιάθεσης που σχετίζονται με την ανάπτυξη δευτερογενούς λευχαιμίας. Οι ρόλοι τόσο των χρονοδιαγραμματίων χορήγησης όσο και των αθροιστικών δόσεων ετοποσίδης προταθεί, αλλά δεν έχουν σαφώς καθοριστεί.

Μία ανωμαλία του χρωμοσώματος 11q23 έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις δευτερογενούς λευχαιμίας σε ασθενείς που έχουν λάβει επιποδοφυλλοτοξίνες. Αυτή η ανωμαλία έχει παρατηρηθεί επίσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν δευτερογενή λευχαιμία μετά τη θεραπεία με χημειοθεραπευτικά σχήματα που δεν περιέχουν επιποδοφυλλοτοξίνες και σε λευχαιμία που επέρχεται de novo. Ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχει συσχετιστεί με δευτερογενή λευχαιμία σε ασθενείς που έχουν λάβει επιποδοφυλλοτοξίνες φαίνεται να είναι ένα σύντομο χρονικό διάστημα λανθάνουσας κατάστασης, με κατά μέσο όρο διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της λευχαιμίας περίπου 32 μήνες.

Υπερεναισθησία

Οι ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανή εμφάνιση αναφυλακτικής αντίδρασης με το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες, που εκδηλώνεται με ρίγη, πυρεξία, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια και υπόταση, που μπορεί να αποβούν μοιραία. Η θεραπεία είναι συμπτωματική. Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες πρέπει να διακοπούν αμέσως και να ακολουθήσει η χορήγηση υπερτασικών παραγόντων, κορτικοστεροειδών, αντισταμινικών ή υποκατάστατων όγκου κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

Χαμηλή λευκωματίνη ορού

Η χαμηλή λευκωματίνη ορού σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην ετοποσίδη. Επομένως, οι ασθενείς με χαμηλή λευκωματίνη ορού μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για σχετιζόμενες με την ετοποσίδη τοξικότητες.

Ανεπαρκής νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια ($\text{CrCl} = 15$ έως 50 mL/min), ή σοβαρή ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$) νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ετοποσίδη πρέπει να χορηγείται σε μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Αιματολογικές παράμετροι θα πρέπει να μετρούνται και να εξετάζονται ρυθμίσεις της δόσης σε επόμενους κύκλους με βάση την αιματολογική τοξικότητα και την κλινική επίδραση σε εξασθενημένους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ανεπαρκής ηπατική λειτουργία

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να έχουν τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας τους λόγω του κινδύνου της συσσώρευσης.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Σύνδρομο λύσης όγκου (μερικές φορές θανατηφόρο) έχει αναφερθεί μετά τη χρήση της ετοποσίδης σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η στενή παρακολούθηση των ασθενών είναι απαραίτητη για την ανίχνευση πρώιμων σημείων του συνδρόμου λύσης όγκου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως ογκώδεις, ευαίσθητους στη θεραπεία όγκους και νεφρικής

ανεπάρκειας. Θα πρέπει, επίσης, να εξεταστούν τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα σε ασθενείς με κίνδυνο αυτής της επιπλοκής της θεραπείας.

Μεταλλαξιογόνος δυνατότητα

Δεδομένης της μεταλλαξιογόνου δυνατότητας της ετοποσίδης, απαιτείται αποτελεσματική αντισύλληψη για άνδρες και γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συνιστάται λήψη γενετικής συμβουλευτικής αν ο ασθενής επιθυμεί να αποκτήσει παιδιά μετά το τέλος της θεραπείας. Καθώς η ετοποσίδη μπορεί να μειώσει την ανδρική γονιμότητα, ενδέχεται να εξεταστεί η συντήρηση του σπέρματος για τον σκοπό της τεκνοποίησης μελλοντικά (βλ. παράγραφο 4.6).

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες περιέχουν παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο νατρίου και παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο νατρίου.

