

III pielikums

Zāļu informācija

Piezīme

Šī zāļu informācija ir pārskatīšanas procedūras, uz kuru attiecas šis Komisijas lēmums, rezultāts.

Dalībvalsts kompetentās iestādes var šo zāļu informāciju turpmāk papildināt, sadarbojoties ar atsauces dalībvalsti, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļā izklāstītajām procedūrām.

**ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg mīkstā kapsula
VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg mīkstā kapsula

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 50 mg etopozīda (Etoposide)
Katra kapsula satur 100 mg etopozīda (Etoposide)

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 50 mg mīkstā kapsula satur:

- 0,93 mg nātrija etilparahidroksibenzoāta (E215) un
- 0,47 mg nātrija propilparahidroksibenzoāta (E217).

Katra 100 mg mīkstā kapsula satur:

- 1,22 mg nātrija etil-p-hidroksibenzoāta (E215) un
- 0,61 mg nātrija propil-p-hidroksibenzoāta (E217).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Recidivējošs vai refraktārs sēklinieku vēzis

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi ir indicēti kombinācijā ar citiem apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem recidivējoša vai refraktāra sēklinieku vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

Sīkšūnu plaušu vēzis

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi ir indicēti kombinācijā ar citiem apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem sīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

Hodžkina limfoma

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi ir indicēti kombinācijā ar citiem apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem refraktāras Hodžkina limfomas otrās izvēles ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

Nehodžkina limfoma

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi ir indicēti atkārtotai terapijai kombinācijā ar citiem apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem refraktāras nehodžkina limfomas vai tās recidīva ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

Akūta mieloleikoze

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi ir indicēti kombinācijā ar citiem apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem recidivējošas vai refraktāras akūtas mieloleikozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

Olnīcu vēzis

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi ir indicēti kombinācijā ar citiem apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem neepitēliālā olnīcu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi ir indicēti pret platīnu rezistentā/refraktāra epitēliālā olnīcu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu kapsulas jālieto tikai tāda kvalificēta ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretaudzēju zāļu lietošanā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu kapsulu deva pamatojas uz ieteicamo intravenozo devu, ņemot vērā VEPESID un sinonīmisko nosaukumu kapsulu no devas atkarīgo biopieejamību. 100 mg iekšķīgā deva ir salīdzināma ar 75 mg intravenozo devu; 400 mg iekšķīgā deva ir salīdzināma ar 200 mg intravenozo devu. Iedarbības individuālā mainība pacientam (*t.i.*, starp cikliem) ir lielāka pēc iekšķīgas lietošanas nekā pēc intravenozas ievadīšanas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Monoterapija

Parastā VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu iekšķīgi lietojamā deva ir no 100 līdz 200 mg/m²/dienā no 1. līdz 5. dienai vai 200 mg/m²/dienā 1., 3. un 5. dienā ik pēc 3. – 4. nedēļām. Ikdienas devas, kas pārsniedz 200 mg, ir jāsadala un jālieto divreiz dienā.

Kombinēta terapija

Parastā VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu iekšķīgi lietojamā deva ir no 100 līdz 200 mg/m²/dienā no 1. līdz 5. dienai vai 200 mg/m²/dienā 1., 3. un 5. dienā ik pēc 3. – 4. nedēļām kombinācijā ar citām ārstējamās slimības gadījumā apstiprinātām zālēm.

Deva jāpielāgo, ņemot vērā citu kombinācijā lietoto zāļu vai iepriekšējas staru terapijas vai ķīmijterapijas mielosupresīvo iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu), kas var būt samazinājusi kaulu smadzeņu rezervi. Pēc sākotnējās devas lietošanas devas jāpielāgo, ja neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 500 šūnām/mm³ ilgāk nekā 5 dienas. Turklāt deva jāpielāgo, ja parādās drudzis, infekcijas vai trombocītu skaits ir mazāks par 25000 šūnām/mm³ un tās nav slimības sekas. Turpmākās devas jāpielāgo, ja parādās 3. vai 4. pakāpes toksicitāte vai ja kreatinīna klīrenss ir mazāks par 50 ml/min. Kreatinīna klīrensam pazeminoties no 15 līdz 50 ml/min, ieteicama devas samazināšana par 25%.

Alternatīvs devas grafiks

Alternatīvs devas grafiks VEPESID un sinonīmisko nosaukumu kapsulām ir 50 mg/m²/dienā 2 – 3 nedēļas, atkārtotot kursu pēc vienu nedēļu ilga atpūtas perioda vai pēc atveseļošanās no mielosupresijas.

Neitropēnija un trombocitopēnija

Pacienti nedrīkst sākt jaunu ārstēšanas ciklu ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zālēm, ja neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnām/mm³ vai trombocītu skaits ir mazāks nekā 100000 šūnu/mm³, ja vien šādus rādītājus nav izraisījusi ļaundabīgā slimība.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (vecums > 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama, izņemot saistībā ar nieru darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā deva jāpielāgo šādi, pamatojoties uz kreatinīna klīrensa mērījumiem.

