

Aneks III

Informacje o produkcie

Uwaga:

Niniejsze informacje o produkcie są wynikiem postępowania arbitrażowego, do którego odnosi się decyzja tej Komisji.

Informacje o produkcie mogą być aktualizowane w późniejszym czasie przez właściwe władze kraju członkowskiego, we współpracy z krajem referencyjnym, jeśli stosowne, zgodnie z procedurami opisanymi w rozdziale 4 tytułu III dyrektywy 2001/83/WE.

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VEPESID <i nazwy produktów związanych>(patrz aneks I) 50 mg kapsułki miękkie
VEPESID <i nazwy produktów związanych>(patrz aneks I) 100 mg kapsułki miękkie

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 50 mg etopozyny
Każda kapsułka zawiera 100 mg etopozyny

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda miękka kapsułka 50 mg zawiera:

- 0,93 mg soli sodowej para-hydroksybenzoesanu etylu (E215) i
- 0,47 mg soli sodowej para-hydroksybenzoesanu propylu (E217).

Każda miękka kapsułka 100 mg zawiera:

- 1,22 mg soli sodowej para-hydroksybenzoesanu etylu (E215) i
- 0,61 mg soli sodowej para-hydroksybenzoesanu propylu (E217).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nawracający lub oporny na leczenie rak jądra

VEPESID <i nazwy produktów związanych> jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.

Drobnokomórkowy rak płuc

VEPESID <i nazwy produktów związanych> jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.

Chłoniak Hodgkina

VEPESID <i nazwy produktów związanych> jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nawracającego lub opornego na terapię chłoniaka Hodgkina u dorosłych.

Chłoniak nieziarniczy

VEPESID <i nazwy produktów związanych> jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nawracającego lub opornego na terapię chłoniaka nieziarniczego u dorosłych.

Ostra białaczka szpikowa

VEPESID <i nazwy produktów związanych> jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nawracającej lub opornej na terapię ostrej białaczki szpikowej u dorosłych.

Rak jajnika

VEPESID <i nazwy produktów związanych> jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

VEPESID <i nazwy produktów związanych> jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie kapsulek leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Wielkość dawki leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) oparta jest na zalecanej dawce dożylniej, z uwzględnieniem zależnej od wielkości dawki biodostępności kapsulek leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). Dawka doustna o wielkości 100 mg byłaby porównywalna z dawką dożylną o wielkości 75 mg; dawka doustna o wielkości 400 mg byłaby porównywalna z dawką dożylną o wielkości 200 mg. Zmienność ekspozycji u indywidualnego pacjenta (tj. między cyklami) jest większa w przypadku podania doustnego niż po podaniu dożylnym (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Monoterapia

Typowe dawki leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) podawanego doustnie to 100 do 200 mg/m² pc./dobę w dniach 1 do 5 lub 200 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni. Dawki dobowe większe niż 200 mg należy dzielić i podawać dwa razy na dobę.

Leczenie skojarzone

Typowe dawki leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) podawanego doustnie to 100 do 200 mg/m² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 200 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami zatwierdzonymi do stosowania w przypadku leczonej choroby.

Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub skutki wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii (patrz punkt 4.4), które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, kiedy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.

Alternatywny schemat dawkowania

Alternatywny schemat dawkowania kapsułek leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) to 50 mg/m² pc./dobę przez 2 do 3 tygodni, w cyklach powtarzanych po jednotygodniowym odpoczynku lub po powrocie do normy po zahamowaniu czynności szpiku kostnego.

Neutropenia i trombocytopenia

Pacjenci nie powinni rozpoczynać nowego cyklu leczenia lekiem VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), jeżeli liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową.

Populacja osób w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) nie jest konieczne dostosowanie wielkości dawki ze względu na wiek, a jedynie w zależności od czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane podano w punkcie 5.2, ale nie ma jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć wprowadzenie następujących zmian do dawki początkowej w zależności od wyniku pomiaru klirensu kreatyniny.

<u>Wynik pomiaru klirensu kreatyniny</u>	<u>Dawka etopozytu</u>
> 50 ml/min	100% dawki
15-50 ml/min	75% dawki

W przypadku pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min, oraz pacjentów poddawanych dializie prawdopodobnie konieczne jest dalsze zmniejszenie wielkości dawki, ponieważ u tych pacjentów klirens etopozytu jest jeszcze bardziej zmniejszony. Wielkość kolejnych dawek w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek należy ustalać w zależności od stopnia tolerowania leku przez pacjenta i efektów klinicznych (patrz punkt 4.4). Ponieważ etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy, lek można podawać zarówno przed jak i po hemodializie (patrz punkt 4.9).

