

Anexa III

Informații cu privire la medicament

Notă:

Aceste informații cu privire la medicament sunt rezultatul procedurii de arbitraj căreia îi corespunde această decizie a Comisiei.

Informațiile cu privire la medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente din statele membre, în colaborare cu statul membru de referință, după caz, conform procedurilor prevăzute în Capitolul 4 al Titlului III din Directiva 2001/83/CE.

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VEPESID și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule moi
VEPESID și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg capsule moi

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține etopozidă 50 mg
Fiecare capsulă conține etopozidă 100 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă de 50 mg moale conține:

- parahidroxibenzoat de etil sodic 0,93 mg (E215) și
- parahidroxibenzoat de propil sodic 0,47 mg de (E217).

Fiecare capsulă de 100 mg moale conține:

- parahidroxibenzoat de etil sodic 1,22 mg (E215) și
- parahidroxibenzoat de propil sodic 0,61 mg (E217).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer testicular recurent sau refractar

VEPESID și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului testicular recurent sau refractar la adulți.

Cancer pulmonar cu celule mici

VEPESID și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici la adulți.

Limfom Hodgkin

VEPESID și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul limfomului Hodgkin testicular recidivat sau refractar la adulți.

Limfom non-Hodgkin

VEPESID și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin testicular la adulți.

Leucemie mieloidă acută

VEPESID și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul leucemiei mieloide acute recidivată sau refractară la adulți.

Cancer ovarian

VEPESID și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului ovarian non-epitelial la adulți.

VEPESID și denumirile asociate este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial recidivat/refractar la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

VEPESID și denumirile asociate trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice (vezi pct. 4.4).

Doze

Capsulele cu doză de VEPESID și denumiri asociate se bazează pe doza pentru administrare intravenoasă recomandată, luându-se în considerare biodisponibilitatea în funcție de doză a VEPESID capsule și denumirilor asociate. O doză de 100 mg administrată oral ar putea fi comparabilă cu o doză de 75 mg cu administrare intravenoasă; o doză de 400 mg administrată oral ar putea fi comparabilă cu o doză de 200 mg cu administrare intravenoasă. Variabilitatea de expunere individuală a fiecărui pacient (*și anume* între serii) este mai mare în cazul administrării orale decât în urma administrării intravenoase (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Monoterapia

Doza obișnuită de VEPESID și denumirile asociate administrată pe cale orală este între 100 și 200 mg/m²/zi în zilele 1 până la 5 sau 200 mg/m²/zi în zilele 1, 3 și 5, la fiecare 3 până la 4 săptămâni. Dozele zilnice mai mari de 200 mg trebuie împărțite și administrate de două ori pe zi.

Terapia combinată

Doza obișnuită de VEPESID și denumirile asociate administrată oral este între 100 și 200 mg/m² și zi în zilele 1 până la 5 sau 200 mg/m²/zi în zilele 1, 3 și 5 la fiecare 3 până la 4 săptămâni în asociere cu alte medicamente aprobate pentru utilizarea pentru boala aflată în curs de tratament.

Doza trebuie modificată luându-se în considerare efectele mielosupresive ale celorlalte medicamente din asociere sau efectele radioterapiei sau chimioterapiei anterioare (vezi pct. 4.4), care pot compromite rezerva de măduvă osoasă. Dozele care urmează după doza inițială trebuie ajustate în cazul în care numărul neutrofilelor este mai mic de 500 celule/mm³ timp de peste 5 zile. În plus, doza trebuie ajustată în cazul apariției febrei, infecțiilor, sau în cazul în care numărul trombocitelor este mai mic de 25000 celule/mm³, fenomen care nu este cauzat de boală. Dozele de întreținere trebuie ajustate în cazul apariției toxicităților de gradul 3 sau 4 sau dacă nivelul clearance-ului creatininei renale este sub 50 ml/minut. Se recomandă o reducere a dozei cu 25% în cazul unui nivel al clearance-ului creatininei de 15 până la 50 ml/minut.

Regim de dozare alternativ

Un regim de dozare alternativ pentru capsulele de VEPESID și denumirile asociate este de 50 mg/m² și zi timp de 2 până la 3 săptămâni, cu serii repetate după o pauză de o săptămână sau după recuperarea în urma mielosupresiei.