Τα καψάκια VEPESID και σχετιζόμενων ονομασιών περιέχουν παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο νατρίου και παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο νατρίου που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ετοποσίδης

Υψηλή δόση κυκλοσπορίνης, που έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις πλάσματος πάνω από 2000 ng/mL, χορηγούμενη σε συνδυασμό με από του στόματος ετοποσίδη έχει οδηγήσει σε αύξηση 80% στην έκθεση ετοποσίδης (AUC) με μείωση 38% της συνολικής κάθαρσης της ετοποσίδης σε σύγκριση με μόνο ετοποσίδη.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με σισπλατίνη σχετίζεται με μειωμένη ολική κάθαρση ετοποσίδης από τον οργανισμό.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με φαινυτοΐνη σχετίζεται με αυξημένη κάθαρση ετοποσίδης και μειωμένη αποτελεσματικότητα και άλλες αντιεπιληπτικές θεραπείες που επάγουν ένζυμα μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη κάθαρση VEPESID και σχετιζόμενων ονομασιών καθώς και μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Η in vitro δέσμευση με πρωτεΐνες πλάσματος είναι 97%. Η φαινυλβουταζόνη, το σαλικυλικό νάτριο και η ασπιρίνη ενδέχεται να παρεμποδίσουν τη σύνδεση της ετοποσίδης με πρωτεΐνη πλάσματος.

Επίδραση ετοποσίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Η συγχορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο έλεγχο των κρίσεων λόγω των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων.

Η συγχορήγηση βαρφαρίνης και ετοποσίδης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR). Συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θανατηφόρου συστηματικής εμβολιακής νόσου με χρήση του εμβολίου κίτρινου πυρετού. Τα ζωντανά εμβόλια αντενδείκνυνται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων με παρόμοια μυελοκατασταλτική δράση όπως η ετοποσίδη ενδέχεται να αναμένεται να έχουν προσθετική ή συνεργική δράση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αλληλεπίδραση μεταξύ ανθρακυκλινών και ετοποσίδης σε προκλινικά πειράματα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ετοποσίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει τερατογόνο δράση σε ποντικούς και επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένης της μεταλλαξιογόνου δυνατότητας της ετοποσίδης, απαιτείται αποτελεσματική αντισύλληψη τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται λήψη γενετικής συμβουλευτικής αν ο ασθενής επιθυμεί να αποκτήσει παιδιά μετά το τέλος της θεραπείας.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση ετοποσίδης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Γενικά η ετοποσίδη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη εάν χορηγηθεί σε εγκύους γυναίκες. Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ετοποσίδη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυοι. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Εάν χρησιμοποιηθεί αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η ετοποσίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα βρέφη που θηλάζουν από το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα (βλ. ενότητα 4.3).

Γονιμότητα

Καθώς η ετοποσίδη μπορεί να μειώσει την ανδρική γονιμότητα, ενδέχεται να εξεταστεί η συντήρηση του σπέρματος για τον σκοπό της τεκνοποίησης μελλοντικά.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ετοποσίδη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις που επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, όπως κόπωση, υπνηλία, ναυτία, έμετο, φλοιώδη τύφλωση, αντιδράσεις υπερευαισθησίας με υπόταση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να ενθαρρύνονται να αποφεύγουν την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η δοσοπεριοριστική μυελοκαταστολή είναι η πιο σημαντική τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία με VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία είτε από του στόματος είτε με έγχυση, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε σοβαρότητας ήταν λευκοπενία (60 έως 91%), θρομβοκυτταροπενία (22 έως 41%), ναυτία ή/και έμετος (31 έως 43%) και αλωπεκία (8 έως 66%).

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες του VEPESID και σχετιζόμενων ονομασιών και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, η οποία ορίζεται από τις ακόλουθες κατηγορίες: *πολύ συχνές* ($\geq 1/10$), *συχνές* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *όχι συχνές* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *σπάνιες* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *μη γνωστές* (Δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια (όροι MedDRA)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	μη γνωστές	λοίμωξη
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	συχνές	οξεία λευχαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	πολύ συχνές	αναιμία, λευκοπενία, μυελοκαταστολή*, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	σπάνιες	αναφυλακτικές αντιδράσεις
	μη γνωστές	αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μη γνωστές	σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές	ζάλη
	όχι συχνές	περιφερική νευροπάθεια
	σπάνιες	παροδική φλοιώδης τύφλωση, νευροτοξικότητες (π.χ. υπνηλία και κόπωση), οπτική νευρίτιδα, κρίση**
Καρδιακές διαταραχές	συχνές	αρρυθμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	συχνές	υπέρταση
	μη γνωστές	αιμορραγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	σπάνιες	διάμεση πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές	κοιλιακό άλγος, ανορεξία, δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετος
	συχνές	διάρροια, βλεννογονίτιδα (συμπεριλαμβανομένης στοματίτιδας και οισοφαγίτιδας)

