Allegato III

Informazioni sul prodotto

Nota:

queste informazioni sul prodotto sono il risultato della procedura di deferimento correlata alla Decisione della Commissione.

Le informazioni sul prodotto sono state successivamente aggiornate dalle autorità competenti dello Stato membro, in collaborazione con lo Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, in conformità con le procedure descritte nel Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VEPESID e denominazioni associate (vedere Allegato 1) Capsula molle da 50 mg
VEPESID e denominazioni associate (vedere Allegato 1) Capsula molle da 100 mg

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 50 mg di etoposide
Ogni capsula contiene 100 mg di etoposide

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni capsula molle da 50 mg contiene:
- 0,93 mg di sodio p-idrossibenzoato di etile (E215) e
- 0,47 mg di sodio p-ossibenzoato di propile (E217).

Ogni capsula molle da 100 mg contiene:
- 1,22 mg di sodio p-idrossibenzoato di etile (E215) e
- 0,61 mg di sodio p-ossibenzoato di propile (E217).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

[Da completare a livello nazionale]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro del testicolo refrattario o ricorrente

VEPESID e denominazioni associate è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del cancro del testicolo refrattario o ricorrente negli adulti.

Carcinoma polmonare a piccole cellule

VEPESID e denominazioni associate è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule negli adulti.

Linfoma di Hodgkin

VEPESID e denominazioni associateè indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del linfoma di Hodgkin refrattario o recidivante negli adulti.

Linfoma non Hodgkin

VEPESID e denominazioni associateè indicato per la terapia delle recidive in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del linfoma non Hodgkin negli adulti.

Leucemia mieloide acuta

VEPESID e denominazioni associateè indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento della leucemia mieloide acuta refrattaria o recidivante negli adulti.

Cancro dell'ovaio

VEPESID e denominazioni associate indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del cancro dell'ovaio non epiteliale negli adulti.

VEPESID e denominazioni associateè indicato per il trattamento del cancro dell'ovaio epiteliale refrattario/resistente al platino negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le capsule di VEPESID e denominazioni associate devono essere somministrate esclusivamente sotto la supervisione e da parte di un medico qualificato ed esperto nell'uso di prodotti medicinali anti-neoplastici (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose delle capsule di VEPESID e denominazioni associatesi basa sulla dose endovenosa raccomandata prendendo in considerazione la biodisponibilità dose-dipendente delle capsule di VEPESID, e nomi associati. Una dose orale da 100 mg sarebbe paragonabile a una dose endovenosa da 75 mg; una dose orale da 400 mg sarebbe paragonabile a una dose endovenosa da 200 mg. La variabilità intra-soggetto nell'esposizione (*i.e.* tra i cicli) è maggiore con la somministrazione orale rispetto a quella endovenosa (vedere sezioni 4.4 e 5.2).

Monoterapia

La dose abituale di VEPESID e denominazioni associate somministrata per via orale varia da 100 a 200 mg/m^2/die dal giorno 1 al giorno 5 oppure 200 mg/m^2/die da somministrare nei giorni 1, 3 e 5 ogni 3 o 4 settimane. Le dosi giornaliere superiori a 200 mg devono essere divise e somministrate due volte al giorno.

Terapia di combinazione

La dose abituale di VEPESID e denominazioni associate somministrata per via orale varia da 100 a 200 mg/m^2/die dal giorno 1 al giorno 5 oppure 200 mg/m^2/die da somministrare nei giorni 1, 3 e 5 ogni 3 o 4 settimane, in combinazione con altri farmaci approvati per l'uso nella malattia da trattare.

La dose deve essere modificata per tenere conto degli effetti mielosoppressivi di altri medicinali presenti nella combinazione oppure degli effetti delle radio o chemioterapia precedente (vedere paragrafo 4.4), che possono aver compromesso la riserva midollare. Se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/mm^3 per più di 5 giorni, le dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate. Inoltre, la dose deve essere aggiustata in caso di febbre, infezione o conta delle piastrine inferiore a 25.000 cellule/mm^3, non correlate alla malattia. Le dosi di follow-up devono essere aggiustate qualora si verifichino tossicità di grado 3 o 4 oppure se la clearance renale della creatinina è inferiore a 50 ml/min. In presenza di una clearance della creatinina di 15- 50 ml/min, si raccomanda una riduzione della dose del 25%.

Schema posologico alternativo

Uno schema posologico alternativo per le capsule di VEPESID e denominazioni associateè di 50 mg/m^2/die per 2 o 3 settimane, con cicli ripetuti dopo un periodo di pausa di una settimana oppure al recupero dalla mielosoppressione.

Neutropenia e trombocitopenia

I pazienti non devono iniziare un nuovo ciclo di trattamento con VEPESID e denominazioni associatese la conta dei neutrofili è inferiore a 1.500 cellule/mm^3 oppure se la conta piastrinica è inferiore a 100.000 cellule/mm^3, a meno che queste non siano dovute alla malattia maligna.

Popolazione Anziani

Nei pazienti anziani (età > 65 anni), non è necessario alcun aggiustamento della dose, se non in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VEPESID e denominazioni associate nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Insufficienza renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, occorre considerare la seguente modifica della dose iniziale in base alla clearance della creatinina misurata.