Sposób podawania

Kapsułki należy przyjmować na pusty żołądek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne przeciwwskazane jest szczepienie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczepienie innymi żywymi szczepionkami (patrz punkt 4.5).

Laktacja (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie leku oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Przy wznowieniu leczenia za pomocą leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania leku oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

Zmienność w przypadku indywidualnego pacjenta

Dostępne dane dotyczące skuteczności etopozytu przy różnych wskazaniach do stosowania pochodzą głównie z badań, w których etopozyd podawany był dożylnie. Zmienność ekspozycji u indywidualnych pacjentów (tj. między cyklami) jest większa w przypadku podania doustnego niż po podaniu dożylnym. Współczynnik zmienności wynosi około 30% po podaniu doustnym w porównaniu z 10% po podaniu dożylnym (zmienność między pacjentami jest podobna po podaniu dożylnym i doustnym, tj. 30 do 40%). Zwiększona zmienność ekspozycji u indywidualnych pacjentów może prowadzić do większej zmienności w relacji dawka – odpowiedź, tj. prowadzić do większej zmienności w podatności pacjenta na wystąpienie związanej z leczeniem toksyczności z cyklu na cykl i potencjalnie wpłynąć na ogólną skuteczność leczenia u niektórych pacjentów. Z tego powodu jest niezwykle ważne, aby ostrożnie rozważyć korzyści doustnego przyjmowania leku i ujemne strony większej zmienności ekspozycji u indywidualnych pacjentów po podawaniu doustnym. W przypadku intencji wyleczenia należy stosować preparat dożylnie (patrz punkt 5.2).

Mielosupresja

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią lekiem VEPESID (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). Odnotowano śmiertelny przypadek mielosupresji w wyniku podawania etopozytu. Pacjenci leczeni za pomocą leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) muszą być bacznie i często monitorowani w celu wykrycia mielosupresji zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Należy dokonywać pomiarów następujących parametrów hematologicznych na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi): liczby płytek krwi, poziomu hemoglobiny, liczby krwinek białych z rozmazem. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia za pomocą etopozytu stosowano radioterapię lub chemioterapię, należy odczekać odpowiednią ilość czasu, aby szpik kostny mógł wrócić do normy. Lekowi VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów jest niższa niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek podawanych po dawce początkowej należy odpowiednio dostosować w przypadku, gdy liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez ponad 5 dni lub równocześnie występuje gorączka lub infekcja, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 komórek/mm³, gdy występuje jakakolwiek toksyczność stopnia 3. lub 4. lub gdy klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.

Może wystąpić silna mielosupresja, której następstwem będzie infekcja lub krwotok. Infekcje bakteryjne należy opanować, zanim rozpocznie się leczenie lekiem VEPESID (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi).

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych za pomocą etopozytu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano przypadki wystąpienia ostrej białaczki z zespołem mielodysplastycznym lub bez. Nie jest znane ani skumulowane ryzyko, ani predysponujące czynniki rozwoju wtórnej białaczki. Zaproponowano, że jakąś rolę odgrywają tu obydwa schematy leczenia oraz skumulowane dawki etopozytu, ale nie zostało to jasno określone.

W niektórych przypadkach wtórnej białaczki zaobserwowano anomalie chromosomu 11q23 u pacjentów, którzy przyjmowali epipodofilotoksyny. Tego typu anomalie zaobserwowano u pacjentów, u których rozwijała się wtórna białaczka po leczeniu chemioterapią niezawierającą epipodofilotoksyn, oraz w przypadkach białaczki de novo. Inną cechą wtórnej białaczki u pacjentów przyjmujących epipodofilotoksyny wydaje się być krótki okres utajenia, z przeciętną medianą czasu do rozwoju białaczki wynoszącą około 32 miesiące.

Nadwrażliwość

Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznych w okresie przyjmowania leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Stosuje się leczenie objawowe. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), podając następnie środki podwyższające ciśnienie tętnicze, kortykosteroidy, produkty antyhistaminowe lub płyny zwiększające objętość krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Małe stężenie albumin w surowicy krwi

Małe stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd. Pacjenci z małym stężeniem albumin w surowicy krwi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko związane z toksycznością etopozytu.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z umiarkowanym (klirens kreatyniny = 15 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny < 15 ml/min) zaburzeniem czynności nerek poddawany hemodializie należy podawać etopozyd w zmniejszonych dawkach (patrz punkt 4.2). W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy mierzyć parametry hematologiczne i rozważać możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko kumulowania się leku.