	σπάνιες	δυσγευσία, δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	πολύ συχνές	ηπατοτοξικότητα
	μη γνωστές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές	αλωπεκία, μελάγχρωση
	συχνές	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
	σπάνιες	μετακτινική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnsons, τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	μη γνωστές	υπογονιμότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές	αδυναμία, αίσθημα κακουχίας
	σπάνιες	πυρεξία
* Έχει αναφερθεί μυελοκαταστολή με μοιραία έκβαση		
**Οι κρίσεις έχουν περιστασιακά συσχετισθεί με αλλεργικές αντιδράσεις.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στις ακόλουθες παραγράφους, οι επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών, που δίνονται ως το μέσο ποσοστό επί τοις εκατό, προέρχονται από μελέτες που χρησιμοποίησαν θεραπεία με το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες ως μόνο παράγοντα.

Αιματολογική τοξικότητα

Έχει αναφερθεί μυελοκαταστολή (βλ. ενότητα 4.4) με θανατηφόρο έκβαση μετά τη χορήγηση ετοποσίδης. Η μυελοκαταστολή είναι συνηθέστερα δόσοπεριοριστική. Η αποκατάσταση του μυελού των οστών ολοκληρώνεται συνήθως έως την ημέρα 20 και δεν έχει αναφερθεί σωρευτική τοξικότητα. Οι κατώτερες τιμές κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων τείνουν να εμφανίζονται περίπου 10 έως 14 ημέρες μετά τη χορήγηση της ετοποσίδης ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης και το θεραπευτικό σχήμα. Οι κατώτερες τιμές τείνουν να εμφανίζονται νωρίτερα με την ενδοφλέβια χορήγηση σε σύγκριση με την από στόματος χορήγηση. Λευκοπενία και σοβαρή λευκοπενία (λιγότερο από 1.000 κύτταρα/mm³) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 60 έως 91% και 3 έως 17%, αντιστοίχως, για την ετοποσίδα. Θρομβοπενία και σοβαρή θρομβοπενία (λιγότερο από 50.000 αιμοπετάλια/mm³) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 22 έως 41% και 1 έως 20%, αντίστοιχα, για την ετοποσίδα. Οι αναφορές πυρετού και λοίμωξης ήταν επίσης πολύ συχνές σε ασθενείς με ουδετεροπενία που λάμβαναν ετοποσίδα.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Η ναυτία και ο έμετος είναι οι κύριες γαστρεντερικές τοξικότητες της ετοποσίδης. Η ναυτία και ο έμετος μπορούν συνήθως να ελεγχθούν με αντιεμετική θεραπεία.

Αλωπεκία

Αναστρέψιμη αλωπεκία, η οποία μερικές φορές εξελίσσεται σε ολική φαλακρότητα, παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 66% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετοποσίδα.

Υπέρταση

Σε κλινικές μελέτες της ετοποσίδης έχουν αναφερθεί επεισόδια υπέρτασης. Εάν επέλθει κλινικά σημαντική υπέρταση σε ασθενείς που λαμβάνουν ετοποσίδα, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Υπερευαισθησία

Αναφυλακτικές αντιδράσεις που εκδηλώνονται με ρίγη, πυρετό, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια, υπόταση που μπορεί να αποβεί μοιραία μπορεί να επέλθουν με την αρχική δόση ετοποσίδης. Οξείες θανατηφόρες αντιδράσεις που σχετίζονται με βρογχόσπασμο έχουν αναφερθεί με την ετοποσίδη. Συγκοπή, οίδημα προσώπου, πρήξιμο στο πρόσωπο, οίδημα της γλώσσας και πρήξιμο της γλώσσας μπορεί επίσης να επέλθει με την ετοποσίδη.

