

Prilog III

Informacije o lijeku

Napomena:

Ove informacije o lijeku ishod su arbitražnog postupka na koji se odnosi ova Odluka Komisije.

Nadležna tijela država članica mogu naknadno ažurirati informacije o lijeku, gdje je prikladno u suradnji s referentnom državom članicom, u skladu s postupcima navedenim u Poglavlju 4 Glave III Direktive 2001/83/EZ.

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA,
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VEPESID i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 50 mg meke kapsule
VEPESID i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mg meke kapsule

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 50 mg etopozida
Jedna kapsula sadrži 100 mg etopozida

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula od 50 mg sadrži:

- 0,93 mg natrijevog etilparahidroksibenzoata (E215) i
- 0,47 mg natrijevog propilparahidroksibenzoata (E217).

Jedna meka kapsula od 100 mg sadrži:

- 1,22 mg natrijevog etilparahidroksibenzoata (E215) i
- 0,61 mg natrijevog propilparahidroksibenzoata (E217).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

[Ispunjava država članica]

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Recidiv ili refraktorni rak testisa

VEPESID i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutcima za liječenje recidiva ili refraktornog raka testisa u odraslih.

Rak pluća malih stanica

VEPESID i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutcima za liječenje raka pluća malih stanica u odraslih.

Hodgkinov limfom

VEPESID i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutcima za drugu liniju liječenja Hodgkinovog limfoma u odraslih.

Non-Hodgkinov limfom

VEPESID i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutcima za liječenje relapsa ili refraktornog non-Hodgkinovog limfoma u odraslih.

Akutna mijeloična leukemija

VEPESID i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutičima za liječenje relapsa ili refraktorne akutne mijeloične leukemije u odraslih.

Rak jajnika

VEPESID i pridružena imena indiciran je u kombinaciji s drugim odobrenim kemoterapeutičima za liječenje neepitelnog raka jajnika u odraslih.

VEPESID i pridružena imena indiciran je za liječenje rezistentnog na platinu/refraktornog epitelnog raka jajnika u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje kapsulama VEPESID i pridružena imena smije se započeti i provoditi samo pod nadzorom kvalificiranog liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičnih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doza kapsula VEPESID i pridružena imena temelji se na preporučenoj intravenskoj dozi, uzimajući u obzir o dozi ovisnu bioraspoloživost kapsula VEPESID i pridruženih imena. Peroralna doza od 100 mg usporediva je s intravenskom dozom od 75 mg; peroralna doza od 400 mg usporediva je s intravenskom dozom od 200 mg. Varijabilnost u izloženosti unutar pojedinog bolesnika (*tj.* između ciklusa) je veća kod peroralne primjene nego kod intravenske primjene (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Monoterapija

Uobičajena doza VEPESIDA i pridruženih imena kod peroralne primjene je 100 do 200 mg/m²/dan od 1. do 5. dana ili 200 mg/m²/dan primijenjeno 1., 3. i 5. dana svaka 3 do 4 tjedna. Dnevne doze veće od 200 mg primjenjuju se podijeljene u dvije doze.

Kombinirana terapija

Uobičajena doza VEPESIDA i pridruženih imena kod peroralne primjene je 100 do 200 mg/m²/dan od 1. do 5. dana ili 200 mg/m²/dan primijenjeno 1., 3. i 5. dana svaka 3 do 4 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima odobrenima za liječenje te bolesti.

Dozu treba modificirati kako bi se uzeli u obzir mijelosupresivni učinci drugih lijekova u kombinaciji ili učinci prethodne radioterapije ili kemoterapije (vidjeti dio 4.4), koji su mogli oštetiti rezervu koštane srži. Doze nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³ tijekom više od 5 dana. Osim toga, dozu treba prilagoditi kod pojave vrućice, infekcija ili ako je broj trombocita manji od 25 000 stanica/mm³, što nije uzrokovano bolešću. Daljnje doze treba prilagoditi u slučaju pojave toksičnosti 3. ili 4. stupnja ili ako su vrijednosti bubrežnog klirensa kreatinina manje od 50 ml/min. Kod sniženog klirensa kreatinina od 15 do 50 ml/min, preporučuje se smanjenje doze za 25%.

Alternativni raspored doziranja

Alternativni raspored doziranja kapsula VEPESID i pridruženih imena sastoji se od primjene doze od 50 mg/m²/dan tijekom 2 do 3 tjedna, s time da se ti ciklusi ponavljaju nakon jednog tjedna odmora ili nakon oporavka od mijelosupresije.

Neutropenija i trombocitopenija

Bolesnici ne smiju započinjati novi ciklus liječenja VEPESIDOM i pridruženim imenima ako je broj neutrofila manji od 1500 stanica/mm³ ili ako je broj trombocita manji od 100 000 stanica/mm³, osim ako je to uzrokovano malignom bolešću.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi od > 65 godina), osim na osnovi bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene VEPESIDA i pridruženih imena u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, treba uzeti u obzir sljedeću modifikaciju početne doze na osnovi izmjerenog klirensa kreatinina.