Zespół rozpadu guza

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozytu w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi. W celu wczesnego wykrycia zespołu rozpadu guza należy bacznie monitorować pacjentów, a w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak występowanie dużych, wrażliwych na leczenie guzów oraz

niewydolność nerek. Należy również zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia tego powikłania w wyniku leczenia.

Działanie mutagenne

Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna. Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie (patrz punkt 4.6).

VEPESID <i nazwy produktów związanych>zawiera sól sodową para-hydroksybenzoesanu etylu i sól sodową para-hydroksybenzoesanu propylu

Kapsułki leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) zawierają sól sodową para-hydroksybenzoesanu propylu i sól sodową para-hydroksybenzoesanu etylu, które mogą wywoływać reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) u pacjentów pediatrycznych nie były systematycznie badane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na farmakokinetykę etopozydu

Duże dawki cyklosporyny, powodujące zwiększenie jej stężenia w osoczu krwi do powyżej 2000 ng/ml, podawane z doustnie przyjmowanym etopozydem prowadziły do 80% zwiększenia ekspozycji na etopozyd (AUC) z 38% zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu w porównaniu do przyjmowania samego etopozydu.

Skojarzone leczenie z cisplatyną wiąże się ze zmniejszeniem całkowitego klirensu etopozydu.

Równoczesne leczenie fenytoiną wiąże się ze zwiększeniem klirensu etopozydu i zmniejszeniem skuteczności, a inne pobudzające enzymy leczenia przeciwpadaczkowego może wiązać się ze zwiększeniem klirensu leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) oraz zmniejszeniem skuteczności.

W warunkach in vitro wiązanie z białkami osocza wynosi 97%. Fenylobutazon, salicylan sodu i aspiryna mogą wypierać etopozyd z wiązań z białkami osocza.

Wpływ etopozydu na farmakokinetykę innych leków

Równoczesne podawanie leków przeciwpadaczkowych oraz leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) może prowadzić do zmniejszonej kontroli napadów padaczkowych z powodu interakcji farmakokinetycznych między lekami.

Równoczesne podawanie warfaryny i etopozydu może powodować podwyższenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Zaleca się ściśle monitorowanie INR.

Interakcje farmakodynamiczne

W przypadku wykonania szczepienia przeciwko żółtej febrze istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej. Stosowanie żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.3).

Wcześniejsze lub równoczesne stosowanie innych leków o podobnym działaniu mielosupresyjnym jak etopozyd może mieć skumulowany lub synergiczny efekt (patrz punkt 4.4).

W badaniach nieklinicznych odnotowano oporność krzyżową pomiędzy antracyklinami i etopozydem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia etopozydem. Etopozyd wykazuje teratogenne działanie u myszy i szczurów (patrz punkt 5.3). Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna.

Ciąża

Zupełnie nie ma lub istnieją bardzo skąpe dane na temat stosowania etopozydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ogólnie rzecz biorąc, etopozyd może być szkodliwy dla płodu, jeżeli podany zostanie kobiecie w ciąży. Leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie należy przyjmować w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia etopozydem. Kobietom zdolnym do posiadania potomstwa należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli lek ten stosowany będzie w czasie ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania tego leku, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Etopozyd przenika do ludzkiego mleka. W przypadku karmienia piersią niemowląt istnieje możliwość wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych spowodowanych lekiem VEPESID (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem leku na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Etopozyd może wywoływać reakcje niepożądane, wpływające na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, takie jak zmęczenie, senność, nudności, wymioty, ślepotę korową,

reakcje nadwrażliwości z niedociśnieniem. Pacjentom, u których wystąpiły tego typu reakcje niepożądane, należy doradzić, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią lekiem VEPESID (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi). W badaniach klinicznych, w których lek VEPESID <i nazwy produktów związanych> stosowany był samodzielnie, doustnie lub w postaci iniekcji, najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (60 do 91%), trombocytopenia (22 do 41%), nudności i (lub) wymioty (31 do 43%) i wypadanie włosów (8 do 66%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach nad lekiem VEPESID (lekiem dostępnym pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) oraz po wprowadzeniu go do sprzedaży odnotowano niżej wymienione reakcje niepożądane. Te reakcje niepożądane zestawiono według klasy organów ustrojowych oraz częstości występowania, którą pogrupowano w następujące kategorie: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *częstość nieznana* (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane (terminologia MedDRA)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	nie znana	Zakażenia
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	często	ostra białaczka
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	bardzo często	anemia, leukopenia, mielosupresja*, neutropenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	rzadko	reakcje anafilaktyczne
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	nieznana	zespół rozpadu guza
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	zawroty głowy
	niezbyt często	neuropatia obwodowa
	rzadko	przemijająca ślepotą korowa, neurotoksyczność (<i>np.</i> senność i zmęczenie), zapalenia nerwu wzrokowego, napady padaczkowe**
<i>Zaburzenia serca</i>	często	arytmia, zawał mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie

	nieznana	krwotok
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	bardzo często	ból brzucha, anoreksja, zaparcia, nudności i wymioty
	często	biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przełyku)
	rzadko	zaburzenia odczuwania smaku, trudności z przełykaniem
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bardzo często	hepatotoksyczność
	nieznana	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny
<i>Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej</i>	bardzo często	wypadanie włosów, przebarwienia skóry
	często	świąd, wysypka, pokrzywka
	rzadko	nawracające popromienne zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	nieznana	bezpłodność
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	bardzo często	astenia, złe samopoczucie
	rzadko	gorączka
* Odnutowano przypadek mielosupresji zakończony zgonem **Napady padaczkowe są niekiedy powiązane z reakcjami alergicznymi.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej wymieniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych, podane jako średnie wartości procentowe, pochodzą z badań, w których stosowano wyłącznie lek VEPESID (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi).

Toksyczność hematologiczna

Odnutowano przypadek mielosupresji (patrz punkt 4.4) zakończony zgonem po podaniu etopozydu. Mielosupresja jest często czynnikiem ograniczającym wielkość dawki. Szpik kostny zwykle całkowicie powraca do normy do dnia 20. i nie odnotowano skumulowanej toksyczności. Liczba granulocytów i płytek krwi osiąga minimum około 10 do 14 dni po podaniu etopozydu, w zależności od drogi podania i schematu leczenia. Minimum osiągane jest zwykle wcześniej po podawaniu dożylnym w porównaniu z podawaniem doustnym leku. Leukopenię i ciężką leukopenię (mniej niż

1000 komórek/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 60 do 91% i 3 do 17% pacjentów leczonych etopozydem. Trombocytopenię i ciężką trombocytopenię (mniej niż 50000 płytek krwi/mm³) zaobserwowano odpowiednio u 22 do 41% i 1 do 20% pacjentów leczonych etopozydem. Bardzo często u pacjentów z neutropenią leczonych etopozydem występowała również gorączka i infekcje.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Nudności i wymioty są głównymi objawami toksyczności ze strony układu żołądkowo-jelitowego wynikającej ze stosowania etopozydu. Nudności i wymioty zwykle można kontrolować za pomocą terapii przeciwwymiotnej.

Wypadanie włosów

Odwracalne wypadanie włosów, niekiedy prowadzące do całkowitej utraty włosów, zaobserwowano u 66% pacjentów leczonych etopozydem.

Nadciśnienie

W badaniach klinicznych, w których podawano etopozyd, odnotowano epizody nadciśnienia. Jeżeli u pacjentów otrzymujących etopozyd wystąpi klinicznie istotne nadciśnienie, należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające.

Nadwrażliwość

Po podaniu początkowej dawki etopozydu mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne, których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Odnotowano ciężkie reakcje zakończone zgonem, związane ze skurczem oskrzeli po podaniu etopozydu. W okresie przyjmowania etopozydu mogą wystąpić omdlenia, obrzęk twarzy i obrzęk języka.

Powikłania metaboliczne

Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) u pacjentów pediatrycznych nie były systematycznie badane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Łączne dawki w wysokości od 2,4 g/m² pc. do 3,5 g/m² pc. podawane dożylnie przez trzy dni powodowały ostre zapalenie błon śluzowych i mielotoksyczność. Odnotowano przypadki kwasicy metabolicznej i silnej hepatotoksyczności u pacjentów otrzymujących drogą dożylną większe od zalecanych dawki etopozydu. Podobnej toksyczności można się spodziewać w przypadku przyjmowania leku doustnie. Nie ma specyficznego antidotum. Dlatego należy stosować leczenie

objawowe i wspomagające, a pacjenci powinni być bacznie monitorowani. Etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny, kod ATC: L01CB01

Mechanizm działania

Główny efekt działania etopozytu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G₂ cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozytu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylniej infuzji lub doustnym podaniu kapsułek wartości C_{max} i AUC wykazują wyraźną zmienność zarówno u indywidualnych pacjentów, jak i między pacjentami. Biodostępność leku podawanego doustnie jest zmienna, ale wynosi przeciętnie 76% dla doustnej dawki 100 mg i 48% dla doustnej dawki 400 mg.

Dystrybucja

Średnie objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wahają się w granicach od 18 do 29 litrów lub od 7 do 17 l/m². Etopozyd wykazuje niski stopień wnikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. *In vitro* etopozyd wiąże się bardzo łatwo (97%) z białkami osocza ludzkiego.