Μεταβολικές επιπλοκές

Σύνδρομο λύσης όγκου (μερικές φορές θανατηφόρο) έχει αναφερθεί μετά τη χρήση της ετοποσίδης σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω [του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συνολικές δόσεις των 2,4 g/m² έως 3,5 g/m² που χορηγούνται ενδοφλεβίως σε διάστημα τριών ημερών έχουν οδηγήσει σε σοβαρή βλεννογονίτιδα και μυελοτοξικότητα. Μεταβολική οξέωση και περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής τοξικότητας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες από τις συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις ετοποσίδης. Παρόμοιες τοξικότητες μπορεί να αναμένονται με το από του στόματος σκεύασμα. Δεν διατίθεται ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία θα πρέπει επομένως να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η ετοποσίδη και οι μεταβολίτες της δεν επιδέχονται αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κυτταροστατικά, φυτικά αλκαλοειδή και άλλα φυσικά προϊόντα, παράγωγα ποδοφυλλοτοξίνης, κωδικός ATC: L01CB01

Μηχανισμός δράσης

Η κύρια επίδραση της ετοποσίδης φαίνεται να είναι στο όψιμο τμήμα S και στο πρώιμο τμήμα G₂ του κυτταρικού κύκλου σε κύτταρα θηλαστικών. Εμφανίζονται δύο δοσοεξαρτώμενες αποκρίσεις: Σε υψηλές συγκεντρώσεις (10 mcg/mL ή περισσότερο), λύνονται τα κύτταρα που εισέρχονται σε μίτωση, ενώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις (0,3 έως 10 mcg/mL), αναστέλλεται η είσοδος των κυττάρων στην πρόφαση. Δεν επηρεάζεται η συσσώρευση των μικροσωληνίσκων. Η βασική μακρομοριακή επίδραση της ετοποσίδης φαίνεται να είναι η ρήξη της διπλής έλικας από αλληλεπίδραση με DNA-τοποϊσομεράση II ή με τον σχηματισμό των ελεύθερων ριζών. Η ετοποσίδη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διακοπή μετάφρασης σε ινοβλάστες όρνιθας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Έπειτα από είτε ενδοφλέβια έγχυση ή χορήγηση από του στόματος καψακίου, οι τιμές C_{max} και AUC σημειώνουν μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών αλλά και στον ίδιο τον ασθενή. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι μεταβλητή, αλλά κατά μέσο όρο ανέρχεται σε 76% στην από του στόματος δόση 100 mg και 48% στην από του στόματος δόση 400 mg.

Κατανομή

Οι μέσοι όγκοι κατανομής σε σταθερή κατάσταση κυμαίνονται μεταξύ 18 έως 29 λίτρα ή 7 έως 17 L/m². Η ετοποσίδη παρουσιάζει χαμηλή διείσδυση στο ENY. *In vitro*, η ετοποσίδη συνδέεται ισχυρά με πρωτεΐνες (97%), με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η αναλογία πρόσδεσης της ετοποσίδης συσχετίζεται άμεσα με τη λευκωματίνη ορού σε ασθενείς με καρκίνο και υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.4). Το μη συνδεδεμένο κλάσμα ετοποσίδης συσχετίζεται σημαντικά με τη χολερυθρίνη σε ασθενείς με καρκίνο.

Βιομετασχηματισμός

Ο υδροξυοξύ μεταβολίτης [4' διμεθυλο-επιποδοφυλλικό οξύ-9- (4,6 0-αιθυλιδενο-β-D-γλυκοπυρανοσίδη)], που σχηματίζεται από το άνοιγμα του δακτυλίου λακτόνης, εντοπίζεται στα ούρα των ενηλίκων και των παιδιών. Είναι επίσης παρών στο ανθρώπινο πλάσμα, πιθανώς ως το trans ισομερές. Τα συζυγή γλυκουρονίδης ή/και θειικής ετοποσίδης απεκκρίνονται επίσης στα ανθρώπινα ούρα. Επιπλέον, επέρχεται Ο-απομεθυλίωση του δακτυλίου διμεθοξυφαινόλης μέσω της οδού ισοενζύμου CYP450 3A4 που οδηγεί σε παραγωγή της αντίστοιχης κατεχόλης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικού φαινομένου πρώτης διόδου για την ετοποσίδη. Δεν υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της απόλυτης από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας των καψακίων ετοποσίδης και της μη νεφρικής κάθαρσης. Δεν υπάρχει ένδειξη για οποιεσδήποτε άλλες διαφορές στον μεταβολισμό και της απέκκρισης της ετοποσίδης μετά τη χορήγηση από του στόματος καψακίων σε σύγκριση με την ενδοφλέβια έγχυση.