<u>Izmjereni klirens kreatinina</u>	<u>Doza etopozida</u>
>50 ml/min	100% doze
15-50 ml/min	75% doze

Kod bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 15 ml/min i koji su na dijalizi, vjerojatno će biti potrebno dodatno sniženje doze jer kod tih bolesnika dolazi do daljnjeg sniženja klirensa etopozida. Naknadno doziranje kod umjerenog i teškog oštećenja bubrega treba temeljiti na podnošljivosti i kliničkom učinku u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4). Budući da se etopozid i njegovi metaboliti ne mogu dijalizirati, može se primijeniti prije i nakon hemodijalize (vidjeti dio 4.9).

Način primjene

Kapsule treba uzimati na prazan želudac.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena cjepiva protiv žute groznice ili drugih živih cjepiva kontraindicirana je u imunosuprimiranih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje VEPESIDOM i pridruženim imenima smije se započeti i provoditi samo pod nadzorom kvalificiranog liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičnih lijekova. U svim slučajevima kada se za kemoterapiju razmatra primjena VEPESIDA i pridruženih imena, liječnik mora procijeniti potrebu i korist lijeka u odnosu na rizik od nuspojava. Većina tih nuspojava je reverzibilna ako se otkrije u ranoj fazi. Ako dođe do teških nuspojava, treba smanjiti dozu lijeka ili prekinuti primjenu te treba poduzeti odgovarajuće korektivne mjere u skladu s kliničkom procjenom liječnika. Ponovno uvođenje VEPESIDA i pridruženih imena treba provoditi oprezno i uz odgovarajuće razmatranje dalje potrebe za lijekom te oprez zbog moguće ponovne pojave toksičnosti.

Varijabilnost unutar pojedinog bolesnika

Raspoloživi podaci o djelotvornosti etopozida kod različitih indikacija općenito se temelje na ispitivanjima kod kojih je etopozid primjenjivan intravenski. Varijabilnost u izloženosti unutar pojedinog bolesnika (tj. između ciklusa) je veća kod peroralne primjene nego kod intravenske primjene. Koeficijent varijacije je oko 30 % nakon peroralne primjene naspram 10% nakon intravenske primjene (varijabilnost između bolesnika slična je nakon intravenske ili peroralne primjene, tj. 30 do 40%). Povećana varijabilnost u izloženosti unutar pojedinog bolesnika može uzrokovati veću varijabilnost odnosa doza-odgovor, tj. dovesti do veće varijabilnosti u osjetljivosti bolesnika na toksičnosti povezane s liječenjem iz ciklusa u ciklus i potencijalno utjecati na ukupnu djelotvornost liječenja u nekih bolesnika. Zbog toga je ključno da se pažljivo odvagnu prednosti peroralne primjene naspram nedostataka uzrokovanih većom varijabilnošću u izloženosti unutar pojedinog bolesnika nakon peroralne primjene. U slučaju kurativne namjene, treba primijeniti intravensku formulaciju (vidjeti dio 5.2).

Mijelosupresija

Najznačajnija toksičnost povezana s terapijom VEPESIDOM i pridruženim imenima je supresija koštane srži koja ograničava dozu. Zabilježena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom nakon primjene etopozida. Bolesnike koji se liječe VEPESIDOM i pridruženim imenima mora se pažljivo i često kontrolirati i tijekom i nakon liječenja zbog moguće mijelosupresije. Na početku terapije i prije svake sljedeće doze VEPESIDA i pridruženih imena treba izmjeriti sljedeće hematološke parametre: broj trombocita, hemoglobin, broj leukocita i diferencijalnu krvnu sliku. Ako je prije početka liječenja etopozidom primjenjivana radioterapija ili kemoterapija, treba omogućiti odgovarajući vremenski interval za oporavak koštane srži. VEPESID i pridružena imena ne smiju se primjenjivati bolesnicima čiji je broj neutrofila manji od 1500 stanica/mm³ ili je broj trombocita manji od 100 000 stanica/mm³, osim ako je to uzrokovano malignom bolešću. Doze koje se primjenjuju nakon početne doze treba prilagoditi ako je broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³ tijekom više od 5 dana ili je povezan s vrućicom ili infekcijom, ako broj trombocita padne na manje od 25 000 stanica/mm³ ili ako se razvije toksičnost 3. ili 4. stupnja ili ako je bubrežni klirens manji od 50 ml/min.

Može doći do teške mijelosupresije s posljedičnom infekcijom ili krvarenjem. Prije liječenja VEPESIDOM i pridruženim imenima, bakterijske infekcije treba dovesti pod kontrolu.

Sekundarna leukemija

Pojava akutne leukemije do koje može doći sa ili bez mijelodisplastičnog sindroma, opisana je kod bolesnika liječenih kemoterapijskim režimima koji sadrže etopozid. Nije poznat kumulativni rizik ni predisponirajući čimbenici povezani s razvojem sekundarne leukemije. Smatra se da ulogu mogu imati i raspored primjene i kumulativne doze etopozida, ali nije jasno definirano.