Stopień wiązania etopozytu jest bezpośrednio zależny od poziomu albumin w surowicy krwi u pacjentów chorych na raka i u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4). Niezwiązana część etopozytu jest zależna w dużym stopniu od stężenia bilirubiny u pacjentów chorych na raka.

Metabolizm

W moczu dorosłych i dzieci stwierdza się obecność metabolitu hydroksykwasu [9-(4,6-O-etylideno-β-d-glukopiranozyd) kwasu 4'-dimetylo-epipodofilowego], tworzonego w wyniku przerywania pierścienia laktonowego. Jest on również obecny w osoczu krwi ludzkiej, prawdopodobnie jako izomer trans. Z moczem ludzkim wydalone są również glukoronid i (lub) koniugaty siarkowe etopozytu. Ponadto ma miejsce O-demetylacja pierścienia dimetoksyfenolowego na szlaku izoenzymu CYP450 3A4, w wyniku której wytwarzany jest odpowiedni katechol. Nie ma dowodów na występowanie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę w przypadku etopozytu. Nie ma żadnej zależności pomiędzy bezwzględną biodostępnością podawanych doustnie kapsułek etopozytu a jakimkolwiek klirensiem innym niż nerkowy. Nie ma dowodów na żadne inne różnice w metabolizmie i wydalaniu etopozytu po podaniu doustnym kapsułek w porównaniu z dożylną infuzją.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym losy etopozytu w organizmie można najlepiej opisać jako dwufazowy proces, w którym okres półtrwania dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a biologiczny okres półtrwania od 4 do 11 godzin. Wartości całkowitego klirensu wahają się w granicach od 33 do 48 ml/min lub 16 do 36 ml/min/m² pc. i, jak w przypadku biologicznego okresu półtrwania, są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. Po podaniu dożylnym etopozytu znakowanego ¹⁴C (w dawce od 100 do 124 mg/m² pc.) materiał radioaktywny wydalał się z moczem średnio w 56% (45% dawki wydanych było jako etopozyd) i z kałem w 44% podanej dawki po upływie 120 godzin.

Liniiowość lub nieliniowość

Całkowity klirens i biologiczny okres półtrwania są niezależne od wielkości dawki w zakresie od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym zakresie wielkości dawek wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu krwi w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) rosły liniowo wraz ze zwiększeniem wielkości dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek otrzymujących etopozyd obserwowano zmniejszenie całkowitego klirensu, zwiększenie wartości AUC oraz większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów chorych na raka z zaburzeniami czynności wątroby całkowity klirens etopozytu nie zmniejsza się.

Populacja osób w podeszłym wieku

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami w wieku ≤ 65 lat a pacjentami w wieku > 65 lat, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci mniej więcej 55% dawki wydalana jest z moczem jako etopozyd w ciągu 24 godzin. Średni klirens nerkowy etopozytu wynosi od 7 do 10 ml/min/m² pc., czyli mniej więcej 35% całkowitego klirensu w zakresie wielkości dawek od 80 do 600 mg/m² pc. Etopozyd jest w związku z tym wydalał się zarówno w procesach zachodzących w nerkach, jak i poza nimi, tj. w procesach przemiany materii i z żółcią. Wpływ choroby nerek na klirens etopozytu z osocza u dzieci nie jest znany. Podwyższony poziom SGPT u dzieci związany jest ze zmniejszonym całkowitym klirensiem leku. Zmniejszenie całkowitego klirensu etopozytu u dzieci może również być wynikiem wcześniejszego stosowania cisplatyny.

W przypadku dzieci stwierdzono odwrotną zależność między poziomem albumin w osoczu krwi a klirensiem nerkowym etopozytu.

Płeć

Chociaż obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych między osobnikami różnej płci, nie uważa się ich za klinicznie istotne.

Interakcje z lekami

W pewnym badaniu nad wpływem innych środków terapeutycznych na wiązanie się w warunkach in vitro etopozytu znakowanego ¹⁴C z białkami surowicy krwi ludzkiej jedynie fenylobutazon, salicylan sodu i aspiryna wypierały etopozyd z wiązań z białkami w stężeniach zwykle osiągniętych w warunkach in vivo (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

U szczurów i myszy obserwowano występowanie anemii, leukopenii i trombocytopenii, podczas gdy u psów łagodne, odwracalne pogorszenie się czynności wątroby i nerek. Dawka (wyrażona w mg/m² pc.), po której w tych ustaleniach nie były obserwowane były działania niepożądane w badaniach nieklinicznych, była większa lub równa około 0,05 największej dawki stosowanej w warunkach klinicznych. Historycznie, zwierzęta wykorzystywane w badaniach nieklinicznych były bardziej wrażliwe niż ludzie na środki cytotoksyczne. U szczurów i myszy odnotowano występowanie atrofii jąder, zatrzymanie spermatogenezy oraz zahamowanie wzrostu.