Αποβολή

Στην ενδοφλέβια χορήγηση, η διάθεση της ετοποσίδης περιγράφεται καλύτερα ως διφασική διαδικασία με κατανομή χρόνου ημίσειας ζωής περίπου 1,5 ώρες και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται από 4 έως 11 ώρες. Οι συνολικές τιμές κάθαρσης από τον οργανισμό κυμαίνονται από 33 έως 48 mL/min ή 16 έως 36 mL/min/m² και, όπως και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής, είναι ανεξάρτητες από τη δόση σε εύρος 100 έως 600 mg/m². Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση ¹⁴C ετοποσίδης (100 έως 124 mg/m²), η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας στα ούρα ήταν 56% (45% της δόσης απεκκρίθηκε ως ετοποσίδη) και η ανάκτηση της ραδιενέργειας στα κόπρανα ήταν 44% της χορηγούμενης δόσης σε 120 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι συνολικές τιμές κάθαρσης από τον οργανισμό και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής, είναι ανεξάρτητες από τη δόση σε εύρος 100 έως 600 mg/m². Στο ίδιο εύρος δόσεων, οι τιμές στις περιοχές κάτω από τη συγκέντρωση πλάσματος έναντι καμπυλών χρόνου (AUC) και οι τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) αυξάνουν γραμμικά με τη δοσολογία.

Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία που έλαβαν ετοποσίδη έχουν επιδείξει μειωμένη συνολική κάθαρση, αυξημένη AUC και υψηλότερο όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ενήλικες καρκινοπαθείς ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, η ολική κάθαρση της ετοποσίδη από τον οργανισμό δεν μειώνεται.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Αν και έχουν παρατηρηθεί μικρές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ ασθενών ηλικίας ≤ 65 ετών και > 65 ετών, δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στα παιδιά, περίπου το 55% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως ετοποσίδη σε 24 ώρες. Η μέση νεφρική κάθαρση της ετοποσίδη είναι 7 έως 10 mL/min/m² ή περίπου 35% της συνολικής κάθαρσης του οργανισμού σε δοσολογικό εύρος από 80 έως 600 mg/m². Η ετοποσίδη, ως εκ τούτου, απομακρύνεται μέσω δύο νεφρικών και μη νεφρικών διαδικασιών, δηλαδή τον μεταβολισμό και τη χολική απέκκριση. Η επίδραση της νεφρικής νόσου στην κάθαρση της ετοποσίδη στο πλάσμα δεν είναι γνωστή στα παιδιά. Στα παιδιά, αυξημένα επίπεδα SGPT σχετίζονται με μειωμένη συνολική κάθαρση του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η προηγούμενη χρήση σισπλατίνης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μείωση της συνολικής κάθαρσης ετοποσίδη στα παιδιά.

Στα παιδιά ανευρίσκεται αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων λευκωματίνης πλάσματος και της νεφρικής κάθαρσης της ετοποσίδη.

Φύλο

Αν και έχουν παρατηρηθεί μικρές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ διαφορετικών φύλων, δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Σε μια μελέτη των επιδράσεων άλλων θεραπευτικών παραγόντων για την *in vitro* δέσμευση της ¹⁴C ετοποσίδη με πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού, μόνο η φαινυλβουταζόνη, το σαλικυλικό νάτριο και η ασπιρίνη εκτοπίζουν τη δεσμευμένη σε πρωτεΐνες ετοποσίδη σε συγκεντρώσεις που γενικά επιτυγχάνονται *in vivo* (βλ. παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Χρόνια τοξικότητα

Αναιμία, λευκοπενία και θρομβοκυτταροπενία παρατηρήθηκαν σε επίμυες και ποντικούς, ενώ οι σκύλοι είχαν ήπια αναστρέψιμη υποβάθμιση των λειτουργιών του ήπατος και των νεφρών. Το πολλαπλάσιο δόσης (με βάση δόσεις mg/m²) για αυτά τα ευρήματα στο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις προκλινικές μελέτες ήταν $\geq$ περίπου 0,05 φορές σε σύγκριση με την υψηλότερη κλινική δόση. Ιστορικά, τα προκλινικά είδη ήταν πιο ευαίσθητα σε σύγκριση με τους ανθρώπους ως προς τους κυτταροτοξικούς παράγοντες. Ατροφία των όρχεων, διακοπή σπερματογένεσης και καθυστέρηση της ανάπτυξης αναφέρθηκαν σε επίμυες και ποντικούς.

Μεταλλαξιογένεση

Η ετοποσίδη είναι μεταλλαξιογόνος σε κύτταρα θηλαστικών.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες σε ζώα η ετοποσίδη συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενη εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση.