Kreatinīna klīrensa mērījumi

>50 ml/min

15-50 ml/min

Etopozīda deva

100% deva

75% deva

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas mazāks par 15 ml/min, un kuri saņem dialīzi, var būt nepieciešama turpmāka devas samazināšana, jo etopozīda klīrenss šiem pacientiem turpina samazināties. Vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumā turpmākai devas samazināšanai jāpamatojas uz zāļu panesamību un klīnisku iedarbību pacientam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā etopozīds un tā metabolīti nav dializējami, to var lietot pirms un pēc hemodialīzes (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Kapsulas jālieto tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga dzeltenā drudža vakcīnas vai citu dzīvo vakcīnu lietošana ir kontrindicēta imūnsupresīviem pacientiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu)

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu kapsulas jālieto tikai tāda kvalificēta ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretaudzēju zāļu lietošanā. Visos gadījumos, kad ķīmijterapijai tiek izskatīta VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas iespēja, ārstam jāizvērtē šo zāļu nepieciešamība un lietderība salīdzinājumā ar nevēlamo blakusparādību risku. Lielākā daļa šādu nevēlamo blakusparādību ir atgriezeniskas, ja tās atklāj agrīni. Ja rodas smagas blakusparādības, jāsamazina zāļu deva vai arī jāpārtrauc to lietošana un jāveic atbilstoši korektīvi pasākumi saskaņā ar ārsta klīnisko vērtējumu.

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošana ir jāatsāk piesardzīgi, rūpīgi izvērtējot tālāku nepieciešamību pēc zālēm un pievēršot uzmanību toksicitātes atkārtošanās iespējamībai.

Individuālā mainība pacientam

Pieejamie etopozīda efektivitātes dati dažādu indikāciju gadījumā kopumā pamatojas uz pētījumiem, kuros etopozīdu lietoja intravenozi. Iedarbības individuālā mainība pacientam (*t.i.*, starp cikliem) ir lielāka pēc iekšķīgas lietošanas nekā pēc intravenozas ievadīšanas. Mainības koeficients ir ap 30% pēc iekšķīgas lietošanas, salīdzinot ar 10% pēc intravenozas ievadīšanas (mainība starp vairākiem pacientiem ir līdzīga pēc intravenozas un iekšķīgas lietošanas, *t.i.*, no 30 līdz 40%). Palielināta iedarbības individuālā mainība var izraisīt lielāku no devas atkarīgās atbildes reakcijas mainību, *t.i.*, izraisīt lielāku pacienta jutības pret ārstēšanas izraisītas toksicitātes mainību starp cikliem un var ietekmēt kopējo ārstēšanas efektivitāti dažiem pacientiem. Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi izvērtēt iekšķīgā ievadīšanas ceļa priekšrocības salīdzinājumā ar lielākas iedarbības mainības pacientam pēc iekšķīgas lietošanas trūkumiem. Ja ir paredzēta radikāla ārstēšana, ir jāizmanto intravenozā zāļu forma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mielosupresija

Devu ierobežojošs kaulu smadzeņu nomākums ir visnozīmīgākā ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu terapiju saistītā toksicitāte. Pēc etopozīda lietošanas ir ziņots par letālu mielosupresiju. Ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zālēm ārstētie pacienti rūpīgi un bieži jānovēro terapijas laikā un pēc terapijas, vai nerodas mielosupresija. Pirms terapijas uzsākšanas un pirms katras nākamās VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu devas jānosaka šādi hematoloģiskie rādītāji: trombocītu skaits, hemoglobīns, leikocītu skaits un leikocītu formula. Ja pirms etopozīda terapijas uzsākšanas ir saņemta staru terapija vai ķīmijterapija, jāievēro atbilstošs intervāls, lai nodrošinātu kaulu smadzeņu atveseļošanos. VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles pacientiem nedrīkst nozīmēt, ja neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnām/mm^3 vai trombocītu skaits ir mazāks nekā 100000 šūnu/mm^3 , ja vien šādi rādītāji nav ļaundabīgas slimības sekas. Turpmākās devas pēc sākotnējās devas ir jāpielāgo, ja neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par 500 šūnām/mm^3 ilgāk par 5 dienām, vai arī tas ir saistīts ar drudzi vai infekciju, ja trombocītu skaits ir mazāks par 25000 šūnām/mm^3 , ja attīstās jebkāda 3. vai 4. pakāpes toksicitāte vai ja nieru klīrenss ir mazāks nekā 50 ml/min .

Var rasties smaga mielosupresija ar izrietošu infekciju vai asiņošanu. Pirms ārstēšanas ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zālēm jānovērš bakteriālas infekcijas.

Sekundāra leikoze

Pacientiem, kuri ārstēti ar etopozīdu saturošām ķīmijterapijas shēmām, ir aprakstīta akūtas leikozes rašanās ar mielodisplastisko sindromu vai bez tā. Ar sekundāras leikozes rašanos saistītais kumulatīvais risks un predisponējošie faktori nav zināmi. Pastāv pieņēmumi gan par etopozīda lietošanas grafiku, gan kumulatīvo devu lomu, taču tā nav skaidri noteikta.

Pacientiem, kuri saņēma epipodofilotoksīnus, dažos sekundārās leikozes gadījumos novērota 11q23 hromosomas patoloģija. Šāda patoloģija novērota arī pacientiem ar sekundāro leikozi pēc ārstēšanas ar epipodofilotoksīnus nesaturošām ķīmijterapijas shēmām un *de novo* leikozes gadījumā. Citas pazīmes, kas ir saistītas ar sekundāro leikozi pacientiem, kuri saņēmuši epipodofilotoksīnus, acīmredzot ietver īsu latentu periodu ar laika mediānu līdz leikozes attīstībai aptuveni 32 mēneši.