Mutagenność

Etopozyd powoduje mutacje w komórkach ssaków.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach nad zwierzętami etopozyd wiązano z zależną od wielkości dawki embriotoksycznością i teratogennością.

Rakotwórczość

Biorąc pod uwagę mechanizm działania etopozydu, należy go uważać za potencjalny czynnik rakotwórczy u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwas cytrynowy, bezwodny (E330)
Makrogol 400 (E1521)
Glicerol (85 procent) (E422)
Woda, oczyszczona

Kapsułka

Glicerol (85 procent) (E422)
Żelatyna (E441)
Sól sodowa para-hydroksybenzoesanu etylu (E215)
Sól sodowa para-hydroksybenzoesanu propylu (E217)
Tlenek tytanu (E171)
Czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy postępować zgodnie z procedurami dotyczącymi właściwego obchodzenia się z lekami przeciwrakowymi i właściwego ich usuwania.

Obchodząc się z produktami cytostatycznymi należy zachować ostrożność. Zawsze należy podejmować odpowiednie kroki w celu zapobiegnięcia ekspozycji. Obejmuje to stosowanie odpowiedniego sprzętu, jak np. używanie rękawiczek ochronnych oraz mycie rąk wodą z mydłem po zakończeniu czynności związanych z takimi produktami. W przypadku kontaktu etopozytu ze skórą, błoną śluzową lub oczami należy natychmiast umyć skórę wodą z mydłem i przepłukać błonę śluzową lub oczy wodą.

Nie należy otwierać żadnych <butelek> <blistrów>, w których widoczny jest wyciek z kapsulek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}>

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}>

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

<{DD/MM/RRRR}>

<{DD miesiąc RRRR}>

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej [nazwa urzędu kraju członkowskiego, link do strony].

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**TEKST NA ZEWNĘTRZNEJ STRONIE OPAKOWANIA KARTONOWEGO I ETYKIECIE
BUTELKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VEPESID <i nazwy produktów związanych>50 mg kapsułki miękkie
VEPESID <i nazwy produktów związanych>100 mg kapsułki miękkie

[Patrz aneks I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Etopozyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera 50 mg etopozylu
Każda kapsułka miękka zawiera 100 mg etopozylu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól sodową para-hydroksybenzoesanu etylu i sól sodową para-hydroksybenzoesanu propylu
(dalsze informacje można znaleźć w ulotce)

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny. Przy obchodzeniu się z nim zachować ostrożność.

Nie otwierać żadnych blistrów, w których widoczny jest wyciek z kapsulek.
Nie otwierać żadnych butelek, w których widoczny jest wyciek z kapsulek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

< PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister 50 mg i 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VEPESID i nazwy produktów związanych 50 mg kapsułki miękkie
VEPESID i nazwy produktów związanych 100 mg kapsułki miękkie

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Etopozyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Nazwa

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt cytotoksyczny. Przy obchodzeniu się z nim zachować ostrożność.

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

VEPESID <i nazwy produktów związanych>(patrz załącznik I) 50 mg kapsułki miękkie
VEPESID <i nazwy produktów związanych>(patrz załącznik I) 100 mg kapsułki miękkie

Etopozyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek VEPESID i nazwy produktów związanych i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)
3. Jak przyjmować lek VEPESID (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VEPESID (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek VEPESID <i nazwy produktów związanych>i w jakim celu się go stosuje

Ten lek dostępny jest pod nazwą VEPESID lub nazwami pokrewnymi. Każda kapsułka zawiera 50 mg lub 100 mg etopozyny, który jest aktywnym składnikiem.

Etopozyd należy do grupy leków zwanych cytostatykami, które stosowane są w leczeniu raka.

VEPESID <i nazwy produktów związanych>stosowany jest w leczeniu pewnych rodzajów raka u osób dorosłych:

- rak jądra
- drobnokomórkowy rak płuc
- rak krwi (ostra białaczka szpikowa)
- guzy w układzie limfatycznym (chłoniak Hodgkina, chłoniak nieziarniczy)
- rak jajnika

Dokładny powód, dla którego zalecono przyjmowanie leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi), najlepiej jest przedyskutować z lekarzem.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

Kiedy nie przyjmować leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) w następujących przypadkach:

- uczulenia na etopozyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- niedawnego szczepienia żywą szczepionką, w tym szczepienie przeciwko żółtej febrze;
- karmienia piersią lub planowania karmienia piersią.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub w razie wątpliwości w tej kwestii należy zwrócić się po poradę do swego lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą w następujących przypadkach:

- występowania jakichkolwiek **infekcji**,
- niedawno przebytej **radioterapii lub chemioterapii**,
- niskiego poziomu białek zwanych **albuminami** we krwi,
- choroba wątroby lub nerek.