Καρκινογόνος δυνατότητα

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ετοποσίδη θα πρέπει να θεωρείται πιθανώς καρκινογόνος στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Κιτρικό οξύ, άνυδρο (E330)
Μακρογόλη 400 (E1521)
Γλυκερόλη (85 τοις εκατό) (E422)
Ύδωρ, κεκαθαρμένο

Κέλυφος καψακίου

Γλυκερόλη (85 τοις εκατό) (E422)
Ζελατίνη (E441)
Παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο νατρίου (E215)
Παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο νατρίου (E217)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για τον σωστό χειρισμό και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα κατά τον χειρισμό κυτταροστατικών προϊόντων. Λαμβάνετε πάντοτε μέτρα για πρόληψη της έκθεσης. Αυτό περιλαμβάνει τον κατάλληλο εξοπλισμό, όπως γάντια, καθώς

και το πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό μετά τον χειρισμό τέτοιων προϊόντων. Αν η ετοποσίδη έρθει σε επαφή με το δέρμα, τους βλεννογόνους ή τα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως το δέρμα με σαπούνι και νερό και ξεπλύνετε τους βλεννογόνους ή τα μάτια με νερό.

Μην ανοίγετε οποιαδήποτε <φιάλη> <συσκευασία κυψέλης> στην οποία υπάρχει ένδειξη διαρροής καψακίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{Φαξ}>

<{E-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: <{HH μήνας EEEE}>

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: <{HH μήνας EEEE}>

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<MM/EEEE>

<HH/MM/EEEE>

<{HH μήνας EEEE}>

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του [ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)].

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΣΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VERESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 50 mg καψάκια, μαλακά
VERESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 100 mg καψάκια, μαλακά

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετοποσίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 50 g ετοποσίδη
Το κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 100 g ετοποσίδη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο νατρίου και παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο νατρίου (βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό. Χειριστείτε με προσοχή.

Μην ανοίγετε οποιαδήποτε συσκευασία κυψέλης στην οποία υπάρχει ένδειξη διαρροής καψακίου.
Μην ανοίγετε οποιαδήποτε φιάλη στην οποία υπάρχει ένδειξη διαρροής καψακίου.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Ημ. Λήξης

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}
<{Τηλέφωνο}>
<{Φαξ}>
<{E-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Αρ. παρτίδας

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

< PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Ταινία κυψελών 50mg και 100mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VERESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 50 mg καψάκια, μαλακά
VERESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 100 mg καψάκια, μαλακά

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ετοποσίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Όνομα

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

BN

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό. Χειριστείτε με προσοχή.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα I) 50 mg καψάκιο, μαλακό
VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του(βλ. Παράρτημα I) 100 mg καψάκιο, μαλακό

Ετοποσίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες και ποια η χρήση τους
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες
3. Πώς να πάρετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες και ποια η χρήση τους

Το όνομα αυτού του φαρμάκου είναι VEPESID και σχετιζόμενες ονομασίες. Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg ετοποσίδης ή 100 mg ως δραστική ουσία.

Η ετοποσίδη ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται κυτταροστατικά και τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου.

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου σε ενήλικες:

- καρκίνος των όρχεων
- μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- καρκίνος του αίματος (οξεία μυελογενής λευχαιμία)
- όγκος στο λεμφικό σύστημα (λέμφωμα Hodgkin, λέμφωμα μη Hodgkin)
- καρκίνος των ωοθηκών

Ο ακριβής λόγος για τον οποίο σας έχουν συνταγογραφηθεί τα καψάκια VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες καλύτερα να συζητηθεί με τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες

Μην πάρετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ετοποσίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε λάβει πρόσφατα ζων εμβόλιο, συμπεριλαμβανομένου του εμβολίου έναντι του κίτρινου πυρετού.
- εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά ή αν δεν είστε σίγουροι αν σας αφορά, ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα είναι σε θέση να σας συμβουλέψει.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες.

- αν έχετε οποιαδήποτε **λοιμώξη**.
- αν είχατε υποβληθεί σε **ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία** πρόσφατα.
- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται **λευκοματίνη** στο αίμα σας.
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.