Paaugstināta jutība

Ārstiem jāapzinās anafilaktiskas reakcijas rašanās iespējamība, lietojot VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles, par ko liecina drebuļi, drudzis, tahikardija, bronhospazmas, aizdusa un hipotensija, kas var būt letāla. Ārstēšana ir simptomātiska. VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāievada asinsspiedienam paaugstinoši līdzekļi, kortikosteroīdi, antihistamīni vai cirkulējošā šķidruma apjoma palielināšanas līdzekļi pēc ārsta ieskatiem.

Zems albumīna līmenis serumā

Zems albumīna līmenis serumā ir saistīts ar etopozīda iedarbības palielināšanos. Tādēļ pacientiem ar zemu albumīna līmeni serumā var būt paaugstināts ar etopozīdu saistītas toksicitātes risks.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem ($\text{CrCl} = \text{no } 15 \text{ līdz } 50 \text{ ml/min}$) vai smagiem ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem, kuri saņem hemodialīzi, etopozīds jālieto samazinātā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nākamajos ciklos jānosaka hematoloģiskie rādītāji un jāpielāgo deva, pamatojoties uz hematoloģisko toksicitāti un klīnisko iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem regulāri jākontrolē aknu darbība, jo pastāv akumulācijas risks.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pēc etopozīda lietošanas kopā ar citām ķīmijterapijas zālēm ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (dažkārt letālu). Lai atklātu agrīnas audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes, nepieciešama rūpīga pacientu novērošana, īpaši tādu pacientu, kuriem ir tādi riska faktori kā lieli audzēji, kas labi reaģē uz ārstēšanu, vai nieru mazspēja. Tāpat jāapsver atbilstoši profilaktiski pasākumi pacientiem, kuriem ir šādas terapijas komplikācijas risks.

Mutagēnais potenciāls

Ņemot vērā etopozīda mutagēno potenciālu, gan sievietēm, gan vīriešiem dzimuma pacientiem ārstēšanas laikā un līdz pat 6 mēnešus pēc tās nepieciešama efektīva kontracepcija. Ja pacients pēc ārstēšanas pabeigšanas vēlas bērnu, ieteicama ģenētiķa konsultācija. Tā kā etopozīds var samazināt vīriešu fertilitāti, var apsvērt spermas saglabāšanu vēlākas paternitātes nolūkā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles satur nātrija etilparahidroksibenzoātu un nātrija propilparahidroksibenzoātu

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu kapsulas satur nātrija etilparahidroksibenzoātu un nātrija propilparahidroksibenzoātu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams vēlīnas).

Pediatrikā populācija

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu drošums un efektivitāte pediatrijas pacientiem nav sistemātiski pētīti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz etopozīda farmakokinētiku

Liels ciklosporīna devas, kas izraisa koncentrāciju plazmā virs 2000 ng/ml, ja tās lieto kopā ar iekšķīgi lietojamo etopozīdu, izraisa etopozīda iedarbības palielināšanos par 80% (AUC) ar kopējā etopozīda klīrensa samazināšanos par 38% salīdzinājumā ar etopozīda monoterapiju.

Vienlaicīga cisplatīna terapija ir saistīta ar samazinātu kopējo etopozīda klīrensu.

Vienlaicīga fenitoīna terapija ir saistīta ar palielinātu etopozīda klīrensu un samazinātu iedarbību, un cita enzīmus inducējoša pretepilepsijas terapija var būt saistīta ar palielinātu VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu klīrensu un samazinātu efektivitāti.

Saistīšanas ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir 97%. Fenilbutazons, nātrijs salicilāts un aspirīns var izspiest etopozīdu no saistīšanās vietām ar plazmas olbaltumvielām.

Etopozīda ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības dēļ vienlaicīga pretepilepsijas zāļu un VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošana var pavājināt lēkmju kontroli.

Varfarīna un etopozīda vienlaicīga lietošana var izraisīt Starptautiskā standartizētā koeficienta (INR - *international normalized ratio*) paaugstināšanos. Ieteicama rūpīga INR kontrole.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pastāv paaugstināts letālas sistēmiskas vakcīnas izraisītas slimības risks, lietojot dzeltenā drudža vakcīnu. Dzīvās vakcīnas ir kontrindicētas imūnsupresīviem pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Paredzams, ka citu zāļu ar etopozīdam līdzīgu mielosupresīvu iedarbību iepriekšējai vai vienlaicīgai lietošanai var būt papildinoša vai sinerģiska iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Preklīniskajos eksperimentos ir ziņots par antraciklīna un etopozīda krustenisko rezistenci.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto atbilstoši kontracepcijas līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības etopozīda terapijas laikā. Etopozīds ir bijis teratogēns pelēm un žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā etopozīda mutagēno potenciālu, gan sieviešu, gan vīriešu dzimuma pacientiem ārstēšanas laikā un līdz pat 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ir nepieciešama efektīva kontracepcija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pacients pēc ārstēšanas pabeigšanas vēlas bērnus, ieteicama ģenētiķa konsultācija.