U nekim slučajevima sekundarne leukemije bolesnika koji su primali epipodofilotoksine primijećena je abnormalnost kromosoma 11q23. Ova abnormalnost također je primijećena u bolesnika kod kojih je došlo do razvoja sekundarne leukemije nakon liječenja kemoterapijskim režimima koji ne sadrže epipodofilotoksine i kod novonastale leukemije. Čini se da je druga karakteristika povezana sa sekundarnom leukemijom u bolesnika koji su primali epipodofilotoksine, kratko razdoblje latencije, s medijanom vremena do razvoja leukemije od približno 32 mjeseca.

Preosjetljivost

Liječnici moraju biti svjesni mogućnosti nastupa anafilaktičke reakcije na VEPESID i pridružena imena, čiji su znakovi zimica, vrućica, tahikardija, bronhospazam, dispneja i hipotenzija, koja može imati smrtni ishod. Liječenje je simptomatsko. Odmah treba prekinuti primjenu VEPESIDA i pridruženih imena i nakon toga primijeniti presorne lijekove, kortikosteroide, antihistaminike ili ekspanzore volumena, prema odluci liječnika.

Niska koncentracija albumina u serumu

Niska koncentracija albumina u serumu povezana je s većom izloženosti etopozidu. Zato bolesnici s niskom koncentracijom albumina u serumu mogu imati veći rizik od toksičnosti povezane s etopozidom.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnicima s umjerenim ($\text{CrCl} = 15$ do 50 ml/min) ili teškim ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) oštećenjem bubrega koji su na dijalizi, etopozid treba davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2). Treba izmjeriti hematološke parametre i prilagoditi dozu u uzastopnim ciklusima na temelju hematološke toksičnosti i kliničkog učinka kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre redovito trebaju kontrolirati funkciju jetre zbog opasnosti od nakupljanja.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (ponekad sa smrtnim ishodom) zabilježen je nakon primjene etopozida s drugim kemoterapeutima. Potreban je poman nadzor bolesnika kako bi se otkrili rani znakovi sindroma lize tumora, pogotovo u bolesnika s faktorima rizika poput masivnih tumora osjetljivih na liječenje, i insuficijencijom bubrega. Također treba razmotriti odgovarajuće preventivne mjere u bolesnika s rizikom od ove terapijske komplikacije.

Mutageni potencijal

S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je učinkovita kontracepcija i muških i ženskih bolesnika tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnicima koji nakon završetka liječenja žele imati djecu preporučuje se genetičko savjetovanje. Budući da etopozid može smanjiti plodnost muškaraca, treba razmotriti pohranu sperme u svrhu kasnijeg očinstva (vidjeti dio 4.6).

VEPESID i pridružena imena sadrže natrijev etilparahidroksibenzoat i natrijev propilparahidroksibenzoat

Kapsule VEPESIDA i pridruženih imena sadrže natrijev propilparahidroksibenzoat i natrijev etilparahidroksibenzoat koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost VEPESIDA i pridruženih imena nije sustavno ispitivana u pedijatrijskih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku etopozida

Visoka doza ciklosporina koja uzrokuje koncentracije u plazmi iznad 2000 ng/ml , primijenjena s oralnim etopozidom, dovela je do 80%-tnog povećanja izloženosti etopozidu (AUC) s 38% -tnim smanjenjem ukupnog tjelesnog klirensa etopozida u usporedbi s monoterapijom etopozidom.

Istodobna primjena cisplatina povezana je sa sniženim ukupnim tjelesnim klirensom etopozida.

Istodobno liječenje fenitoinom povezano je s povećanim klirensom etopozida i smanjenom djelotvornošću, a liječenje drugim antiepilepticima koji induciraju enzime može biti povezano s povećanjem klirensa VEPESIDA i pridruženih imena te smanjenom djelotvornošću.

Vezivanje na proteine plazme *in vitro* je 97 %. Fenilbutazon, natrijev salicilat i aspirin mogu istisnuti etopozid s proteina plazme.

Učinak etopozida na farmakokinetiku drugih lijekova

Istodobna primjena antiepileptičkih lijekova i VEPESIDA i pridruženih imena može dovesti do smanjenja kontrole napadaja zbog farmakokinetičkih interakcija između tih lijekova.

Istodobna primjena varfarina i etopozida može rezultirati povišenim međunarodnim normaliziranim omjerom (INR). Preporuča se pažljivo praćenje INR-a.

Farmakodinamičke interakcije

Postoji povećan rizik od fatalne sistemske vakcinalne bolesti uslijed primjene cjepiva protiv žute groznice. Primjena živih cjepiva je kontraindicirana u imunosuprimiranih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Može se očekivati da će prethodna ili istodobna primjena drugih lijekova sa sličnim mijelosupresivnim djelovanjem kao etopozid imati aditivne ili sinergijske učinke (vidjeti dio 4.4).

U pretkliničkim ispitivanjima zabilježena je križna rezistencija između antraciklina i etopozida.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere za izbjegavanje trudnoće tijekom terapije etopozidom. Pokazalo se da je etopozid teratogen u miševa i štakora (vidjeti dio 5.3). S obzirom na mutageni potencijal etopozida, potrebna je učinkovita kontracepcija i kod muških i kod ženskih bolesnika tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji nakon završetka liječenja žele imati djecu preporučuje se genetičko savjetovanje.