Neutropenia și trombocitopenia

Pacienții nu trebuie să înceapă o nouă serie de tratament cu VEPESID și denumirile asociate dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 1500 celule/mm³ sau dacă numărul trombocitelor este mai mic de 100000 celule/mm³, cu excepția cazului în care acestea sunt cauzate de o boală malignă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților în vârstă (peste 65 de ani), cu excepția celei în funcție de funcția renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea VEPESID și denumirilor asociate la copii cu vârste sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

La pacienții cu modificări ale funcției renale, trebuie luată în considerare următoarea modificare a dozei inițiale în funcție de clearance-ul creatininei măsurat.

<u>Clearance-ul creatininei măsurat</u>	<u>Doză de etopozidă</u>
>50 ml/minut	100% din doză
15-50 ml/minut	75% din doză

La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/minut și care se află în curs de tratament prin dializă, este foarte probabil să fie necesară reducerea suplimentară a dozei, întrucât clearance-ul etopozidei este și mai redus în cazul acestor pacienți. Dozările ulterioare în cazul insuficienței renale moderate până la severe trebuie să se bazeze pe toleranța pacientului și efectul clinic (vezi pct. 4.4). Întrucât etopozida și metabolii acesteia nu pot fi supuși dializei, aceasta poate fi administrată înainte și după efectuarea hemodializei (vezi pct. 4.9).

Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate pe stomacul gol.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă a vaccinului pentru febră galbenă sau alte vaccinuri vii este contraindicată la pacienții imunodeprimați (vezi pct. 4.5).

Lactația (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

VEPESID și denumirile asociate trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În toate circumstanțele în care utilizarea VEPESID și a denumirilor asociate se ia în considerare spre utilizare în chimioterapie, medicul trebuie să evalueze necesitatea și utilitatea medicamentului comparativ cu riscul reacțiilor adverse. Majoritatea acestor reacții adverse sunt reversibile în cazul în care sunt detectate timpuriu. Dacă apar reacții severe, doza de medicament trebuie redusă sau oprită și trebuie luate măsurile de

remediere adecvate, la latitudinea opiniei clinice a medicului. Reluarea tratamentului cu VEPESID și denumirile asociate trebuie efectuată cu grijă, prin aprecierea adecvată a necesității de administrare în continuare a medicamentului și cu acordarea unei atenții sporite unei posibile reveniri a toxicității.

Variabilitatea individuală a fiecărui pacient

Datele disponibile privind eficacitatea etopozidei în diferite indicații se bazează în general pe studiile în care etopozida a fost utilizată cu administrare intravenoasă. Variabilitatea de expunere individuală a fiecărui pacient (*și anume* între serii) este mai mare în cazul administrării orale decât în urma administrării intravenoase. Coeficientul variației este de aproximativ 30% în urma administrării orale, comparativ cu 10% după administrarea intravenoasă (variabilitatea dintre pacienți este similară în urma administrării intravenoase sau orale *și anume* 30 până la 40%). Variabilitatea crescută de expunere individuale a fiecărui pacient poate duce la o variabilitate mai mare a raportului doză-răspuns *și anume*, poate rezulta într-o variabilitate mai mare a sensibilității pacienților de a se confrunta cu toxicitate asociată tratamentului de la serie la serie, și potențial afectând eficacitatea generală a tratamentului la anumiți pacienți. Din acest motiv, este foarte important ca avantajele administrării pe cale orală să fie ponderate cu atenție comparativ cu dezavantajele unei variabilități individuale de expunere a fiecărui pacient mai mari în urma administrării pe cale orală. În cazul unei intenții curative, trebuie utilizată formularea intravenoasă (vezi pct. 5.2).