Grūtniecība

Dati par etopozīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kopumā etopozīds var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles grūtniecības laikā lietot nedrīkst, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar etopozīdu. Sievietes reproduktīvā

vecumā jābrīdina izvairīties no grūtniecības. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanās laikā un līdz pat 6 mēnešiem pēc tās. Ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Etopozīds izdalās cilvēka pienā. Ar krūti barotiem zīdaiņiem pastāv nopietnu VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu izraisītu blakusparādību iespējamība. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zālēm jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Tā kā etopozīds var samazināt vīriešu fertilitāti, var apsvērt spermas saglabāšanu vēlākas paternitātes nolūkā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Etopozīds var izraisīt nevēlamas blakusparādības, kas ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tai skaitā nogurumu, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu, kortikālu aklumu, paaugstinātu jutību un hipotensiju. Pacienti, kuriem ir šādas blakusparādības, ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Devu ierobežojošs kaulu smadzeņu nomākums ir visnozīmīgākā ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu terapiju saistītā toksicitāte. Klīniskajos pētījumos, kuros VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles lietoja monoterapijā vai nu iekšķīgi, vai injekcijas veidā, visbiežākās dažādas smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija leukopēnija (no 60 līdz 91%), trombocitopēnija (no 22 līdz 41%), slikta dūša un/vai vemšana (no 31 līdz 43%), un alopēcija (no 8 līdz 66%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām. Šīs blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma, kas definēts šādi: *ļoti bieži* ($\geq 1/10$) *bieži* ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$) *retāk* ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), *reti* ($\geq 1/10000$ līdz $<1/1000$) *nav zināmi* (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība (MedDRA termini)
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	nav zināmi	infekcija
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	bieži	akūta leikoze
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	ļoti bieži	anēmija, leukopēnija, mielosupresija*, neitropēnija, trombocitopēnija

<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	reti	anafilaktiskas reakcijas
	nav zināmi	angioedēma, bronhospazmas
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	nav zināmi	audzēja sabrukšanas sindroms
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	bieži	reibonis
	retāk	perifēra neiropātija
	reti	īslaicīgs kortikāls aklums, neirotoksicitāte (piem., miegainība un nogurums), redzes nerva neirīts, krampju lēkme**
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	bieži	aritmija, miokarda infarkts
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	bieži	hipertensija
	nav zināmi	asiņošana
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	reti	intersticiāls pneimonīts, plaušu fibroze
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	ļoti bieži	vēdera sāpes, anoreksija, aizcietējumi, slikta dūša un vemšana
	bieži	caureja, mukozīts (ieskaitot stomatītu un ezofagītu)
	reti	garšas sajūtas traucējumi, disfāģija
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	ļoti bieži	hepatotoksicitāte
	nav zināmi	paaugstināta alanīna aminotransferāze, paaugstināta sārmainā fosfatāze, paaugstināta aspartātaminotransferāze, paaugstināts bilirubīns
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	ļoti bieži	alopēcija, pigmentācija
	bieži	nieze, izsitumi, nātrene
	reti	starojuma izraisīts dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	nav zināmi	neauglība
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	ļoti bieži	astēnija, savārgums
	reti	drudzis
*Ir ziņots par mielosupresiju ar letālu iznākumu **Reizēm krampju lēkmes ir saistītas ar alerģiskām reakcijām		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nākamajās rindkopās minētā nevēlamo blakusparādību sastopamība, kas izteikta procentos, novērota pētījumos, kuros izmantoja VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu monoterapiju.

Hematoloģiskā toksicitāte

Pēc etopozīda lietošanas ir ziņots par mielosupresiju (skatīt 4.4. apakšpunktu) ar letālu iznākumu. Mielosupresija visbiežāk ir devu ierobežojoša. Kaulu smadzeņu atveseļošanās parasti beidzas līdz 20. dienai, un nav ziņots par kumulatīvu toksicitāti. Granulocītu un trombocītu mazākais skaits parasti parādās aptuveni 10 – 14 dienas pēc etopozīda lietošanas atkarībā no lietošanas veida un ārstēšanas shēmas. Intravenozas ievadīšanas gadījumā mazākajam trombocītu skaitam ir tendence izpausties agrāk nekā pēc iekšķīgas lietošanas. Lietojot etopozīdu, leikopēnija un smaga leikopēnija (mazāk nekā 1000 šūnu/mm³) tika novērota attiecīgi 60 – 91% un 3 – 17% gadījumu. Lietojot etopozīdu, trombocitopēnija un smaga trombocitopēnija (mazāk nekā 50000 trombocītu/mm³) tika novērota attiecīgi 22 – 41% un 1 – 20% gadījumu. Pacientiem, kuri ārstēti ar etopozīdu, ļoti bieži tika ziņots arī par drudzi un infekciju.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Slikta dūša un vemšana ir galvenās etopozīda izraisītās kuņģa-zarnu trakta toksicitātes. Sliktu dūšu un vemšanu parasti var kontrolēt ar pretvemšanas terapiju.

Alopēcija

Atgriezeniska alopēcija, kas dažkārt progresē līdz pilnīgai plikpaurībai, tika novērota līdz 66% ar etopozīdu ārstēto pacientu.

Hipertensija

Ar etopozīdu saistītajos klīniskajos pētījumos ir ziņots par hipertensijas gadījumiem. Ja pacientiem, kuri saņem etopozīdu, parādās klīniski nozīmīga hipertensija, jāuzsāk atbalstoša terapija.