Clearance della creatinina misurata	**Dose di etoposide**
>50 ml/min	100% della dose
15-50 ml/min	75% della dose

Nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min e in dialisi, è probabile che sia richiesta un'ulteriore riduzione della dose in quanto la clearance dell'etoposide in questa popolazione è ulteriormente ridotta. Il dosaggio successivo nei pazienti con compromissione renale moderata e severa deve basarsi sulla tolleranza del paziente e sull'effetto clinico (vedere paragrafo 4.4). Poiché l'etoposide e i suoi metaboliti non sono dializzabili, esso può essere somministrato pre e post-dialisi (vedere paragrafo 4.9).

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte a stomaco vuoto.

4.3 Contraindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Nei pazienti immunosoppressi, l'uso concomitante del vaccino per la febbre gialla o di altri vaccini vivi è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

VEPESID e denominazioni associatepuò essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione e da parte di un medico qualificato ed esperto nell'uso di medicinali anti-neoplastici. In tutti i casi in cui l'uso di VEPESID e denominazioni associateviene preso in considerazione per la chemioterapia, il medico deve valutare la necessità e l'utilità del medicinale rispetto al rischio di reazioni avverse. La

maggior parte di tali reazioni avverse è reversibile, se diagnosticata in fase precoce. Se si verificano reazioni gravi, l'assunzione del medicinale deve essere ridotta oppure interrotta e devono essere prese misure correttive idonee in base al giudizio clinico del medico. La del decisione di riprendere la terapia con VEPESID e denominazioni associate deve essere valutata con cautela, tenendo debitamente in considerazione l'ulteriore necessità del medicinale, nonché prestando grande attenzione alla possibile recidiva della tossicità.

Variabilità intra-soggetto

I dati disponibili sull'efficacia di etoposide nelle diverse indicazioni si basano generalmente su studi nei quali questo agente è stato usato per via endovenosa. La variabilità intra-soggetto in termini di esposizione (*i.e.* tra i cicli) è maggiore con la somministrazione orale rispetto a quella endovenosa. Il coefficiente di variazione si aggira intorno al 30% dopo la somministrazione orale rispetto al 10% dopo quella endovenosa (la variabilità tra soggetti è simile dopo la somministrazione endovenosa od orale, *i.e.* 30-40%). La maggiore variabilità intra-soggetto in termini di esposizione può portare a una variabilità superiore nella relazione tra dose e risposta *ossia*, portare a una maggiore variabilità nella sensibilità dei pazienti a sviluppare tossicità correlate al trattamento da un ciclo a un altro, e compromettere potenzialmente l'efficacia complessiva del trattamento in alcuni pazienti. Per questo motivo, è fondamentale valutare con attenzione i vantaggi della somministrazione per via orale rispetto agli svantaggi di una maggiore variabilità intra-soggetto in termini di esposizione dopo la somministrazione orale. In caso di intento curativo, occorre utilizzare la formulazione endovenosa (vedere paragrafo 5.2).

Mielosoppressione

La soppressione del midollo osseo dose-limitante rappresenta la tossicità più significativa associata alla terapia a base di VEPESID, e nomi associati. In seguito alla somministrazione di etoposide, è stata riportata mielosoppressione fatale. Nei pazienti trattati con VEPESID e denominazioni associatela mielosoppressione deve essere tenuta sotto controllo in modo attento e frequente, sia durante che dopo la terapia. I seguenti parametri ematologici devono essere misurati all'inizio della terapia e prima di ogni dose successiva di VEPESID, e nomi associati: conta piastrinica, emoglobina, conta totale e differenziale dei leucociti. Se prima di iniziare il trattamento con etoposide è stata somministrata radioterapia o chemioterapia, occorre prevedere un intervallo adeguato di tempo per permettere al midollo di recuperare. VEPESID e denominazioni associatenon deve essere somministrato a pazienti con conta dei neutrofili inferiore a 1.500 cellule/mm^3 oppure conta piastrinica inferiore a 100.000 cellule/mm^3, a meno che queste non siano dovute a malattia maligna. Le dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/mm^3 per più di 5 giorni o è associata a febbre o infezione, se la conta piastrinica è inferiore a 25.000 cellule/mm^3, se si sviluppa una qualsiasi tossicità di grado 3 o 4 oppure se la clearance renale è inferiore a 50 ml/min.

Può verificarsi una mielosoppressione grave con conseguente infezione o emorragia. Le infezioni batteriche devono essere tenute sotto controllo prima del trattamento con VEPESID, e nomi associati.

Leucemia secondaria

Lo sviluppo di leucemia acuta, che può manifestarsi con o senza sindrome mielodisplastica, è stato descritto in pazienti che sono stati trattati con regimi chemioterapici contenenti etoposide. Non sono noti né il rischio cumulativo, né i fattori predisponenti correlati allo sviluppo di leucemia secondaria. I ruoli degli schemi posologici e delle dosi cumulative dell'etoposide sono stati suggeriti, ma non sono stati definiti chiaramente.

In alcuni casi di leucemia secondaria, in pazienti trattati con epipodofillotossine, è stata osservata un'anomalia cromosomica 11q23. Tale anomalia è stata osservata anche nei pazienti che hanno sviluppato leucemia secondaria dopo essere stati trattati con regimi chemioterapici non contenenti

epipodofillotossine e nella leucemia primaria. Un'altra caratteristica che è stata associata alla leucemia secondaria nei pazienti trattati con epipodofillotossine sembra essere il breve periodo di latenza, con un tempo medio per lo sviluppo della leucemia di circa 32 mesi.