Mielosupresia

Supresia măduvei osoase care limitează doza este toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu VEPESID și denumirile asociate. Mielosupresia letală a fost raportată în urma administrării de etopozidă. Pacienții care se află în curs de tratament cu VEPESID și denumirile asociate trebuie monitorizați pentru mielosupresie cu atenție și în mod frecvent, atât în timpul, cât și după tratament. Următorii parametri hematologici trebuie măsurați la începutul tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze ulterioare de VEPESID și denumirile asociate: numărul trombocitelor, hemoglobina, numărul leucocitelor și formula leucocitară diferențiată. Dacă înainte de a se începe tratamentul cu etopozidă s-a administrat radioterapie sau chimioterapie, trebuie să se aștepte o perioadă de timp adecvată pentru a permite refacerea măduvei osoase. VEPESID și denumirile asociate nu trebuie administrat pacienților dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 1500 celule/mm³ sau dacă numărul trombocitelor este mai mic de 100000 celule/mm³, cu excepția cazului în care acestea sunt cauzate de o boală malignă. Dozele ulterioare dozei inițiale trebuie ajustate dacă numărul neutrofilelor este mai mic de 500 celule/mm³ timp de mai mult de 5 zile sau dacă este asociat febrei sau infecției, dacă numărul trombocitelor este mai mic decât 25000 celule/mm³, dacă se dezvoltă orice toxicitate de grad 3 sau 4 sau dacă clearance-ul renal este mai mic de 50 ml/minut.

Poate apărea mielosupresia severă împreună cu infecția sau hemoragia rezultată din aceasta. Infecțiile bacteriene trebuie controlate înainte de a se începe tratamentul cu VEPESID și denumirile asociate.

Leucemia secundară

Apariția leucemiei acute, care se poate dezvolta cu sau fără sindromul mielodisplazic, a fost descrisă în cazul pacienților care au fost tratați cu etopozidă cu conținut de scheme chimioterapeutice. Nu se cunosc nici riscul cumulativ, nici factorii de predispoziție asociați dezvoltării leucemiei secundare. S-a sugerat rolul regimului de administrare și dozelor cumulative de etopozidă, însă acesta nu a fost definit cu claritate.

S-a observat o anomalie pe segmentul cromozomial 11q23 în unele cazuri de leucemie secundară la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine. Această anomalie s-a observat și la pacienții care au dezvoltat anemie secundară după ce au fost tratați cu scheme de chimioterapie care nu au conținut epipodofilotoxine și în cazul leucemiei de novo. O altă caracteristică care a fost asociată leucemiei secundare la pacienții cărora li s-au administrat epipodofilotoxine pare să fie o perioadă de latență scurtă, cu perioada medie mijlocie până la dezvoltarea leucemiei de aproximativ 32 de luni.

Hipersensibilitatea

Medicii trebuie să fie pregătiți pentru eventualitatea apariției unei reacții anafilactice în cazul VEPESID și denumirilor asociate, manifestată prin frisoane, pirexie, tahicardie, bronhospasm, dispnee și hipotensiune arterială, care pot fi letale. Tratamentul este simptomatic. Administrarea VEPESID și denumirile asociate trebuie întreruptă imediat și urmată de administrarea de agenți presori, corticosteroizi, antihistaminice sau expansiune volemică la latitudinea opiniei clinice a medicului.

Concentrație mică de albumină serică

Concentrația mică de albumină serică este asociată expunerii crescute la etopozidă. În consecință, pacienții cu concentrații mici de albumină serică pot prezenta un risc crescut de toxicitate asociată cu etopozida.

Funcția renală diminuată

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($\text{CrCl} = 15$ până la 50 ml/minut) sau severă ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/minut}$) în tratament prin hemodializă, etopozida trebuie administrată într-o doză redusă (vezi pct. 4.2). În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată și severă, trebuie măsurați parametri hematologici și trebuie să se ia în considerare ajustarea dozelor în curele ulterioare în funcție de toxicitatea hematologică și efectul clinic.

Funcția hepatică diminuată

Pacienților cu funcție hepatică afectată trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică în mod periodic din cauza riscului de acumulare a medicamentului.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (uneori letal) a fost raportat după utilizarea etopozidei în asocieri cu alte medicamente chimioterapice. Este necesară monitorizarea atentă a pacienților pentru a se putea detecta semnele timpurii ale sindromului de liză tumorală, în special în cazul pacienților care prezintă factori de risc de genul tumorilor masive sensibile la tratament și insuficienței renale. De asemenea, trebuie să se ia în considerare măsurile preventive corespunzătoare la pacienții care prezintă riscul de a dezvolta această complicație la tratament.