Paaugstināta jutība

Lietojot etopozīda sākotnējo devu, var rasties anafilaktiskas reakcijas, kas izpaužas kā drebuļi, drudzis, tahikardija, bronhospazmas, aizdusa un hipotensija, kas var būt letāla. Lietojot etopozīdu, ir ziņots par akūtām letālām reakcijām, kas saistītas ar bronhospazmu. Lietojot etopozīdu, iespējama arī sinkope, sejas tūska, pietūkusi seja, mēles tūska un pietūkums.

Metaboliskas komplikācijas

Pēc etopozīda lietošanas kopā ar citām ķīmijterapijas zālēm ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (dažkārt letālu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu drošums un efektivitāte pediatrijas pacientiem nav sistemātiski pētīta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Kopējās 2,4 g/m² līdz 3,5 g/m² devas intravenoza ievadīšana trīs dienu periodā ir izraisījusi smagu mukozītu un mieloskicitāti. Pacienti, kuri saņēmuši intravenozi etopozīda devu, kas pārsniedz ieteicamo devu, ir ziņots par metabolisko acidozi un nopietniem aknu toksicitātes gadījumiem. Līdzīga toksicitāte sagaidāma arī iekšķīgi lietojamās zāļu formas gadījumā. Speciāls antidots nav pieejams. Tādēļ ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai, un pacienti rūpīgi jākontrolē. Etopozīds un tā metabolīti nav dializējami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citostatiskie līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiski līdzekļi, podofilotoksīna atvasinājumi, ATĶ kods: L01CB01

Darbības mehānisms

Etopozīda galvenā iedarbība zīdītāju šūnās notiek šūnas cikla vēlīnajā S un agrīnajā G₂ stadijā. Ir novērotas divas no devas atkarīgas reakcijas: augstas koncentrācijas (10 µg/ml vai vairāk) gadījumā mitozes stadijā pārejošās šūnas tiek lizētas; zemas koncentrācijas (no 0,3 līdz 10 µg/ml) gadījumā tiek inhibēta šūnas pāreja profāzē. Mikrocaurulīšu tīkls netiek ietekmēts. Par etopozīda noteicošo makromolekulāro iedarbību uzskatāms dubultās ķēdes pārrāvums, kas notiek, pateicoties mijiedarbībai ar DNS topoizomerāzi II vai brīvo radikāļu izveidei. Cāļu fibroblastos etopozīds aptur metafāzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas infūzijas vai kapsulas iekšķīgas lietošanas novēro būtisku C_{max} un AUC vērtību individuālu un starppersonu mainību. Biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir mainīga, bet vidēji ir 76%, lietojot iekšķīgi 100 mg devu, un 48%, lietojot iekšķīgi 400 mg devu.

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir diapazonā no 18 līdz 29 litriem vai no 7 līdz 17 l/m². Etopozīdam ir zema penetrācijas spēja cerebrospinalajā šķidrumā (CSF). *In vitro* etopozīds lielā mērā (97%) saistās ar cilvēku plazmas olbaltumvielām.

Etopozīda piesaistes attiecība tieši korelē ar seruma albumīnu vēža pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem. Nesaistītā etopozīda frakcija nozīmīgi korelē ar bilirubīnu vēža pacientiem.

Biotransformācija

Pieaugušo un bērnu urīnā atrod hidroksiskābes metabolītu [4' dimetilepipodofiliskābe-9-(4,6 O-dietilēns-β-D-glikopiranozīds)], kas veidojas atveroties laktona gredzenam. Tas atrodams arī cilvēka plazmā, iespējams, kā transizomērs. Etopozīda glikuronīdu un/vai sulfātu konjugāti izdalās arī cilvēka urīnā. Turklāt dimetoksifenola gredzena O-demetilācija notiek pa CYP450 3A4 izoenzīma ceļu, lai radītu atbilstošo pirokatehīnu. Etopozīda gadījumā nav pierādījumu par aknu pirmā loka metabolisma ietekmi. Korelācija starp etopozīda kapsulu absolūto biopieejamību pēc iekšķīgas lietošanas un nerenālo klīrensu nepastāv. Pierādījumu par kādām citām atšķirībām etopozīda metabolismā un ekskrēcijā pēc iekšķīgo kapsulu lietošanas salīdzinājumā ar intravenozu infūziju nav.

Eliminācija

Intravenozas ievadīšanas gadījumā etopozīda izvietojumu vislabāk raksturot kā bifāzisku procesu ar izkļiedes eliminācijas pusperiodu aptuveni 1,5 stunda un terminālo eliminācijas pusperiodu diapazonā no 4 līdz 11 stundām. Organisma kopējā klīrensa vērtības svārstās no 33 līdz 48 ml/min vai 16 līdz 36 ml/min/m² un, līdzīgi kā terminālās eliminācijas pusperiods, nav atkarīgas no devas diapazonā no 100 līdz 600 mg/m². Pēc ¹⁴C etopozīda (no 100 līdz 124 mg/m²) intravenozas ievadīšanas urīnā atklāja vidēji 56% radioaktivitātes (45% no devas tika izvadīta kā etopozīds) un fecēs atklāja 44% radioaktivitātes no 120 stundās ievadītās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Organisma kopējais klīrenss un terminālās eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas diapazonā no 100 līdz 600 mg/m². Tajā pašā devas diapazonā koncentrācija plazmā salīdzinājumā ar laika līkni (AUC) un maksimālās koncentrācijas plazmā (C_{max}) vērtības palielinās lineāri devai.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri saņem etopozīdu, bija samazināts organisma kopējais klīrenss, palielināts AUC un lielāka izkļiede līdzsvara koncentrācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušiem vēža pacientiem ar aknu darbības traucējumiem etopozīda kopējais organisma klīrenss nav samazināts.