Ipersensibilità

I medici devono essere a conoscenza della possibile comparsa di una reazione anafilattica associata a VEPESID e denominazioni associate, caratterizzata da brividi, piressia, tachicardia, broncospasmo, dispnea e ipotensione, con potenziale esito fatale. Il trattamento è sintomatico. La terapia a base di VEPESID e denominazioni associatedeve essere interrotta immediatamente e seguita dalla somministrazione di agenti pressori, corticosteroidi, antistaminici o espansori del volume plasmatico, a discrezione del medico.

Livelli bassi di albumina nel siero

L'esposizione a etoposide è associata a livelli bassi di albumina nel siero. Pertanto, i pazienti che presentano livelli bassi di albumina nel siero sono esposti a un rischio aumentato di tossicità associate a etoposide.

Funzionalità renale compromessa

Nei pazienti affetti da insufficienza renale moderata (CrCl =15 - 50 ml/min) o severa (CrCl <15ml/min) sottoposti a emodialisi, l'etoposide deve essere somministrato a un dosaggio ridotto (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti affetti da insufficienza renale moderata e severa, occorre misurare i parametri ematologici e, nei cicli successivi, prendere in considerazione aggiustamenti della dose in base alla tossicità ematologica e all'effetto clinico.

Funzionalità epatica compromessa

I pazienti affetti da insufficienza epatica devono essere monitorati regolarmente a causa del rischio di accumulo.

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale (a volte fatale) è stata riportata in seguito all'uso di etoposide in associazione con altri medicinali chemioterapici. Per poter rilevare i segnali precoci della sindrome da lisi tumorale, in particolare nei pazienti con fattori di rischio come tumori bulky sensibili al trattamento e insufficienza renale, occorre monitorare da vicino i pazienti. Nei pazienti a rischio di questa complicanza della terapia, occorre considerare delle misure preventive appropriate.

Potenziale mutageno

Dato il potenziale mutageno dell'etoposide, durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine dello stesso, i pazienti di entrambi i sessi devono adottare un metodo di contraccezione efficace. Si raccomanda una consulenza genetica per i pazienti che al termine del trattamento desiderano avere dei figli. Poiché l'etoposide può ridurre la fertilità maschile, può essere consigliabile la conservazione dello sperma a scopo di paternità futura (vedere paragrafo 4.6).

VEPESID e denominazioni associate contiene sodio p-idrossibenzoato di etile e sodio p-idrossibenzoato di propile

Le capsule di VEPESID e denominazioni associate contengono sodio p-ossibenzoato di propile e sodio p-ossibenzoato di etile che possono causare reazioni allergiche (potenzialmente ritardate).

<u>Popolazione pediatrica</u>

La sicurezza e l'efficacia di VEPESID e denominazioni associate nella popolazione pediatrica non sono state studiate sistematicamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di etoposide

Dosi elevate di ciclosporina, con conseguenti concentrazioni nel plasma superiori a 2.000 ng/ml, somministrate insieme a etoposide orale, hanno portato a un aumento dell'80% dell'esposizione di etoposide (AUC) con una riduzione del 38% della clearance corporea totale di etoposide rispetto a etoposide in monoterapia.

La terapia concomitante a base di cisplatino è associata a una riduzione della clearance corporea totale di etoposide.

La terapia concomitante a base di fenitoina è associata a un aumento della clearance di etoposide e una riduzione dell'efficacia, e altre terapie antiepilettiche con effetto di induzione enzimatica possono essere associate a un aumento della clearance di VEPESID e denominazioni associate, e a una riduzione dell'efficacia.

Il legame con le proteine plasmatiche in vitro è del 97%. Il fenilbutazone, il salicilato di sodio e l'acido acetilsalicilico possono spiazzare l'etoposide dal legame con le proteine plasmatiche.

Effetto di etoposide sulla farmacocinetica di altri medicinali

La co-somministrazione di medicinalii antiepilettici e VEPESID e denominazioni associate può causare una riduzione del controllo delle crisi convulsive per via delle interazioni farmacocinetiche tra i medicinali.

La co-somministrazione di warfarin ed etoposide può causare un aumento del rapporto internazionale normalizzato (International normalized ratio, INR). Si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR.

Interazioni farmacodinamiche

Esiste un maggior rischio di malattia sistemica fatale da vaccinazione in seguito alla somministrazione del vaccino contro la febbre gialla. I vaccini vivi sono controindicati nei pazienti immunosoppressi (vedere paragrafo 4.3).

L'uso precedente o concomitante di altri medicinali con azione mielosoppressiva simile all'etoposide può causare effetti aggiuntivi o sinergici (vedere paragrafo 4.4).

È stata segnalata resistenza crociata tra antracicline ed etoposide negli studi pre-clinici.

<u>Popolazione pediatrica</u>

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<u>Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile</u>

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive adeguate per evitare di iniziare una gravidanza durante la terapia a base di etoposide. L'etoposide è risultato teratogeno su topi e ratti (vedere paragrafo 5.3). Dato il potenziale mutageno dell'etoposide, durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine dello stesso, i pazienti di entrambi i sessi devono adottare un metodo di

contraccezione efficace (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda una consulenza genetica per i pazienti che al termine del trattamento desiderano avere dei figli.