Potențialul mutagen

Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, contracepția eficientă este necesară atât la pacienții bărbați, cât și la paciente în timpul tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia. Consultația genetică este recomandată dacă pacientul/pacienta dorește să procreze după încheierea tratamentului. Deoarece etopozida poate scădea fertilitatea masculină, conservarea spermei poate fi luată în considerare pentru scopul ulterior al paternității (vezi pct. 4.6).

VEPESID și denumirile asociate conține parahidroxibenzoat de etil sodic și parahidroxibenzoat de propil sodic

Capsulele de VEPESID și denumirile asociate conțin parahidroxibenzoat de propil sodic și parahidroxibenzoat de etil sodic, care poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de VEPESID și denumirile asociate la copii și adolescenți nu au fost studiate în mod sistematic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii etopozidei

Dozele mari de ciclosporină, care determină concentrații peste 2000 ng/ml, administrate oral împreună cu etopozidă au determinat o creștere cu 80% a expunerii la etopozidă (ASC) cu o scădere cu 38% a clearance-ului total al etopozidei în organism, comparativ cu etopozida administrată în monoterapie.

Administrarea concomitentă a cisplatinei este asociată cu scăderea clearance-ului total din organism al etopozidei.

Tratamentul concomitent cu fenitoină este asociat cu creșterea clearance-ului etopozidei și eficacitatea scăzută; și alt tratament antiepileptic cu inducere de enzime poate fi asociat cu creșterea clearance-ului VEPESID și al denumirilor asociate și cu eficacitatea scăzută.

Legarea de proteinele plasmatică *in vitro* este de 97%. Fenilbutazona, salicilatul de sodiu și aspirina pot deplasa etopozida de pe proteinele plasmatică.

Efectul etopozidei asupra farmacocineticii altor medicamente

Administrarea concomitentă de medicamente antiepileptice și VEPESID și denumirile asociate poate duce la un control scăzut al convulsiilor din cauza interacțiunilor farmacocinetice dintre medicamente.

Administrarea concomitentă de warfarină și etopozidă poate determina creșterea valorilor INR (international normalized ratio). Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor INR.

Interacțiuni farmacodinamice

Există un risc crescut de afectare sistemică letală ca urmare a administrării vaccinului împotriva febrei galbene. Vaccinurile vii sunt contraindicate la pacienții imunosupresați (vezi pct. 4.3).

Este de așteptat ca administrarea anterioară sau concomitentă a altor medicamente cu acțiune mielosupresivă similară etopozidei să aibă efecte aditive sau sinergice (vezi pct. 4.4).

Rezistența încrucișată între antracicline și etopozidă a fost raportată în experimente preclinice.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsurile contraceptive adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu etopozidă. S-a demonstrat că etopozida este teratogenă la șoarece și șobolan (vezi pct. 5.3). Având în vedere potențialul mutagen al etopozidei, contracepția eficace este necesară atât la pacienții bărbați, cât și la paciente în timpul tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia (vezi pct. 4.4). Se recomandă consultația genetică dacă pacientul/pacienta dorește să procreze după încheierea tratamentului.

Sarcina

Datele privind utilizarea de etopozidă la femeile gravide sunt limitate sau inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În general, etopozida poate avea efecte nocive asupra fătului dacă se administrează femeilor gravide. VEPESID și denumirile asociate nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția situației în care condiția clinică a femeii necesită tratament cu etopozidă. Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să evite sarcina. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul și timp de până la 6 luni după încetarea tratamentului. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii, sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează acest medicament, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Etopozida este excretată în laptele matern. Există potențialul apariției unor reacții adverse grave la sugari, cauzate de VEPESID și denumirile asociate. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu VEPESID și denumirile asociate, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Deoarece etopozida poate reduce fertilitatea masculină, conservarea spermei poate fi luată în considerare pentru scopul ulterior al paternității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Etopozida poate cauza reacții adverse care afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, cum ar fi oboseală, somnolență, greață, vărsături, cecitate corticală, reacții de hipersensibilitate cu hipotensiune arterială. Pacienții care prezintă acest tip de reacții adverse trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții nedorite