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primjeni etopozid u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Etopozid općenito može imati štetne posljedice po fetus kad se daje trudnicama. VEPESID i pridružena imena ne smije se primjenjivati u trudnoći osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje etopozidom. Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja. Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primanja ovog lijeka, treba je informirati o mogućoj opasnosti za plod.

Dojenje

Etopozid se izlučuje u majčinom mlijeku kod ljudi. Postoji mogućnost ozbiljnih nuspojava VEPESIDA i pridruženih imena kod dojenčadi. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje VEPESIDOM i pridruženim imenima, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Budući da etopozid može smanjiti plodnost kod muškaraca, potrebno je razmotriti pohranu sperme u svrhu kasnijeg očinstva.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Etopozid može uzrokovati nuspojave koje utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, poput umora, somnolencije, mučnine, povraćanja, kortikalne sljepoče, reakcije preosjetljivosti s hipotenzijom. Bolesnicima koji imaju takve nuspojave treba savjetovati da izbjegavaju vožnju i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najznačajnija toksičnost povezana s terapijom VEPESIDOM i pridruženim imenima je supresija koštane srži koja ograničava dozu. U kliničkim ispitivanjima u kojima se VEPESID i pridružena imena primjenjivao kao monoterapija, ili peroralno ili putem injekcije, najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja težine bile su leukopenija (60 do 91 %), trombocitopenija (22 do 41 %), mučnina i/ili povraćanje (31 do 43 %), te alopecija (8 do 66 %).

Tablični sažetak nuspojava

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su sljedeće nuspojave VEPESIDA i pridruženih imena. Te nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, koja se definira sljedećim kategorijama: *vrlo često* ($\geq 1/10$), *često* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *manje često* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *rijetko* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), *nepoznato* (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava (pojmovi po MedDRA-i)
<i>Infekcije i infestacije</i>	nepoznato	infekcija
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	često	akutna leukemija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	vrlo često	anemija, leukopenija, mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	rijetko	anafilaktičke reakcije
	nepoznato	angioedem, bronhospazam
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	nepoznato	sindrom lize tumora
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	omaglica
	manje često	periferna neuropatija
	rijetko	prolazna kortikalna sljepoča, neurotoksičnosti (<i>npr.</i> , somnolencija i umor), optički neuritis, napadaj**
<i>Srčani poremećaji</i>	često	aritmija, infarkt miokarda

<i>Krvožilni poremećaji</i>	često	hipertenzija
	nepoznato	krvarenje
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	rijetko	intersticijski pneumonitis, plućna fibroza
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	vrlo često	bolovi u abdomenu, anoreksija, konstipacija, mučnina i povraćanje
	često	proljev, mukozitis (uključujući stomatitis i ezofagitis)
	rijetko	disgeuzija, disfagija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	vrlo često	hepatotoksičnost
	nepoznato	povišena alanin aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	vrlo često	alopecija, pigmentacija
	često	pruritus, osip, urtikarija
	rijetko	odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. radiation recall), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	nepoznato	neplodnost
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	astenija, malaksalost
	rijetko	pireksija
*Prijavljena je mijelosupresija sa smrtnim ishodom **Napadaj je povremeno povezan s alergijskim reakcijama.		

Opis odabranih nuspojava

U sljedećim odlomcima, incidencija nuspojava prikazana kao srednji postotak, dobivena je iz ispitivanja u kojima se VEPESID i pridružena imena koristio kao monoterapija.

Hematološka toksičnost

Mijelosupresija (vidjeti dio 4.4) sa smrtnim ishodom prijavljena je nakon primjene etopozida. Mijelosupresija najčešće ograničava dozu. Potpuni oporavak koštane srži obično nastupa do 20. dana, a kumulativna toksičnost nije zabilježena. Najniže vrijednosti broja granulocita i trombocita javljaju se za 10 do 14 dana nakon primjene etopozida, ovisno o putu primjene i terapijskoj shemi. Najniže vrijednosti se ranije javljaju kod intravenske primjene u usporedbi s peroralnom primjenom. Leukopenija i teška leukopenija (manje od 1000 stanica/mm³) zabilježene su kod 60 do 91%, odnosno 3 do 17% bolesnika, za etopozid. Trombocitopenija i teška trombocitopenija (manje od 50 000

trombocita/mm³ zabilježene su kod 22 do 41%, odnosno 1 do 20% bolesnika, za etopozid. Prijave vrućice i infekcije također su bile vrlo česte u bolesnika s neutropenijom liječenih etopozidom.

Gastrointestinalna toksičnost

Glavne gastrointestinalne toksičnosti etopozida su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje obično se mogu kontrolirati terapijom antiemeticima.

Alopecija

Reverzibilna alopecija, ponekad uznapredovala to potpune ćelavosti, zabilježena je kod do 66% bolesnika liječenih etopozidom.

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima koja uključuju etopozid, prijavljene su epizode hipertenzije. Ako dođe do klinički značajne hipertenzije u bolesnika koji primaju etopozid, treba započeti odgovarajuću suportivnu terapiju.