Skuteczne leczenie przeciwrakowe może szybko zniszczyć dużą ilość komórek rakowych. W bardzo rzadkich przypadkach może to spowodować uwolnienie do krwi szkodliwych ilości substancji z tych komórek rakowych. W następstwie tego mogą wystąpić zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca, które mogą doprowadzić do zgonu, jeżeli nie będą leczone.

Aby temu zapobiec, lekarz będzie musiał przeprowadzać regularne badania krwi w celu monitorowania stężenia tych substancji w trakcie leczenia tym lekiem.

Ten lek może powodować zmniejszenie liczby pewnych komórek krwi, co z kolei może być przyczyną występowania infekcji lub sprawić, że w razie skaleczenia krew nie będzie krzepnąć tak dobrze jak powinna. Aby upewnić się, że tak się nie dzieje, na początku leczenia i przed przyjęciem każdej dawki leku przeprowadzane będą badania krwi.

Jeżeli czynność wątroby lub nerek będzie zaburzona, lekarz może również zlecić regularne badania krwi w celu ich monitorowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów pediatrycznych.

Lek VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) a inne leki

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszelkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jest to szczególnie istotne w następujących przypadkach:

- przyjmowania leku o nazwie cyklosporyna (leku stosowanego w celu osłabienia aktywności systemu odpornościowego),
- leczenia cisplatiną (lekiem stosowanym w leczeniu raka),
- przyjmowania fenytoiny lub jakiegokolwiek innego leku na padaczkę,
- przyjmowania warfaryny (leku zapobiegającego tworzeniu się zakrzepów krwi),
- niedawnego zaszczepienia żywą szczepionką,
- przyjmowania fenylbutazonu, salicylanu sodu lub aspiryny,
- przyjmowania jakichkolwiek antracyklin (grupy leków stosowanej w leczeniu raka),
- przyjmowania jakichkolwiek leków o podobnym mechanizmie działania co VEPESID.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie wolno przyjmować podczas ciąży, chyba że na wyraźne zalecenie lekarza.

W okresie przyjmowania leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie wolno karmić piersią.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni zdolni do posiadania potomstwa powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne (np. metodę bariery mechanicznej lub prezerwatywy) w trakcie i przez przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia za pomocą leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi).

Mężczyźni leczeni za pomocą leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) nie powinni płodzić dzieci w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni się skonsultować w kwestii przechowania nasienia.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni rozważający ewentualność posiadania potomstwa po zakończeniu leczenia za pomocą leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) powinni przedyskutować tę kwestię z lekarzem lub pielęgniarką.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem leku na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku jednak odczuwania zmęczenia, mdłości, zawrotów głowy, nie należy tego robić do czasu przedyskutowania tej kwestii z lekarzem.

Skład leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

VEPESID <i nazwy produktów związanych>zawiera sól sodową para-hydroksybenzoesanu etylu i sól sodową para-hydroksybenzoesanu propylu. Mogą one wywoływać reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

3. Jak przyjmować lek VEPESID (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka zostanie obliczona przez lekarza dla każdego indywidualnego przypadku. Typowa dawka to 100 do 200 mg/m² powierzchni ciała, codziennie przez 5 kolejnych dni, lub 200 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1., 3. i 5. Dobowa dawka może niekiedy zostać podzielona i przyjmowana rano i wieczorem. Ten cykl leczenia może zostać powtórzony w zależności od wyników badań krwi, ale nie wcześniej niż po upływie 21 dni od zakończenia pierwszego cyklu.

Niekiedy stosuje się alternatywną dawkę w wysokości 50 mg/m² powierzchni ciała, codziennie przez 2 do 3 tygodni. Ten cykl leczenia może zostać powtórzony w zależności od wyników badań krwi, ale nie wcześniej niż po upływie 7 dni od zakończenia pierwszego cyklu.

Czasami lekarz może przepisać inną dawkę, szczególnie w przypadku choroby nerek.

Kapsułki należy przyjmować na pusty żołądek, popijając szklanką wody.

Przedawkowanie leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

W przypadku przyjęcia większej liczby kapsułek niż zalecana należy natychmiast udać się do najbliższego pogotowia ratunkowego lub powiadomić o tym swojego lekarza. Należy też zabrać ze sobą puste opakowanie po leku i wszystkie pozostałe kapsułki.