Rezumatul profilului de siguranță

Supresia măduvei osoase care limitează doza este toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu VEPESID și denumirile asociate. În cadrul studiilor clinice în care a fost administrat VEPESID și denumirile asociate în monoterapie, fie prin administrare orală, fie prin injectare, reacțiile adverse cele mai frecvente de orice severitate au fost leucopenie (60 până la 91%), trombocitopenie (22 până la 41%), greață și/sau vărsături (31 până la 43%) și alopecie (8 până la 66%).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în urma studiilor clinice și experienței după punerea pe piață a VEPESID și denumirile asociate. Aceste reacții adverse prezentate pe sisteme de organe și în funcție de frecvență, care este definită prin următoarele categorii: *foarte frecvente* ($\geq 1/10$), *frecvente* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *necunoscute* (care nu se pot estima în urma datelor disponibile).

Clasă sisteme de organe	Frecvența	Reacție adversă (Termeni MedDRA)
<i>Infecții și infestări</i>	cu frecvență necunoscută	Infecție
<i>Neoplasme benign, malign și</i>	Frecvente	Leucemie acută

<i>nespecificat (inclusiv chisturi și polipi)</i>		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte frecvente	Anemie, leucopenie, mielosupresie*, neutropenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Rare	Reacții de tip anafilactic
	cu frecvență necunoscută	Angioedem, bronhospasm
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	cu frecvență necunoscută	Sindrom de liză tumorală
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Neuropatie periferică
	Rare	Cecitate corticală tranzitorie, neurotoxicitate (<i>de exemplu</i> , somnolență și oboseală), nevrită optică, convulsii**
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	Aritmie, infarct miocardic
<i>Tulburări vasculare</i>	Frecvente	Hipertensiune arterială
	cu frecvență necunoscută	Hemoragie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Rare	Pneumonită interstițială, fibroză pulmonară
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Foarte frecvente	Dureri abdominale, anorexie, constipație, greață și vărsături,
	Frecvente	Diaree, mucozită (inclusiv stomatită și esofagită)
	Rare	Disgeuzie, disfagie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Foarte frecvente	Hepatotoxicitate
	cu frecvență necunoscută	Nivel crescut al alaninaminotransferazei, nivel crescut al fosfatazei alcaline, nivel crescut al aspartataminotransferazei, nivel crescut al bilirubinei
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Foarte frecvente	Alopecie, pigmentare
	Frecvente	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie
	Rare	Reactivarea dermatitei de iradiere, sindrom Stevens-Johnson, necroliză

		epidermică toxică
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	cu frecvență necunoscută	Infertilitate
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	Astenie, stare generală de rău
	Rare	Pirexie
* S-a raportat mielosupresie cu consecință letală ** Convulsiile se asociază ocazional cu reacții alergice.		

Descrierea unor reacții adverse selectate

În paragrafele de mai jos, incidența reacțiilor adverse, exprimată în procente medii, este obținută din studiile care au utilizat VEPESID și denumirile asociate în monoterapie.

Toxicitate hematologică

Mielosupresia (vezi pct. 4.4) cu consecință letală a fost raportată după administrarea de etopozidă. Cel mai adesea mielosupresia este aceea care limitează doza. În mod normal, refacerea măduvei osoase este completă în a 20-a zi și nu a fost raportată toxicitate cumulativă. Limita inferioară pentru granulocite și trombocite apare de obicei la 10 până la 14 zile după administrarea etopozidei, în funcție de modul de administrare și regimul de tratament. Limita inferioară apare de obicei mai devreme în cazul administrării intravenoase comparativ cu cea orală. Leucopenia și leucopenia severă (mai puțin de 1000 celule/mm³) au fost observate la 60 până la 91% și respectiv 3 până la 17% în cazul etopozidei. Trombocitopenia și trombocitopenia severă (mai puțin de 50000 trombocite/mm³) au fost observate la 22 până la 41% și respectiv la 1 până la 20% în cazul etopozidei. Raportările de febră și infecții au fost, de asemenea, foarte frecvente la pacienții cu neutropenie tratați cu etopozidă.