Gravidanza

I dati sull'uso di etoposide nelle donne in gravidanza non sono disponibili o sono molto limitati. Gli studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In generale, l'etoposide può provocare danni al feto se viene somministrato a donne in gravidanza. VEPESID e denominazioni associatenon deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con l'etoposide. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare il concepimento di un figlio. Le donne in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 6 mesi successivi alla fine dello stesso. In caso di utilizzo di questo medicinale durante la gravidanza o di concepimento di un figlio durante il trattamento con questo medicinale, la paziente deve essere informata del potenziale pericolo per il feto.

Allattamento

L'etoposide viene escreto nel latte materno. I neonati allattati da donne che hanno assunto VEPESID, o nomi associati, corrono il rischio di sviluppare reazioni avverse gravi. Occorre quindi decidere se interrompere l'allattamento al seno o l'assunzione di VEPESID e denominazioni associatetenendo in considerazione i vantaggi di tale allattamento per il bambino e i vantaggi della terapia per la madre (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Poiché l'etoposide può ridurre la fertilità maschile, può essere consigliabile la conservazione dello sperma a scopo di paternità futura.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di etoposide sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'etoposide può causare reazioni avverse che influenzano la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari, come affaticamento, sonnolenza, nausea, vomito, cecità corticale e reazioni da ipersensibilità con ipotensione. Se i pazienti dovessero manifestare queste reazioni avverse, devono evitare di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La soppressione del midollo osseo dose-limitante rappresenta la tossicità più significativa associata alla terapia a base di VEPESID, e nomi associati. Negli studi clinici in cui VEPESID e denominazioni associateè stato somministrato come agente singolo, sia per via orale che tramite iniezione, le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado di gravità sono state leucopenia (dal 60 al 91%), trombocitopenia (dal 22 al 41%), nausea e/o vomito (dal 31 al 43%) e alopecia (dall'8 al 66%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate dall'esperienza post-marketing e dagli studi clinici condotti su VEPESID, e nomi associati. Queste reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, che viene viene definita dalle seguenti categorie: *molto comune* (≥1/10), *comune* (≥1/100, <1/10), *non comune* (≥1/1, 000, <1/100), *raro* (≥1/10, 000, <1/1,000), *non nota* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa (termini MedDRA)**
Infezioni ed infestazioni	non nota	infezione
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	comune	leucemia acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico	molto comune	anemia, leucopenia, mielosoppressione*, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	raro	reazioni anafilattiche
	non nota	angioedema, broncospasmo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	non nota	sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	comune	capogiro
	non comune	neuropatia periferica
	raro	cecità corticale transitoria, neurotossicità (*ad es.*, sonnolenza e affaticamento), neurite ottica, crisi convulsive**
Patologie cardiache	comune	aritmia, infarto miocardico
Patologie vascolari	comune	ipertensione
	non nota	emorragia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	raro	polmonite interstiziale, fibrosi polmonare
Patologie gastrointestinali	molto comune	dolore addominale, anoressia, stipsi, nausea e vomito
	comune	diarrea, mucosite (inclusa stomatite ed esofagite)
	raro	disgeusia, disfagia
Patologie epatobiliari	molto comune	epatotossicità
	non nota	aumento di alanina aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	alopecia, disturbo della pigmentazione
	comune	prurito, eruzione cutanea, orticaria
	raro	dermatite da recall di radiazioni, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica

		tossica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	non nota	infertilità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	astenia, malessere
	raro	piressia
*Sono stati riportati casi di mielosoppressione con esito fatale. **La crisi convulsiva è occasionalmente associata a reazioni allergiche.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nei paragrafi successivi, l'incidenza degli eventi avversi, indicata come percentuale media, è derivata dagli studi nei quali VEPESID e denominazioni associateè stato utilizzato come agente singolo.

Tossicità ematologica

Sono stati riportati casi di mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4) con esito fatale dopo la somministrazione di etoposide. Nella maggior parte dei casi, la mielosoppressione è limitante la dose. Il recupero del midollo osseo è solitamente completo entro il giorno 20 e non è stata segnalata alcuna tossicità cumulativa. I nadir dei granulociti e delle piastrine tendono a manifestarsi 10-14 giorni dopo la somministrazione di etoposide, a seconda della via di somministrazione e dello schema di trattamento. I nadir tendono a verificarsi prima con la somministrazione endovenosa rispetto alla somministrazione orale. Leucopenia e leucopenia severa (meno di 1.000 cellule/mm^3) sono state osservate nel 60-91% e nel 3-17%, rispettivamente, dei pazienti trattati con etoposide. Trombocitopenia e trombocitopenia severa (meno di 50.000 piastrine/mm^3) sono state osservate nel 22-41% e nell'1-20%, rispettivamente, dei pazienti trattati con etoposide. Casi di febbre e infezioni sono stati molto comuni nei pazienti con neutropenia trattati con etoposide.

Tossicità gastrointestinale

Nausea e vomito sono le principali tossicità a livello gastrointestinale di etoposide. Generalmente, possono essere controllati con la terapia antiemetica.

Alopecia

Alopecia reversibile, a volte progredita in calvizie completa, è stata osservata fino al 66% nei pazienti trattati con etoposide.