Pominięcie przyjęcia leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

Jeżeli pominie się lub zapomni przyjąć dawkę tego leku, NIE NALEŻY SIĘ TYM PRZEJMOWAĆ, należy po prostu przyjąć następną dawkę w wyznaczonym czasie. NIE WOLNO przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast powiadomić o tym lekarza: obrzęk języka lub gardła, trudności z oddychaniem, szybkie bicie serca, wysypki na skórze lub wysypka. Mogą to być objawy silnej reakcji alergicznej.

Poważne **uszkodzenie wątroby, nerek lub serca** w wyniku powikłania zwanego zespołem rozpadu guza, wywołanego uwolnieniem do krwiobiegu szkodliwych ilości substancji z komórek rakowych obserwowano czasami, gdy VEPESID przyjmowany był wraz z innymi lekami na raka.

Do innych działań niepożądanych występujących w trakcie przyjmowania leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należą:

Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż 1 osoby na 10)

- | | |
|---|---|
| • choroby krwi (z tego też powodu między cyklami leczenia wykonywane będą badania krwi) | • utrata apetytu |
| • przejściowe wypadanie włosów | • zmiany w kolorze skóry (przebarwienia) |
| • nudności i wymioty | • zaparcia |
| • ból brzucha | • osłabienie (astenia) |
| | • ogólnie złe samopoczucie |
| | • uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność) |

Częste działania niepożądane (występujące u 1 na 10 osób do 1 na 100 osób)

- | | |
|--|--|
| • ostra białaczka | • biegunka |
| • nieregularne bicie serca (arytmia) lub zawał serca (zawał mięśnia sercowego) | • wysokie ciśnienie krwi |
| | • opryszczka wargowa, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie gardła |
| • zawroty głowy | • problemy skórne, takie jak swędzenie lub wysypka |

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 na 100 osób do 1 na 1000 osób)

- mrowienie lub drętwienie rąk i stóp

Rzadkie działania niepożądane (występujące u 1 na 1000 osób do 1 na 10000 osób)

- refluks kwasów żołądkowych
- wybieki
- trudności z przełykaniem
- zmiana w odczuwaniu smaku
- silna reakcja alergiczna
- drgawki (napady padaczkowe)
- gorączka
- senność lub zmęczenie
- problemy z oddychaniem
- przejściowa utrata wzroku
- poważne reakcje skóry i (lub) błon śluzowych, w tym z bolesnymi pęcherzami i gorączką, jak również odrywaniem się rozległych płatów naskórka (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka)
- wysypka podobna do oparzenia słonecznego, niekiedy ciężka, która może wystąpić na skórze wystawionej wcześniej na działanie radioterapii (nawracające popromienne zapalenie skóry)

Częstość występowania nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych)

- zespół rozpadu guza (powikłanie w wyniku uwolnienia do krwi substancji z leczonych komórek raka)
- infekcja
- obrzęk twarzy i języka
- bezpłodność
- krwawienie
- trudności z oddychaniem
- zwiększona aktywność enzymów wątroby
- podwyższony poziom bilirubiny

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek VEPESID (lek dostępny pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu kartonowym i blistrze za skrótem EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie należy otwierać żadnych <blistrów> <butelek>, w których widoczny jest wyciek z kapsułek.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków stosowanych w leczeniu raka, z kapsułkami leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi) należy obchodzić się ostrożnie. Należy unikać dotykania kapsułek i zakładać w tym celu rękawiczki ochronne, a po zakończeniu czynności związanych z lekiem umyć ręce wodą i mydłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera leku VEPESID (leku dostępnego pod tą nazwą lub nazwami pokrewnymi)

- Aktywną substancją leku jest etopozyd.

- Pozostałymi składnikami leku są: kwas cytrynowy bezwodny (E330), glicerol (85 procent) (E422), makrogol 400 (E1521) i woda. Kapsułka zawiera żelatynę (E441), glicerol (85 procent) (E422), czerwony tlenek żelaza (E172), sól sodową para-hydroksybenzoesanu etylu (E215), sól sodową para-hydroksybenzoesanu propylu (E217) i tlenek tytanu (E171).

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Jak wygląda VEPESID i co zawiera opakowanie

Kapsułki VEPESID są różowe, nieprzezroczyste i wykonane z miękkiej żelatyny.

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Wytwórca

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800

04013 Sermoneta

Latina, Włochy

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi lub nazwami:

[Patrz załącznik I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Treść tej ulotki po raz ostatni uaktualniono w {MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>.

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]