Toxicitate gastrointestinală

Greața și vărsăturile sunt toxicitățile gastrointestinale majore ale etopozidei. Greața și vărsăturile pot fi de obicei tratate cu medicamente antiemetice.

Alopecia

Alopecia reversibilă, care progresează uneori până la calviție totală, a fost observată la până la 66% dintre pacienți.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu etopozidă, au fost raportate episoade de hipertensiune arterială. Trebuie inițiate măsurile adecvate de tratament de susținere dacă hipertensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic se manifestă la pacienți.

Hipersensibilitatea

Reacțiile de tip anafilactic, caracterizate prin frisoane, febră, tahicardie, bronhospasm, dispnee și hipotensiune arterială, care pot fi letale, pot apărea odată cu administrarea dozei inițiale de etopozidă. Au fost raportate reacții acute letale asociate cu bronhospasm. Sincopa, edemul facial, tumefierea feței, edemul pe limbă și umflarea limbii pot apărea, de asemenea, în asociere cu etopozida.

Complicații metabolice

Sindromul de liză tumorală (uneori letal) a fost raportat după utilizarea etopozidei în asociere cu alte medicamente chimioterapice (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de VEPESID și denumirile asociate la copii și adolescenți nu au fost studiate în mod sistematic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului [național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele totale de 2,4 g/m² până la 3,5 g/m² administrate intravenos, pe o perioadă de peste trei zile au dus la mucozită și mielotoxicitate severe. Acidoza metabolică și cazuri severe de toxicitate hepatică au fost raportate la pacienți cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate de etopozidă. Toxicitate asemănătoare se poate preconiza în cazul formulării orale. Nu există un antidot specific. Se va administra tratament simptomatic și de susținere, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Etopozida și metaboliții acesteia nu se pot dializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Citostatice, alcaloizi din plante și alte medicamente din plante, derivați de podofilotoxină, cod ATC: L01CB01

Mecanism de acțiune

Efectul principal al etopozidei pare să se exercite în perioada tardivă a fazei S și în cea inițială a fazei G₂ 2 a ciclului celular în celulele mamiferelor. S-au observat două răspunsuri diferite în funcție de doză: La concentrații plasmatice mari (10 mcg/ml sau mai mult) s-a observat liza celulelor în mitoză; la concentrații plasmatice mici (0,3 -10 mcg/ml), celulele sunt inhibitate în profază. Ansamblul microtubular nu este afectat. Efectul macromolecular predominant al etopozidei pare a fi modificarea desfacerii ADN printr-o interacțiune cu ADN-topoizomeraza II sau prin formarea de radicali liberi. S-a demonstrat că etopozida determină oprirea în metafază a fibroblaștilor de pui.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fie după perfuzie intravenoasă, fie după administrare orală de capsule, valorile C_{max} și ASC prezintă variabilitate intra- și interindividuală. Biodisponibilitatea orală este variabilă, însă rămâne la o medie de 76% la doza orală de 100 mg și de 48% la doza orală de 400 mg.

Distribuție

Volumele medii de distribuție la starea de echilibru variază între 18 și 29 litri sau 7 și 17 l/m². În LCR, etopozida indică o penetrație scăzută. *În vitro*, etopozida se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție mare (97%).

Proporția de legare a etopozidei se corelează în mod direct cu concentrația serică a albuminei la pacienții cu cancer și la voluntarii normali (vezi pct. 4.4). Frația de etopozidă nelegată se corelează semnificativ cu bilirubina la pacienții cu cancer.

Metabolizare

Hidroxiacidul metabolitului [4'-dimetil-epipodofilic acid-9-(4,6-O-etiliden-β-D-glucopiranozidă)], format prin deschiderea inelului lactonic, se găsește în urină atât la adulți, cât și la copii și adolescenți. Este, de asemenea, prezent în plasma umană, probabil sub formă de izomer trans. Conjugatii glucuronidă și/sau sulfat ai etopozidei sunt, de asemenea, excretați în urina umană. În plus, O-demetilarea inelului dimetoxifenol se produce cu izoenzima CYP3A4 a citocromului P450 rezultând catecolul corespunzător. Nu există o evidență a efectului de prim pasaj pentru etopozidă. De exemplu, nu există o corelație între biodisponibilitatea orală absolută a etopozidei sub formă de capsule și clearance-ul non-renal. Nu există nicio dovadă referitoare la orice alte diferențe în metabolismul etopozidei și excreție după administrarea orală comparativ cu administrarea perfuziei intravenoase.