Ipertensione

Negli studi clinici con etoposide, sono stati riportati episodi di ipertensione. In caso di ipertensione clinicamente significativa nei pazienti trattati con etoposide, occorre iniziare una terapia di supporto adeguata.

Ipersensibilità
Alla somministrazione della dose iniziale di etoposide, possono verificarsi reazioni di tipo anafilattico in forma di brividi, febbre, tachicardia, broncospasmo, dispnea e ipotensione con esiti potenzialmente fatali. Con etoposide sono state riportate anche reazioni acute fatali associate a broncospasmo. Sincope, edema facciale, gonfiore del viso, edema della lingua, gonfiore della lingua possono verificarsi in associazione con etoposide.

Complicanze metaboliche

La sindrome da lisi tumorale (a volte fatale) è stata riportata in seguito all'uso di etoposide in associazione con altri medicinali chemioterapici (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VEPESID e denominazioni associate nella popolazione pediatrica non sono state studiate sistematicamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi totali di 2,4 g/m^2 - 3,5 g/m^2 somministrate per via endovenosa nell'arco di tre giorni hanno causato mielotossicità e mucosite grave. Acidosi metabolica e grave tossicità epatica sono state riferite a seguito della somministrazione di dosi di etoposide più elevate rispetto a quelle raccomandate. Si prevedono tossicità simili con la formulazione orale. Non è disponibile un antidoto specifico. Pertanto, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto, e i pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio. L'etoposide e i suoi metaboliti non sono dializzabili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: citostatici, alcaloidi vegetali e altri prodotti naturali, derivati della podofillotossina, codice ATC: L01CB01

Meccanismo d'azione

L'effetto principale dell'etoposide sembra manifestarsi durante la fase S tardiva e la fase G2 iniziale del ciclo cellulare nelle cellule di mammifero. Si osservano due effetti dose dipendenti: a concentrazioni elevate (pari o superiori a 10 mcg/ml) si nota una lisi delle cellule che iniziano la mitosi; a basse concentrazioni (0,3-10 mcg/ml) è inibita la profase cellulare. L'assemblaggio dei microtubuli non viene influenzato. L'effetto macromolecolare predominante dell'etoposide sembra essere la rottura del doppio filamento a causa dell'interazione con la DNA topoisomerasi di tipo II o della formazione di radicali liberi. L'etoposide ha dimostrato di provocare un arresto a livello della metafase nei fibroblasti dei pulcini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di un'infusione endovenosa o di capsule orali, i valori C_{max} e AUC presentano una marcata variabilità fra soggetti e nell'ambito del medesimo soggetto. La biodisponibilità orale è variabile, ma in media è del 76% con la dose orale da 100 mg e del 48% con la dose orale da 400 mg.

Distribuzione

I volumi medi di distribuzione allo stato stazionario sono compresi tra 18 e 29 litri oppure tra 7 e 17 L/m^2. L'etoposide dimostra una penetrazione ridotta nel liquido cerebrospinale (CSF). *In vitro*, l'etoposide ha un legame elevato (97%) con le proteine plasmatiche umane.

Il tasso di legame dell'etoposide è direttamente correlato con l'albumina serica nei pazienti oncologici e nei volontari sani (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti oncologici, la frazione libera di etoposide è correlata significativamente alla bilirubina.

Biotrasformazione

Il metabolita idrossiacido [4' dimetil-acido epipodofillico-9-(4,6-0-etilidene-beta-D-glucopiranoside)], formato dall'apertura dell'anello del lattone, è stato rilevato nelle urine di pazienti adulti e bambini. Inoltre, è presente anche nel plasma umano, presumibilmente come isomero trans. I coniugati solfati e/o glucuronidi dell'etoposide sono anch'essi escreti nelle urine umane. Inoltre, l'O-demetilazione dell'anello dimetossifenolo si verifica attraverso il percorso dell'isoenzima CYP450 3A4 per produrre il catecolo corrispondente. Non ci sono prove di un effetto di primo passaggio epatico per l'etoposide. Non esiste alcuna correlazione tra la biodisponibilità orale assoluta delle capsule di etoposite e la clearance non renale. Non esistono differenze in termini di metabolismo ed escrezione dell'etoposide dopo la somministrazione delle capsule per via orale rispetto all'infusione endovenosa.

Eliminazione

Somministrato per via endovenosa, l'eliminazione dell'etoposide è un processo bifasico con un'emivita di distribuzione di circa 1,5 ore e un'emivita di eliminazione terminale compresa tra 4 e 11 ore. I valori di clearance corporea totale sono compresi tra 33 e 48 ml/min o 16 - 36 $ml/min/m^2$ e, così come l'emivita di eliminazione terminale, sono indipendenti dalla dose su un range di 100 - 600 mg/m^2. Dopo la somministrazione endovenosa di ^{14}C di etoposide (100 - 124 mg/m^2), il recupero medio della radioattività nelle urine era pari al 56% (il 45% della dose veniva escreta come etoposide) e il recupero fecale della radioattività era pari al 44% della dose somministrata dopo 120 ore.

Linearità/Non linearità

I valori di clearance corporea totale e l'emivita di eliminazione terminale sono indipendenti dalla dose in un range di dosi compreso tra 100 e 600 mg/m^2. Nello stesso range di dosi, le aree al di sotto delle curve di concentrazione plasmatica - tempo (AUC) e i valori di concentrazione plasmatica massima (C_{max}) aumentano linearmente con l'aumentare della dose.