Η αποτελεσματική θεραπεία κατά του καρκίνου μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα ταχέως σε μεγάλους αριθμούς. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυτό μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση επιβλαβών ποσοτήτων ουσιών από αυτά τα καρκινικά κύτταρα στο αίμα. Αν συμβεί αυτό μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με το ήπαρ, τους νεφρούς, την καρδιά ή το αίμα, που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο αν δεν αντιμετωπιστεί.

Για να αποφευχθεί αυτό, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να πραγματοποιεί τακτικές εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί τα επίπεδα των ουσιών αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μείωση του επιπέδου ορισμένων κυττάρων του αίματος, η οποία μπορεί να σας προκαλέσει λοιμώξεις ή μπορεί να σημαίνει ότι το αίμα σας δεν πήζει τόσο καλά όσο θα έπρεπε, αν κοπείτε. Εξετάσεις αίματος θα πρέπει να διενεργηθούν κατά την έναρξη της θεραπείας σας καθώς και πριν από κάθε δόση που παίρνετε, για να βεβαιωθείτε ότι αυτό δεν συμβαίνει.

Αν έχετε μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να θέλει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί αυτά τα επίπεδα.

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και VEPESID ή σχετιζόμενες ονομασίες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό

- εάν παίρνετε ένα φάρμακο που ονομάζεται κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος).
- εάν παίρνετε θεραπεία με σισπλατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου).

- εάν παίρνετε φαινοτυΐνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας.
- εάν παίρνετε βαρφαρίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων).
- εάν έχετε πρόσφατα λάβει ζωντανά εμβόλια.
- εάν παίρνετε φαινυλβουταζόνη, σαλικυλικό νάτριο ή ασπιρίνη.
- εάν παίρνετε οποιαδήποτε ανθρακυκλίνη (μια ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου).
- εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα με παρόμοιο μηχανισμό δράσης με το VEPESID.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς από τον γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε VEPESID και σχετιζόμενες ονομασίες.

Τόσο άνδρες ασθενείς όσο και γυναίκες ασθενείς σε ηλικία τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., μέθοδο φραγμού ή προφυλακτικά) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με VEPESID και σχετιζόμενες ονομασίες.

Οι άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με VEPESID και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του συνιστάται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μέχρι και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Επιπλέον, οι άνδρες ενθαρρύνονται να αναζητήσουν οδηγίες σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς που εξετάζουν το ενδεχόμενο να αποκτήσουν παιδί μετά τη θεραπεία με το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες πρέπει να το συζητήσουν με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή τους.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, εάν αισθάνεστε κουρασμένοι, έχετε ναυτία, ζάλη ή λιποθυμία δεν θα πρέπει να το κάνετε έως ότου συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες περιέχουν

Το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες περιέχουν παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο νατρίου και παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο νατρίου. Αυτά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

3. Πώς να πάρετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η δόση που θα λάβετε θα είναι ειδικά για εσάς και θα υπολογιστεί από τον γιατρό. Η συνήθης δόση είναι 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας σώματος, ημερησίως για 5 ημέρες συνεχόμενες ή 200 mg/m² επιφάνειας σώματος τις ημέρες 1, 3 και 5. Η ημερήσια δόση μπορεί μερικές φορές να χωριστεί ώστε να λαμβάνεται το πρωί και το βράδυ. Αυτός ο κύκλος θεραπείας μπορεί στη συνέχεια να

επαναληφθεί, ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος, αλλά αυτό δεν θα συμβεί για τουλάχιστον 21 ημέρες μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας.

Ενίοτε χρησιμοποιείται εναλλακτική δοσολογία 50 mg/m² επιφάνειας σώματος που λαμβάνεται κάθε ημέρα για 2 έως 3 εβδομάδες. Αυτός ο κύκλος θεραπείας μπορεί στη συνέχεια να επαναληφθεί, ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος, αλλά αυτό δεν θα συμβεί για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας.

Ο γιατρός μπορεί μερικές φορές να συνταγογραφήσει διαφορετική δόση, ειδικά αν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς.

Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι νερό με άδειο στομάχι.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση VEPESID ή σχετιζόμενων ονομασιών από την κανονική

Εάν πάρετε πάρα πολλά καψάκια πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο ή ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Πάρτε το άδειο δοχείο και όλα τα υπόλοιπα καψάκια μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες

Εάν χάσετε ή ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, μην ανησυχείτε - απλά πάρτε την επόμενη δόση στην ώρα της. ΜΗΝ πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το φάρμακο και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: οίδημα της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή, ταχυκαρδία, έξαψη του δέρματος ή εξάνθημα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.