Gados vecāki pacienti

Lai arī ir novērotas nelielas farmakokinētikas rādītāju atšķirības pacientiem vecumā ≤65 gadiem un >65 gadiem, tās netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Pediatriskā populācija

Bērniem aptuveni 55% devas tiek izdalīti urīnā kā etopozīds 24 stundu laikā. Etopozīda vidējais renālais klīrenss ir no 7 līdz 10 ml/min/m² vai aptuveni 35 % no kopējā organisma klīrensa devas diapazonā no 80 līdz 600 mg/m². Līdz ar to etopozīds tiek izvadīts gan renālos, gan nerenālos procesos, t.i., metabolisma ceļā un ar žults ekskrēciju. Nieru slimības ietekme uz etopozīda klīrensu no plazmas bērniem nav zināma. Bērniem paaugstināts alanīnaminotransferāzes (AIAT) līmenis ir saistīts ar samazinātu zāļu kopējā organisma klīrensu. Iepriekšēja cisplatīna lietošana arī var izraisīt etopozīda kopējā organisma klīrensa samazināšanos bērniem.

Bērniem ir atklāta apgriezta attiecība starp plazmas albumīna līmeni un etopozīda renālo klīrensu.

Dzimums

Lai arī ir novērotas nelielas farmakokinētikas rādītāju atšķirības starp dzimumiem, tās netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Zāļu mijiedarbība

Pētījumā par citu ārstniecības līdzekļu iedarbību uz ¹⁴C etopozīda *in vitro* saistīšanos ar cilvēka seruma olbaltumvielām tikai fenilbutazons, nātrija salicilāts un aspirīns aizstāja ar olbaltumvielām saistīto etopozīdu tādās koncentrācijās, kādas parasti tiek sasniegtas *in vivo* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Hroniska toksicitāte

Anēmija, leikopēnija un trombocitopēnija tika novērota pelēm un žurkām, savukārt suņiem tika novēroti viegli, atgriezeniski aknu un nieru darbības traucējumi. Devas palielināšana (pamatojoties uz mg/m² devām) šādu rezultātu gadījumā, kad preklīniskos pētījumos netika novērots negatīvas iedarbības līmenis, bija $\geq$ aptuveni 0,05 reizes salīdzinājumā ar augstāko klīnisko devu. Vēsturiski preklīniskās sugas salīdzinājumā ar cilvēkiem ir bijušas daudz jutīgākas pret citotoksiskiem līdzekļiem. Pelēm un žurkām ziņoja par sēklinieku atrofiju, spermatogēnēzes pārtraukšanos un augšanas aizkavēšanos.

Mutagenitāte

Zīdītāju šūnās etopozīds ir mutagēns.

Reproduktīvā toksicitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem etopozīds bija saistīts ar embriotoksicitāti un teratogenitāti, kas atkarīga no devas.

Kancerogēnais potenciāls

Ņemot vērā darbības mehānismu, etopozīds uzskatāms par iespējamu cilvēka kancerogēnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Bezūdens citronskābe (E330)
Makrogols 400 (E1521)
Glicerīns (85 procenti) (E422)
Attīrīts ūdens

Kapsulas apvalks

Glicerīns (85 procenti) (E422)
Želatīns (E441)
Nātrija etil-p-hidroksibenzoāts (E215)
Nātrija propil-p-hidroksibenzoāts (E217)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

[Aizpilda nacionāli]

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Jāievēro procedūras par pareizu rīkošanos ar pretvēža zālēm un to un likvidēšanu.

Rīkojoties ar citostatiskiem līdzekļiem, vienmēr jāievēro piesardzība. Vienmēr jāveic profilaktiski pasākumi, lai novērstu nonākšanu saskarē ar šiem līdzekļiem. Tas ietver atbilstošu aprīkojumu, tai skaitā cimdu lietošanu un roku mazgāšanu ar ziepēm un ūdeni pēc rīkošanās ar šādām zālēm. Ja etopozīds nonācis saskarē ar ādu, gļotādu vai acīm, nekavējoties nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni un noskalojiet gļotādu vai acis ar ūdeni.

Neatveriet nevienu <pudeli> <blisteri>, kurā ir kapsulas noplūdes pazīmes.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-mail}>

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. DD. mēnesis}

Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. DD. mēnesis}

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

<{DD/MM/GGGG}>

<{GGGG. DD. mēnesis}>

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {Dalībvalsts Aģentūras nosaukums (saite)} tīmekļa vietnē.

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN PUDELES MARĶĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi 50 mg mīkstās kapsulas
VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi 100 mg mīkstās kapsulas

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Etoposide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur 50 mg etopozīda
Katra mīkstā kapsula satur 100 mg etopozīda

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Satur nātrija etilparahidroksibenzoātu un nātrija propilparahidroksibenzoātu (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju).