Insufficienza renale

I pazienti con funzionalità renale compromessa che assumono etoposide hanno dimostrato una riduzione della clearance corporea totale, un aumento di AUC e un aumento del volume di distribuzione allo stato stazionario (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti oncologici adulti con insufficienza epatica, la clearance corporea totale di etoposide non è ridotta.

Popolazione anziana

Sebbene siano state osservate differenze lievi nei parametri di farmacocinetica tra i pazienti ≤65 anni e > 65 anni di età, queste non vengono considerate clinicamente significative.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, circa il 55% della dose viene escreta nelle urine come etoposide nell'arco di 24 ore. La clearance renale media di etoposide è di 7 - 10 ml/min/m^2 o circa il 35% della clearance corporea totale in un range di dosi compreso tra 80 e 600 mg/m^2. Pertanto, l'etoposide viene eliminato sia per via renale che non renale, ossia metabolismo ed escrezione biliare. L'effetto della patologia renale sulla clearance nel plasma di etoposite non è noto nei bambini. Nei bambini, livelli elevati di alanina aminotransferasi (ALT) sono associati a una ridotta clearance totale del medicinale. Nei bambini, un precedente trattamento con cisplatino può causare una riduzione della clearance totale di etoposide.

Nei bambini, è stata evidenziata una relazione inversa fra i livelli di albumina del plasma e la clearance renale di etoposide.

Genere

Sebbene siano state osservate differenze lievi nei parametri di farmacocinetica tra i generi, queste non vengono considerate clinicamente significative.

Interazioni con altri medicinali

In uno studio sugli effetti di altri agenti terapeutici sul legame in vitro di ^{14}C etoposide con le proteine umane nel siero, solo il fenilbutazone, il salicilato di sodio e l'acido acetilsalicilico hanno spiazzato l'etoposide legato alle proteine in concentrazioni solitamente raggiunte in vivo (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Anemia, leucopenia e trombocitopenia sono state osservate nei topi e nei ratti, mentre i cani hanno subito un deterioramento reversibile della funzionalità epatica e renale. La dose multipla (basata su dosi da mg/m^2) per questi risultati a livello senza effetto nocivo osservato negli studi pre-clinici era pari o superiore di circa 0,05 volte rispetto alla dose clinica più alta. Storicamente, le specie pre-cliniche sono più sensibili agli agenti citotossici rispetto agli esseri umani. L'atrofia testicolare, l'arresto della spermatogenesi e il ritardo di crescita sono stati riscontrati nei topi e nei ratti.

Mutagenicità

L'etoposide ha un effetto mutageno sulle cellule dell'uomo.

Tossicità riproduttiva

Negli studi condotti sugli animali, etoposide era associato a embriotossicità e teratogenicità correlate alla dose.

Potenziale carcinogeno

Per il suo meccanismo d'azione, etoposide deve essere considerato potenzialmente carcinogeno negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Acido citrico anidro (E330)
Macrogol 400 (E1521)
Glicerolo (85%) (E422)

Acqua purificata

Involucro delle capsule

Glicerolo (85%) (E422)
Gelatina (E441)
Sodio p-idrossibenzoato di etile (E215)
Sodio p-ossibenzoato di propile (E217)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

[Da completare a livello nazionale]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Da completare a livello nazionale]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[Da completare a livello nazionale]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Seguire le procedure vigenti per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali oncologici.

Prestare attenzione quando si maneggiano prodotti citostatici. Adottare sempre le misure necessarie per evitare l'esposizione. Queste comprendono l'uso di attrezzature adeguate, come i guanti e il lavaggio delle mani con acqua e sapone dopo l'uso di tali prodotti. In caso di contatto tra etoposide e la pelle, le mucose o gli occhi, lavare immediatamente la pelle con acqua e sapone e sciacquare le mucose o gli occhi con acqua.

Non aprire alcun flacone o blister che presenti una perdita di capsule.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato 1 - da completare a livello nazionale]

{Nome e indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare a livello nazionale]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>
Data del rinnovo più recente: <{GG mese AAAA}>;

[Da completare a livello nazionale]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>
<{GG/MM/AAAA}>
<{GG mese AAAA}>

[Da completare a livello nazionale]

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito internet di [collegamento all'agenzia di ricerca di mercato].

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE SECONDARIA E SULLA CONFEZIONE PRIMARIA

TESTO DELL'ETICHETTA SUL FLACONE E SUL CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VEPESID e denominazioni associate Capsule molli da 50 mg
VEPESID e denominazioni associate Capsule molli da 100 mg

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

Etoposide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula molle contiene 50 mg di etoposide
Ciascuna capsula molle contiene 100 mg di etoposide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio p-idrossibenzoato di etile e sodio p-ossibenzoato di propile (vedere foglietto illustrativo per maggiori informazioni).

[Da completare a livello nazionale]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Da completare a livello nazionale]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico. Maneggiare con cautela.