Preosjetljivost

Anafilaktičke reakcije koje se manifestiraju zimicom, vrućicom, tahikardijom, bronhospazmom, dispnejom i hipotenzijom i mogu biti smrtonosne, mogu se pojaviti uz početnu dozu etopozida. Akutne smrtonosne reakcije povezane s bronhospazmom, prijavljene su s etopozidom. Sinkopa, edemi lica, oticanje lica, edem jezika i oticanje jezika također se mogu pojaviti s etopozidom.

Metaboličke komplikacije

Sindrom lize tumora (ponekad sa smrtnim ishodom) zabilježen je nakon primjene etopozida s drugim kemoterapeutima (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost VEPESIDA i pridruženih imena nije sustavno ispitivana u pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstveni radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ukupne doze od 2,4 g/m² do 3,5 g/m² primijenjene intravenski tijekom tri dana uzrokovale su teški mukozitis i mijelotoksičnost. U bolesnika koji su primali intravenske doze etopozida doze veće od preporučenih, prijavljene su metabolička acidoza i slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti. Slične toksičnosti mogu se očekivati s peroralnom formulacijom. Nema raspoloživog specifičnog protulijeka. Liječenje stoga treba biti simptomatsko i suportivno, a bolesnike se mora pažljivo nadzirati. Etopozid i njegovi metaboliti ne mogu se dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Citostatici, biljni alkaloidi i drugi prirodni pripravci, derivati podofilotoksina, ATK oznaka: L01CB01

Mehanizam djelovanja

Čini se da se glavni učinak etopozida odvija u kasnoj S i ranoj G₂ fazi staničnog ciklusa u stanicama sisavaca. Zabilježena su dva odgovora ovisna o dozi: U visokim koncentracijama (10 µg/ml ili više), dolazi do lize stanica koje ulaze u mitozu; u niskim koncentracijama (0,3 do 10 µg/ml), stanicama je zapriječen ulazak u profazu. Nema utjecaja na mikrotubularne strukture. Čini se da je glavni makromolekularni učinak etopozida taj što izaziva pucanja dvostruke uzvojnice DNK interakcijom s DNK topoizomerazom II ili stvaranjem slobodnih radikala. Pokazalo se da etopozid izaziva zastoje diobe pilećih fibroblasta u metafazi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bilo nakon intravenske infuzije ili peroralne primjene kapsule, vrijednosti C_{max} i AUC pokazuju značajnu varijabilnost unutar pojedinog bolesnika i među različitim bolesnicima. Oralna bioraspoloživost je varijabilna, ali je u prosjeku 76% kod oralne doze od 100 mg, a 48% kod oralne doze od 400 mg.

Distribucija

Srednji volumeni distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kreću se u rasponu od 18 do 29 litara ili 7 do 17 l/m². Etopozid slabo prodire u CSF. *In vitro*, etopozid je velikim dijelom vezan za proteine ljudske plazme (97 %).

Omjer vezanja etopozida izravno korelira s razinom albumina u serumu u bolesnika s rakom i zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.4). Nevezana frakcija etopozida značajno korelira s bilirubinom kod bolesnika s rakom.

Biotransformacija

Metabolit hidroksi kiseline [4'-dimetil- epipodofilna kiselina-9-(4,6-O-etiliden-β-D-glukopiranozid)], nastao otvaranjem laktonskog prstena, nađen je u urinu odraslih i djece. Također je prisutan u ljudskoj plazmi, vjerojatno kao trans izomer. Glukuronid i/ili sulfatni konjugati etopozida se također izlučuju u ljudskom urinu. Nadalje, O-demetilacija dimetoksifenolnog prstena događa se posredstvom CYP450 3A4 izoenzima da se stvori odgovarajući katehol. Nema dokaza o učinku prvog prolaza etopozida kroz jetru. Ne postoji korelacija između apsolutne oralne bioraspoloživosti kapsula etopozida i nerenalnog klirensa. Ne postoje dokazi za bilo koju drugu razliku u metabolizmu etopozida i izlučivanju nakon peroralne primjene kapsula u odnosu na intravensku infuziju.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene, dispozicija etopozida najbolje je opisana kao proces koji se odvija u dvije faze, s poluvijekom distribucije od oko 1,5 sata i terminalnim poluvijekom eliminacije u rasponu od 4 do 11 sati. Vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa kreću se u rasponu od 33 do 48 ml/min ili od 16 do 36 ml/min/m² te, kao i terminalni poluvijek eliminacije, ne ovise o dozi u rasponu od 100 do 600 mg/m². Nakon intravenske primjene ¹⁴C-etopozida (100 do 124 mg/m²), prosječna pronađena radioaktivnost u mokraći iznosila je 56% (45% doze se izlučilo u obliku etopozida) i pronađena radioaktivnost u stolici iznosila je 44% primijenjene doze nakon 120 sati.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa i terminalnog poluvijeka eliminacije ne ovise o dozi u rasponu od 100 do 600 mg/m². U tom rasponu doza, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi/vrijeme (AUC) i vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) povećavaju se linearno s dozom.

Oštećenje bubrega

Pokazalo se da bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega koji primaju etopozid imaju smanjeni ukupni tjelesni klirens, povećani AUC i veći volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U odraslih onkoloških bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, ukupni tjelesni klirens etopozida nije smanjen.