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

[Aizpilda nacionāli]

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks. Rīkoties uzmanīgi.

Neatveriet nevienu blisteri, kurā ir kapsulas noplūdes pazīmes.
Neatveriet nevienu pudeli, kurā ir kapsulas noplūdes pazīmes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz Datums

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērijas Nr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

<PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blistera plāksnīte 50 mg un 100 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi 50 mg mīkstās kapsulas
VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi 100 mg mīkstās kapsulas

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Etoposide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Nosaukums

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Citotoksisks. Rīkoties uzmanīgi.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg mīkstā kapsula
VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg mīkstā kapsula

Etoposide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

[Aizpilda nacionāli]

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas
3. Kā lietot VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir VEPESID un sinonīmiski nosaukumi. Katra kapsula satur 50 mg vai 100 mg etopozīda kā aktīvo vielu.

Etopozīds pieder zāļu grupai, ko sauc par citostatiskiem līdzekļiem un ko lieto vēža ārstēšanai.

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai pieaugušajiem:

- sēklinieku vēzis;
- sīkšūnu plaušu vēzis;
- asins vēzis (akūta mieloleikoze);
- limfātiskās sistēmas vēzis (Hodžkina limfoma, nehodžkina limfoma);
- olnīcu vēzis.

Konkrēto iemeslu, kāpēc Jums nozīmēts VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles, vislabāk apspriest ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas

Nelietojiet VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret etopozīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs nesen vakcinēja ar dzīvu vācēnu, tai skaitā dzeltenā drudža vācēnu;
- ja Jūs barojat vai plānojat barot bērnu ar krūti.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums vai arī Jūs neesat pārliecināts, vai tas attiecas uz Jums, sazinieties ar savu ārstu, kurš spēs sniegt Jums padomu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir jebkāda **infekcija**;
- ja Jūs nesen saņēmāt **staru terapiju vai ķīmijterapiju**;
- ja Jums ir zems olbaltumvielas, **ko sauc par albumīnu**, līmenis asinīs;
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi.

Efektīva pretvēža ārstēšana var iznīcināt vēža šūnas ātri un lielā skaitā. Ļoti retos gadījumos tas var izraisīt no šīm vēža šūnām nākošu vielu bīstama daudzuma izplatīšanos asinīs. Ja tas notiek, tas var izraisīt aknu, nieru, sirds darbības traucējumus vai izmaiņas asinīs, kā rezultātā var būt nāve, ja nenotiek ārstēšana.

Lai to novērstu, Jūsu ārstam jāveic regulāras asins analīzes, lai kontrolētu šo vielu līmeni asinīs, kamēr notiek ārstēšana ar šīm zālēm.

Šīs zāles var izraisīt dažu asins šūnu skaita samazināšanos, kas var Jūs pakļaut infekcijām vai arī nozīmēt, ka Jūsu asinis nēcē, kā tam vajadzētu notikt, ja Jūs sagrieztos. Lai pārliecinātos, ka tā nenotiek, asins analīzes tiks veiktas ārstēšanas sākumā un pirms katras devas, ko saņemsiet.

Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var arī vēlēties, lai Jūs veicāt regulāras asins analīzes, lai kontrolētu šos rādītājus.

Bērni un pusaudži

Drošums un efektivitāte pediatrijas pacientiem nav pierādīta.

Citas zāles un VEPESID un sinonīmiskie nosaukumi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tas ir īpaši svarīgi:

- ja Jūs lietojat zāles, ko sauc par ciklosporīnu (zāles, ko lieto, lai samazinātu imūnās sistēmas aktivitāti);
- ja Jūs ārstē ar cisplatīnu (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat fenitoīnu vai citas zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- ja Jūs lietojat varfarīnu (zāles, ko lieto, lai novērstu asins trombu veidošanos);
- ja Jūs nesen saņēmāt jebkādas dzīvās vakcīnas;
- ja Jūs lietojat fenilbutazonu, nātrija salicilātu vai aspirīnu;
- ja Jūs lietojat jebkādu antraciklīnu (zāļu grupa, ko lieto vēža ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat jebkādas zāles ar VEPESID līdzīgu darbības mehānismu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien to nepārprotami nenosaka Jūsu ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles.

Gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma pacientiem reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vēl 6 mēnešu pēc VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (*piem.*, barjeras metode vai prezervatīvi).

Ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zālēm ārstētiem vīriešu dzimuma pacientiem ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas. Turklāt vīriešiem ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu pirms ārstēšanas sākuma.

Gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma pacientiem, kuri apsver iespēju pēc ārstēšanas ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zālēm kļūt par vecākiem, jākonsultējas ar savu ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr, ja jūtat nogurumu, sliktu dūšu, reiboni vai apdullumu nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kamēr neesat konsultējies ar savu ārstu.

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles satur

VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles satur nātrija etilparahidroksibenzoātu un nātrija propilparahidroksibenzoātu. Tie var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

3. Kā lietot VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā Jūsu ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Devu, ko saņemsiet, ārsts būs aprēķinājis tieši Jums. Parastā deva ir no 100 līdz 200 mg/m² ķermeņa virsmas katru dienu 5 dienas pēc kārtas vai 200 mg/m² ķermeņa virsmas 1., 3. un 5. dienā. Dienas devu reizēm var sadalīt rīta un vakara devā. Šo ārstēšanas kursu var atkārtot atkarībā no asins analīžu rezultātiem, bet tas nenotiks vismaz 21 dienu pēc pirmā ārstēšanas kursa beigām.