Non aprire alcun blister che presenti una perdita di capsule.
Non aprire alcun flacone che presenti una perdita di capsule.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Da completare a livello nazionale]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

{Nome e indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare a livello nazionale]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Da completare a livello nazionale]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Da completare a livello nazionale]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completare a livello nazionale]

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister strip da 50 mg e 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VEPESID e denominazioni associate Capsule molli da 50 mg
VEPESID e denominazioni associate Capsule molli da 100 mg

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

Etoposide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

LOTTO

5. ALTRO

Citotossico. Maneggiare con cautela.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

VEPESID e denominazioni associate (vedere Allegato 1) capsula molle da 50 mg
VEPESID e denominazioni associate (vedere Allegato 1) capsula molle da 100 mg

Etoposide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

[Da completare a livello nazionale]

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è VEPESID e denominazioni associate e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere VEPESID, e nomi associati
3. Come prendere VEPESID, e nomi associati
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VEPESID, e nomi associati
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è VEPESID e denominazioni associatee a cosa serve

Il nome di questo medicinale è VEPESID e nomi associati. Ogni capsula contiene 50 mg o 100 mg di etoposide come principio attivo.

L'etoposide appartiene a un gruppo di medicinali chiamati citostatici che vengono usati nel trattamento dei tumori.

VEPESID e denominazioni associateviene utilizzato nel trattamento di alcuni tipi di tumori nei pazienti adulti:

- cancro del testicolo
- carcinoma polmonare a piccole cellule
- tumore del sangue (leucemia mieloide acuta)
- tumori del sistema linfatico (linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin)
- cancro dell'ovaio

Il motivo per cui Le sono state prescritte le capsule di VEPESID e denominazioni associateva discusso con il Suo medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere VEPESID, e denominazioni associate

Non prenda VEPESID e denominazioni associate

- se è allergico a etoposide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se le è stato da poco somministrato un vaccino vivo, incluso quello per la febbre gialla;
- se sta allattando o ha in programma di allattare.

Se uno dei casi qui sopra La riguardano, o se non ne è sicuro, si rivolga al Suo medico che saprà consigliarla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere VEPESID e nomi associati

- se ha delle **infezioni in corso**;
- se si è sottoposto di recente a **radioterapia o chemioterapia**;
- se ha livelli bassi nel sangue di una proteina chiamata **albumina**;
- se ha problemi al fegato o ai reni.

Un trattamento oncologico efficace può distruggere le cellule tumorali rapidamente e in grande quantità. Molto raramente, questo può far sì che vengano rilasciate nel sangue quantità dannose di sostanze derivanti da queste cellule tumorali. In tal caso, possono manifestarsi problemi al fegato, ai reni, al cuore o al sangue, che possono essere fatali se non vengono trattati.

Per evitare ciò, il medico dovrà sottoporla a esami del sangue regolari per monitorare il livello di queste sostanze durante il trattamento con questo medicinale.

Questo medicinale può causare una riduzione del livello di alcune cellule sanguigne, che potrebbe portare a infezioni, oppure far sì che il sangue non coaguli come dovrebbe, qualora si tagli. Per essere sicuri che ciò non avvenga, verrà sottoposto a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento e prima dell'assunzione di ogni dose.

Se è affetto da funzionalità epatica o renale ridotta, il medico potrebbe decidere di sottoporla a esami del sangue regolari per monitorare tali funzionalità.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia dell'etoposide nei pazienti pediatrici non sono state stabilite.

Altri medicinali e VEPESID e denominazioni associate

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha assunto di recente o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è particolarmente importante

- se sta assumendo un medicinale chiamato ciclosporina (un medicinale utilizzato per ridurre l'attività del sistema immunitario);
- se si sta sottoponendo a una terapia a base di cisplatino (un medicinale utilizzato per trattare i tumori);
- se sta assumendo fenitoina o altri medicinali per l'epilessia;
- se sta assumendo warfarin (un medicinale utilizzato per prevenire la formazione di coaguli nel sangue);
- se le sono stati somministrati di recente dei vaccini vivi;
- se sta assumendo fenilbutazone, salicilato di sodio o acido acetilsalicilico;
- se sta assumendo delle antracicline (una categoria di medicinali antitumorali);
- se sta assumendo qualsiasi medicinale con un meccanismo d'azione simile a quello di VEPESID.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

VEPESID e denominazioni associate non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non chiaramente indicato dal medico.

Durante l'assunzione di VEPESID e denominazioni associate non è consentito allattare al seno.

I pazienti di sesso maschile e femminile in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo efficace (*ad es*., metodo a barriera o preservativo) durante e per almeno 6 dopo la fine del trattamento con VEPESID e nomi associati.

Ai pazienti di sesso maschile in trattamento con VEPESID e denominazioni associate si raccomanda di NON concepire figli durante il trattamento e nei 6 mesi dopo la fine del trattamento. Inoltre, si consiglia ai pazienti di sesso maschile di richiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

I pazienti di sesso maschile e femminile che intendono avere dei figli dopo il trattamento con VEPESID e denominazioni associatedevono discuterne con il loro medico o il personale infermieristico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di etoposide sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, se si sente stanco, se ha la nausea, il capogiro o una sensazione di testa leggera, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari prima di averne parlato con il medico.