Starija populacija

Iako su zabilježene manje razlike farmakokinetičkih parametara kod bolesnika ≤65 godina i >65 godina, ne smatraju se klinički značajnima.

Pedijatrijska populacija

U djece se otprilike 55% doze izluči mokraćom u obliku etopozida u 24 sata. Srednji bubrežni klirens etopozida je 7 do 10 ml/min/m² ili oko 35% ukupnog tjelesnog klirensa u rasponu doze od 80 do 600 mg/m². Etopozid se, stoga, eliminira kako putem bubrega, tako i nebubrežnim procesima, tj. metabolizmom i izlučivanjem putem žuči. Nije poznato kako bolest bubrega utječe na klirens etopozida iz plazme u djece. U djece su povišene razine ALT-a povezane sa smanjenim ukupnim tjelesnim klirensom etopozida. Prethodna primjena cisplatina također može izazvati smanjeni ukupni tjelesni klirens etopozida u djece.

Obrnuti odnos između razina albumina u plazmi i bubrežnog klirensa etopozida utvrđen je kod djece.

Spol

Iako su zabilježene manje razlike farmakokinetičkih parametara među spolovima, ne smatraju se klinički značajnima.

Interakcije s drugim lijekovima

U ispitivanju učinaka drugih terapijskih sredstava na *in vitro* vezivanje ¹⁴C etopozida za proteine u ljudskom serumu, samo su fenilbutazon, natrijev salicilat i aspirin istisnuli etopozid vezan za proteine pri koncentracijama koje se općenito postižu *in vivo* (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kronična toksičnost

Kod štakora i miševa zapažena je anemija, leukopenija i trombocitopenija, dok su psi imali blago reverzibilno propadanje jetrene i bubrežne funkcije. Višekratnik doze (na osnovu doza u mg/m²) za te nalaze pri razini bez opaženog štetnog učinka u pretkliničkim ispitivanjima iznosio je ≥ približno 0,05 puta u usporedbi s najvišom kliničkom dozom. Povijesno gledano, pretkliničke vrste bile su osjetljivije na citotoksična sredstva u usporedbi s ljudima. Atrofija testisa, zastoj spermatogeneze i usporen rast prijavljeni su kod štakora i miševa.

Mutagenost

Etopozid je mutagen u stanicama sisavaca.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama etopozid je bio povezan s embriotoksičnošću i teratogenošću povezanima s dozom.

Kancerogeni potencijal

S obzirom na mehanizam djelovanja, etopozid treba smatrati potencijalno kancerogenim za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

citratna kiselina, bezvodna (E330)
makrogol 400 (E1521)
glicerol (85 postotni) (E422)
pročišćena voda

Ovojnica kapsule

glicerol (85 postotni) (E422)
želatina (E441)
natrijev etilparahidroksibenzoat (E215)
natrijev propilparahidroksibenzoat (E217)
titanijev dioksid (E171)
crveni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

[Ispunjava država članica]

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

[Ispunjava država članica]

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

[Ispunjava država članica]

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je slijediti procedure za pravilno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova.

Oprez je nužan kod svakog rukovanja citostatičkim lijekovima. Uvijek poduzmite mjere za sprječavanje izloženosti. To podrazumijeva prikladnu opremu, kao što je nošenje rukavica i pranje

ruku sapunom i vodom nakon rukovanja ovim lijekovima. U slučaju kontakta etopozida s kožom, sluznicama ili očima, odmah operite kožu sapunom i vodom i isperite sluznicu ili oči vodom.

Ne otvarati <bocu> <blister> ako su na njima vidljivi tragovi propuštanja kapsule.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]>

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

[Ispunjava država članica]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: <{DD mjesec GGGG}>

Datum zadnje obnove: <{DD mjesec GGGG}>

[Ispunjava država članica]

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

<{DD/MM/GGGG}>

<{DD mjesec GGGG}>

[Ispunjava država članica]

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici [naziv poveznice Agencije države članice].

OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI I NALJEPNICI BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

VEPESID i pridružena imena 50 mg meke kapsule
VEPESID i pridružena imena 100 mg meke kapsule

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

etopozid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 50 mg etopozida
Jedna meka kapsula sadrži 100 mg etopozida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev etilparahidroksibeznoat i natrijev propilparahidroksibenzoat (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije).

[Ispunjava država članica]

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

[Ispunjava država članica]

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično. Rukovati s oprezom.

Ne otvarati blister ako su na njemu vidljivi tragovi propuštanja kapsule.
Ne otvarati bočicu ako su na njoj vidljivi tragovi propuštanja kapsule.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

[Ispunjava država članica]

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijali potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Ispunjava država članica]

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

[Ispunjava država članica]

15. UPUTE ZA UPORABU

[Ispunjava država članica]

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

[Ispunjava država članica]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister strip 50mg i 100mg

1. NAZIV LIJEKA

VEPESID i pridružena imena 50 mg meke kapsule
VEPESID i pridružena imena 100 mg meke kapsule

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

etopozid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

Naziv

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

Citotoksično. Rukovati s oprezom.

UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

VEPESID i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 50 mg meke kapsule
VEPESID i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 100 mg meke kapsule

etopozid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj lijek propisan je samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima..
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnikom ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

[Ispunjava država članica]

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je VEPESID i pridružena imena i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VEPESID i pridružena imena
3. Kako uzimati VEPESID i pridružena imena
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VEPESID i pridružena imena
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VEPESID i pridružena imena i za što se koristi

Naziv ovog lijeka je VEPESID i pridružena imena. Jedna kapsula sadrži 50 mg ili 100 mg etopozida kao djelatnu tvar.

Etopozid spada u skupinu lijekova pod nazivom citostatici koji se koriste u liječenju raka.

VEPESID i pridružena imena koristi se u liječenju određenih vrsta raka u odraslih:

- rak testisa
- rak pluća malih stanica
- rak krvi (akutna mijeloična leukemija)
- tumor limfnog sustava (Hodgkinov limfom, non-Hodgkinov limfom)
- rak jajnika

O pravom razlogu zašto su Vam propisane kapsule VEPESID i pridružena imena, najbolje se obratiti svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VEPESID i pridružena imena

Nemojte uzimati VEPESID i pridružena imena

- ako ste alergični na etopozid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste nedavno cijepljeni živim cjepivom, uključujući i cjepivo protiv žute groznice.
- ako dojite ili planirate dobiti

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku koji će Vas savjetovati.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete VEPESID i pridružena imena

- ako imate bilo kakve **infekcije**.
- ako ste nedavno primali **radioterapiju ili kemoterapiju**.
- ako u krvi imate nisku razinu proteina pod nazivom **albumin**.
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima.

Učinkovito liječenje protiv raka može brzo uništiti veliki broj stanica raka. To vrlo rijetko može uzrokovati otpuštanje štetnih količina tvari iz tih stanica raka u krvotok. Ako dođe do toga, to može uzrokovati probleme s jetrom, bubrezima, srcem ili krvlju, i ako se ne liječi može završiti smrću.

Kako bi se to spriječilo, Vaš liječnik će trebati obavljati redovite krvne pretrage za praćenje razine tih tvari tijekom liječenja ovim lijekom.

Ovaj lijek može uzrokovati sniženje razine nekih krvnih stanica, što može dovesti do infekcija ili do toga da se Vaša krv ne zgrušava kako bi trebala ako se porežete. Krvne pretrage će se obaviti na početku liječenja i prije svake doze koju uzmete, kako bi se osiguralo da se ovo ne dogodi.

Ako imate smanjenu funkciju jetre ili bubrega, Vaš liječnik također može zatražiti da redovito obavljate krvne pretrage za praćenje tih razina.

Djeca i adolescenti

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika.

Drugi lijekovi i VEPESID i pridružena imena

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To je posebno važno

- ako uzimate lijek pod nazivom ciklosporin (lijek koji smanjuje aktivnost imunološkog sustava).
- ako se liječite cisplatinom (lijekom koji se primjenjuje u liječenju raka).
- ako uzimate fenitoin ili druge lijekove za liječenje epilepsije.
- ako uzimate varfarin (lijek koji se koristi za sprječavanje zgrušavanja krvi).
- ako ste nedavno primili bilo kakva živa cjepiva.
- ako uzimate fenilbutazon, natrijev salicilat ili aspirin.
- ako uzimate antracikline (skupinu lijekova koji se koriste u liječenju raka).
- ako uzimate bilo kakve lijekove sličnog mehanizma djelovanja kao VEPESID.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

VEPESID i pridružena imena ne smiju se koristiti tijekom trudnoće osim ako to jasno ne odredi Vaš liječnik.

Tijekom uzimanja VEPESIDA i pridruženih imena, ne smijete dojiti.

I muški i ženski bolesnici u reproduktivnoj dobi trebaju uzimati učinkovitu kontracepciju (*npr.* barijerna metoda ili kondomi) tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon kraja liječenja VEPESIDOM i pridruženim imenima.

Muškim bolesnicima liječenima VEPESIDOM i pridruženim imenima, savjetuje se da ne začnu dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon liječenja. Osim toga, muškarcima se preporučuje da se savjetuju oko pohrane sperme prije početka liječenja.

I muški i ženski bolesnici koji razmišljaju o tome da imaju dijete nakon liječenja VEPESIDOM i pridruženim imenima, o tome se trebaju savjetovati sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako se osjećate umorno, mučno Vam je, osjećate omaglicu ili ošamućenost, ne biste smjeli upravljati vozilima i strojevima prije nego o tome ne razgovarate sa svojim liječnikom.

VEPESID i pridružena imena

VEPESID i pridružena imena sadrže natrijev etilparahidroksibenzoat i natrijev propilparahidroksibenzoat. Oni mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

3. Kako uzimati VEPESID i pridružena imena

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza koju ćete primati bit će određena baš Vama, a izračunat će je liječnik. Uobičajena doza je 100 do 200 mg/m² površine tijela na dan primijenjena tijekom 5 uzastopnih dana ili 200 mg/m² površine tijela na dan primijenjena 1., 3. i 5. dana. Dnevna doza ponekad se može podijeliti za uzimanje ujutro i navečer. Ovakav ciklus liječenja tada se može ponoviti ovisno o nalazima krvnih pretraga, no to se neće dogoditi najmanje 21 dan nakon prvog ciklusa liječenja.