Σοβαρή ηπατική, νεφρική ή καρδιακή βλάβη από μία πάθηση που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου, η οποία προκαλείται από επιβλαβείς ποσότητες ουσιών από τα καρκινικά κύτταρα οι οποίες εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, έχει παρατηρηθεί μερικές φορές όταν το VEPESID λαμβάνεται μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες που είναι

Πολύ συχνές παρενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- | | |
|---|---|
| • διαταραχές του αίματος (για τον λόγο αυτό θα πρέπει να κάνετε εξετάσεις αίματος μεταξύ των συνεδριών θεραπείας) | • απώλεια όρεξης |
| • προσωρινή απώλεια μαλλιών | • αλλαγές στο χρώμα του δέρματος (μελάγχρωση) |
| • ναυτία και έμετος | • δυσκοιλιότητα |
| • κοιλιακό άλγος | • αίσθημα αδυναμίας (ασθένεια) |
| | • γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία) |
| | • βλάβη στο ήπαρ (ηπατοτοξικότητα) |

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (Επηρεάζουν μεταξύ 1 στα 10 και 1 στα 100 άτομα)

- οξεία λευχαιμία
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία) ή καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- ζάλη
- διάρροια
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- πληγές στα χείλη, έλκη στο στόμα ή στον λαιμό
- δερματικά προβλήματα όπως κνησμός ή εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (Επηρεάζουν μεταξύ 1 στα 100 και 1 στα 1000 άτομα)

- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα στα χέρια και τα πόδια

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (Επηρεάζουν μεταξύ 1 στα 1.000 και 1 στα 10.000 άτομα)

- γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- έξωση
- δυσκολία στην κατάποση
- αλλαγή στη γεύση
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις
- σπασμοί (κρίση)
- πυρετός
- υπνηλία ή κόπωση
- αναπνευστικά προβλήματα
- προσωρινή τύφλωση
- σοβαρές αντιδράσεις του δέρματος ή/και των βλεννογόνων που μπορεί να περιλαμβάνουν επώδυνες φλύκταινες και πυρετό, συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης αποκόλλησης του δέρματος (Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- εξάνθημα που ομοιάζει με ηλιακό έγκαυμα το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε δέρμα που έχει εκτεθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία και μπορεί να είναι σοβαρό (μετακινική δερματίτιδα)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- σύνδρομο λύσης όγκου (επιπλοκές των ουσιών που απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα που λαμβάνουν θεραπεία και εισέρχονται στο αίμα)
- λοίμωξη
- οίδημα προσώπου και γλώσσας
- υπογονιμότητα
- αιμορραγία
- δυσκολία στην αναπνοή
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- αυξημένη χολερυθρίνη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, μιλήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, [μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το VEPESID και τις σχετιζόμενες ονομασίες

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στη συσκευασία κυψέλης μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην ανοίγετε οποιαδήποτε <συσκευασία κυψέλης> <φιάλη> στην οποία υπάρχει ένδειξη διαρροής καψακίου.

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου, πρέπει να ληφθεί μέριμνα κατά τον χειρισμό των καψακίων VEPESID και των σχετιζόμενων ονομασιών. Θα πρέπει να αποφεύγετε να αγγίζετε τα καψάκια, φορώντας γάντια και να πλένετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό μετά τον χειρισμό του φαρμάκου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχουν το VEPESID και οι σχετιζόμενες ονομασίες

- Η δραστική ουσία είναι η ετοποσίδη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: κιτρικό οξύ, άνυδρο (E330), γλυκερόλη (85 τοις εκατό) (E422), μακρογόλη 400 (E1521) και ύδωρ. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει ζελατίνη (E441), γλυκερόλη (85 τοις εκατό) (E422), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), παραϋδροξυβενζοϊκό αιθύλιο νατρίου (E215), παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο του νατρίου (E217) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του VEPESID και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα καψάκια VEPESID είναι αδιαφανή ροζ καψάκια μαλακής ζελατίνης.

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Παρασκευαστής

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800

04013 Sermoneta

Latina, Ιταλία

<{Τηλέφωνο}>

<{Φαξ}>

<{E-mail}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα κράτη μέλη του ΕΟΧ με τα ακόλουθα ονόματα:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>
<{μήνας EEEE}>.**

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]