VEPESID e denominazioni associate contiene

VEPESID e denominazioni associate contiene sodio p-idrossibenzoato di etile e sodio p-idrossibenzoato di propile. Questi possono provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

3. Come prendere VEPESID, e denominazioni associate

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose che riceverà è personalizzata e verrà calcolata dal medico. La dose abituale è di 100 - 200 mg/m^2 di superficie corporea al giorno per 5 giorni di seguito oppure 200 mg/m^2 di superficie corporea da somministrare nei giorni 1, 3 e 5. La dose giornaliera può a volte essere divisa per essere assunta la mattina e la sera. Il ciclo di trattamento può essere ripetuto in base ai risultati degli esami del sangue, ma si dovranno attendere almeno 21 giorni dal primo ciclo di trattamento.

A volte viene utilizzato un dosaggio alternativo di 50 mg/m^2 di superficie corporea che viene assunto ogni giorno per 2 o 3 settimane. Questo ciclo di trattamento può essere ripetuto in base ai risultati degli esami del sangue, ma si dovranno attendere almeno 7 giorni dal primo ciclo di trattamento.

Il medico a volte può descrivere un dosaggio diverso, in particolare per chi soffre di problemi ai reni.

Le capsule devono essere assunte con un bicchiere d'acqua a stomaco vuoto.

Se prende più VEPESID e denominazioni associate di quanto è necessario

Se prende troppe capsule, si rechi al pronto soccorso più vicino oppure informi il suo medico immediatamente. Porti con sé il contenitore vuoti ed eventuali capsule rimaste.

Se dimentica di prendere VEPESID e denominazioni associate

Se salta o dimentica di prendere una dose di questo medicinale, NON SI PREOCCUPI. Prenda la dose successiva al momento giusto. NON prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di assumere il medicinale e informi il medico immediatamente se si sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi: gonfiore della lingua o della gola, difficoltà di respirazione, battito accelerato, rossore della pelle o irritazione cutanea. Questi potrebbero essere segni di una reazione allergica grave.

A volte è stato riscontrato un danno grave **al fegato, ai reni o al cuore** per via di una condizione chiamata sindrome da lisi tumorale, dovuta a quantità dannose di sostanze rilasciate nel flusso sanguigno dalle cellule tumorali, quando il paziente ha assunto VEPESID insieme ad altri medicinali per trattare il tumore.

Altri effetti indesiderati riferiti con VEPESID e denominazioni associatesono;

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- malattie del sangue (per questo motivo verranno eseguiti esami del sangue tra i cicli del trattamento)
- perdita temporanea dei capelli
- nausea e vomito
- dolore addominale
- perdita di appetito
- variazioni nel colore della pelle (pigmentazione)
- stipsi
- sensazione di debolezza (astenia)
- malessere generale
- danni al fegato (epatotossicità)

Effetti indesiderati comuni (possono colpire da 1-10 a 1-100 persone)

- leucemia acuta
- battito cardiaco irregolare (aritmia) o attacco di cuore (infarto miocardico)
- capogiro
- diarrea
- pressione sanguigna elevata
- ulcere alle labbra, alla bocca o alla gola
- problemi cutanei come prurito o irritazione

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire da 1-100 a 1-1000 persone)

- formicolio o intorpidimento alle mani e ai piedi

Effetti indesiderati rari (possono colpire da 1-1.000 a 1-10.000 persone)

- riflusso acido
- arrossamento
- difficoltà a deglutire
- alterazione del senso del gusto
- reazioni allergiche gravi
- convulsioni
- cecità temporanea
- reazioni gravi della pelle e/o delle mucose che possono comprendere vesciche dolorose e febbre, oltre a distacco esteso della pelle (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

- febbre
- sonnolenza o stanchezza
- problemi respiratori
- un'irritazione simile a un'ustione solare può verificarsi sulla pelle precedentemente esposta a radioterapia e può essere di grave entità (dermatite da recall di radiazioni)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- sindrome da lisi tumorale (complicanze dovute a sostanze rilasciate nel sangue dalle cellule tumorali)
- infezione
- gonfiore del viso e della lingua
- infertilità
- sanguinamento
- difficoltà respiratoria
- enzimi epatici aumentati
- aumento della bilirubina

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, Sono inclusi i possibili effetti indesiderati non inclusi in questo foglio. In alternativa, può segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare VEPESID, e denominazioni associate

[Da completare a livello nazionale]

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non apra alcun blister o flacone che presenti una perdita di capsule.

Come per qualsiasi altro medicinale antitumorale, occorre prestare attenzione quando si maneggiano le capsule di VEPESID e nomi associati. Bisogna evitare di toccare le capsule indossando dei guanti e lavarsi le mani con acqua e sapone dopo la manipolazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VEPESID, e nomi associati

- Il principio attivo è etoposide.
- Gli altri ingredienti sono: acido citrico, anidro (E330), glicerolo (85%) (E422), macrogol 400 (E1521) e acqua. L'involucro della capsula contiene gelatina (E441), glicerolo (85%) (E422), ossido di ferro rosso (E172), sodio p-idrossibenzoato di etile (E215), sodio p-ossibenzoato di propile (E217) e biossido di titanio (E171).

[Da completare a livello nazionale]

Descrizione dell'aspetto di VEPESID e contenuto della confezione

Le capsule di VEPESID sono capsule di gelatina soffice, di colore rosa opaco.

[Da completare a livello nazionale]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

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

Questo prodotto medicinale è autorizzato negli Stati membri dell'EEA sotto i nomi seguenti:

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

[Da completare a livello nazionale]