Reizēm lieto alternatīvu devu 50 mg/m² ķermeņa virsmas, ko lieto katru dienu 2 – 3 nedēļas. Šo ārstēšanas kursu var atkārtot atkarībā no asins analīžu rezultātiem, bet tas nenotiks vismaz 7 dienas pēc pirmā ārstēšanas kursa beigām.

Reizēm ārsts var izrakstīt atšķirīgu devu, īpaši, ja Jums ir nieru darbības traucējumi.

Kapsulas jālieto tukšā dūšā, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja esat lietojis vairāk VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāļu nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis pārāk daudz kapsulu, nekavējoties dodieties uz slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai sazinieties ar savu ārstu. Paņemiet līdzi tukšo iepakojumu un atlikušās kapsulas.

Ja esat aizmirsis lietot VEPESID vai sinonīmisko nosaukumu zāles

Ja izlaižat vai aizmirstat lietot šo zāļu devu, NEUZTRAUCIETIES - vienkārši lietojiet nākamo devu tai paredzētajā laikā. NELIETOJIET dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem: mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana, paātrināta sirdsdarbība, ādas pietvīkums vai izsitumi. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.

Lietojot VEPESID kopā ar citām pretvēža zālēm, dažreiz novēroja smagu **aknu, nieru vai sirds bojājumu**, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu un ko izraisa asinīs nokļuvušais bīstamais daudzums vielu no vēža šūnām.

Citas blakusparādības, kas rodas, lietojot VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles, ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asinsrades traucējumi (tādēļ ārstēšanas laikā jums jāveic asins analīzes);
- pārejoša matu izkrišana;
- slikta dūša un vemšana;
- sāpes vēderā;
- ēstgribas zudums;
- ādas krāsas izmaiņas (pigmentācija);
- aizcietējums;
- vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- aknu bojājums (hepatoksicitāte).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt 1 no 10 līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- akūta leikoze;
- neregulāra sirdsdarbība (aritmija) vai sirdslēkme (miokarda infarkts);
- reibonis;
- caureja;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sāpošas lūpas, čūlas mutē vai rīklē;
- ādas bojājumi, piemēram, nieze vai izsitumi.

Retākas blakusparādības(var ietekmēt 1 no 100 līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- roku un kāju tirpšana vai nejutīgums.

Retas blakusparādības (var ietekmēt 1 no 1000 līdz 1 no 10000 cilvēkiem):

- skābes atvilkis;
- pietvīkums;
- apgrūtināta rīšana;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- smagas alerģiskas reakcijas;
- krampji (lēkmes);
- drudzis;
- miegainība vai nogurums;
- elpošanas traucējumi;
- pārejošs aklums;
- nopietnas ādas un/vai gļotādas reakcijas, kas var ietvert sāpīgas čūlas un drudzi, tai skaitā plašu ādas lobīšanos (Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze);
- saules apdegumam līdzīgi izsitumi, kas var parādīties uz ādas, kas iepriekš pakļauta staru terapijai, un var būt smagi (starojuma izraisīts dermatīts).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- audzēja sabrukšanas sindroms (komplikācijas, ko izraisa vielu izdalīšanās no ārstētā vēža šūnām un nonāķšana asinīs);
- infekcija;
- sejas un mēles pietūkums;
- neauglība;
- asiņošana;
- apgrūtināta elpošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- paaugstināts bilirubīna līmenis;

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles

[Aizpilda nacionāli]

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un blistera pēc *Derīgs līdz* un *EXP*. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatveriet nevienu <blisteri> <pudeli>, kurā ir kapsulas noplūdes pazīmes.

Tāpat kā ar visām pretvēža zālēm, rīkojoties ar VEPESID un sinonīmisko nosaukumu kapsulām vienmēr jāievēro piesardzība. Jums jāizvairās no pieskaršanās kapsulām, tādēļ jālieto aizsargcimdi un pēc rīkošanās ar zālēm jāmazgā rokas ar ziepēm un ūdeni.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur VEPESID un sinonīmisko nosaukumu zāles

- Aktīvā viela ir etopozīds.
- Citas sastāvdaļas ir: bezūdens citronskābe (E330), glicerīns (85 procenti) (E422), makrogols 400 (E1521) un ūdens. Kapsulas apvalks satur želatīnu (E441), glicerīnu (85 procenti) (E422), sarkano dzelzs oksīdu (E172), nātrija etilparahidroksibenzoātu (E215), nātrija propilparahidroksibenzoātu (E217) un titāna dioksīdu (E171).

[Aizpilda nacionāli]

VEPESID ārējais izskats un iepakojuma saturs

VEPESID kapsulas ir necaurspīdīgas, rozā krāsas mīkstās želatīna kapsulas.

[Aizpilda nacionāli]

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Ražotājs

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murilo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Itālija
<{tel.}>
<{fakss}>
<{e-pasts}>

Šīs zāles ir Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <GGGG. mēnesis>.

[Aizpilda nacionāli]