Ponekad se koristi alternativno doza od 50 mg/m² površine tijela koja se uzima svakodnevno tijekom 2 do 3 tjedna. Ovakav ciklus liječenja tada se može ponoviti ovisno o nalazima krvnih pretraga, no to se neće dogoditi najmanje 7 dana nakon prvog ciklusa liječenja.

Liječnik ponekad može propisati drukčiju dozu, pogotovo ako imate problema s bubrezima.

Kapsule treba uzimati na prazan želudac s čašom vode.

Ako uzmete više lijeka VEPESID i pridruženih imena

Ako uzmete previše kapsula, odmah otidite na hitnu službu najbliže bolnice ili odmah obavijestite svog liječnika. Ponesite sa sobom praznu bočicu i preostale kapsule.

Ako zaboravite uzeti VEPESID i pridružena imena

Ako propustite ili zaboravite uzeti dozu ovog lijeka, NE BRINITE - jednostavno uzmite sljedeću dozu u planirano vrijeme. NEMOJTE uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah prestanite uzimati lijek i obavijestite liječnika ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma: oticanje jezika ili grla, problemi s disanjem, ubrzano kucanje srca, crvenilo kože ili osip. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije.

Teško oštećenje **jetre, bubrega ili srca** uzrokovano stanjem pod nazivom sindrom lize tumora, nastalog pod utjecajem štetnih količina tvari iz stanica raka koje uđu u krvotok, ponekad je opaženo kada se VEPESID uzima zajedno s drugim lijekovima za liječenje raka.

Ostale nuspojave VEPESIDA i pridruženih imena;

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- poremećaji krvi (zato ćete između ciklusa liječenja obavljati krvne pretrage)
- privremeni gubitak kose
- mučnina i povraćanje
- bolovi u trbuhu
- gubitak apetita
- promjene boje kože (pigmentacije)
- zatvor
- osjećaj slabosti (astenija)
- opća slabost (malaksalost)
- oštećenje jetre (hepatotoksičnost)

Česte nuspojave (mogu se javiti kod između 1 na 10 i 1 na 100 osoba)

- akutna leukemija
- nepravilan srčani ritam (aritmija) ili srčani udar (infarkt miokarda)
- omaglica
- proljev
- visok krvni tlak
- bolne usne, ranice u ustima ili grlu
- problemi s kožom poput svrbeža ili osipa

Manje česte pojave (mogu se javiti kod između 1 na 100 i 1 na 1000 osoba)

- trnci ili utrnulost šaka i stopala

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod između 1 na 1000 i 1 na 10 000 osoba)

- vraćanje kiseline iz želuca
- navale crvenila
- otežano gutanje
- promjena okusa
- teške alergijske reakcije
- konvulzije (napadaji)
- vrućica
- pospanost ili umor
- problemi s disanjem
- privremena sljepoća
- ozbiljne reakcije na koži i/ili sluznicama koje mogu uključiti bolne mjehure i vrućicu, uključujući opsežno ljuštenje kože (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza)
- osip sličan opeklinama koji se može pojaviti na koži koja je prethodno bila izložena zračenju i može biti težak (upalna reakcija ozračenog područja)

Nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- sindrom lize tumora (komplikacije uzrokovane tvarima koje se otpuštaju iz liječenih stanica raka i ulaze u krvotok)
- infekcija
- oticanje lica i jezika
- neplodnost
- krvarenje
- otežano disanje
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- povišeni bilirubin

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VEPESID i pridružena imena

[Ispunjava država članica]

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon oznake Rok valjanosti ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne otvarati <blister> <bočicu> kada su na njima vidljivi tragovi propuštanja kapsule.

Kao i sa svim lijekovima koji se koriste za liječenje raka, nužan je oprez kod rukovanja kapsulama VEPESIDA i pridruženim imenima. Trebate izbjegavati dodirivanje kapsula nošenjem rukavica i pranjem ruku sapunom i vodom nakon rukovanja lijekom.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VEPESID i pridružena imena sadrži

- Djelatna tvar je etopozid.
- Drugi sastojci su: citratna kiselina, bezvodna (E330), glicerol (85 postotni) (E422), makrogol 400 (E1521) i voda. Kapsula sadrži želatinu (E441), glicerol (85 postotni) (E422), crveni željezov oksid (E172), natrijev etilparahidroksibenzoat (E215), natrijev propilparahidroksibenzoat (E217) i titanijev dioksid (E171).

[Ispunjava država članica]

Kako VEPESID izgleda i sadržaj pakiranja

Kapsule VEPESIDA su neprozirne, ružičaste, meke želatinske kapsule.

[Ispunjava država članica]

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

Proizvođač

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italija
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Ovaj lijek je odobren u zemljama članicama EGP-a pod sljedećim nazivima:

[Vidjeti Prilog I. - Ispunjava država članica]

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

[Ispunjava država članica]