Eliminare

În cazul administrării orale, eliminarea etopozidei se descrie cel mai bine drept un proces bifazic, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 1,5 ore și un timp de înjumătățire de eliminare terminal care variază între 4 și 11 ore. Valorile clearance-ului total variază între 33 și 48 ml/minut sau 16 și 36 ml/minut/m² și, ca și timpul de înjumătățire de eliminare final, sunt independente de doză care variază între 100 și 600 mg/m². După administrarea intravenoasă de ¹⁴C de etopozidă (100 - 124 mg/m²), recuperarea medie a radioactivității în urină a fost de 56% (45% din doză a fost excretată ca etopozidă), iar recuperarea fecală a radioactivității a fost de 44% din doza administrată la 120 de ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Valorile clearance-ului total și timpul de înjumătățire de eliminare final sunt independente de doza care variază între 100 și 600 mg/m². În același interval al dozei, zonele sub concentrația plasmatică comparativ cu curbele timpului de parcurgere (ASC) și valorile maxime ale concentrației plasmatice (C_{max}) cresc liniar în rând cu doza.

Insuficiență renală

Pacienții cu funcție renală afectată cărora li se administrează etopozidă, au prezentat un clearance total redus, ASC mărită și un volum de distribuție mai mare la starea de echilibru (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții adulți cu cancer, cu disfuncție hepatică, clearance-ul total al etopozidei nu a fost redus.

Vârstnici

Deși au fost observate diferențe minore în parametri farmacocinetici între pacienții cu vârsta ≤ 65 ani și > 65 ani, acestea nu sunt considerate semnificative clinic.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți aproximativ 55% din doză se excretă în urină în 24 ore ca etopozidă. Clearance-ul renal mediu al etopozidei este cuprins între 7 și 10 ml/minut/m² sau aproximativ 35% din clearance-ul total la un interval de doză de 80 până la 600 mg/m². În consecință, etopozida se elimină atât pe cale renală, cât și non-renală, adică prin metabolizare și excreție biliară. Efectul bolii renale asupra clearance-ului etopozidei plasmatice nu este cunoscut la copii și adolescenți. La copii și

adolescenți, concentrații crescute ale SGPT s-au asociat cu scăderea clearance-ului total al medicamentului. La copii și adolescenți, administrarea anterioară de cisplatină poate, de asemenea, să determine scăderea clearance-ului total al etopozidei.

La copii și adolescenți are loc o relație inversă între nivelurile albuminei plasmatice și clearance-ul renal al etopozidei.

Sex

Deși au fost observate diferențe minore ai parametrilor farmacocinetici între sexe, acestea nu sunt considerate semnificative clinic.

Interacțiuni între medicamente

Într-un studiu privind efectele altor medicamente asupra legării *in vitro* a ^{14}C etopozidei de proteinele serice umane, numai fenilbutazona, salicilatul de sodiu și aspirina au putut deplasa etopozida de pe proteinele plasmatice la concentrații care de obicei se obțin *in vitro* (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

S-au observat anemie, leucopenie și trombocitopenie la șobolan și șoarece, în timp ce la câine au manifestat o deteriorare ușoară a funcțiilor hepatică și renală. Dozele repetate (pe baza dozelor de mg/m^2) asociate acestor descoperiri la nivelul reacțiilor adverse neobservate în studiile preclinice a fost $\geq$ de aproximativ 0,05 ori comparativ cu doza clinică cea mai mare. Din punct de vedere istoric, speciile preclinice au fost mai sensibile la medicamentele citotoxice în comparație cu oamenii. S-au raportat atrofie testiculară, întreruperea spermatogenezei și întârziere de creștere la șobolan și șoarece.

Mutagenitate

Etopozida este mutagenă în celulele mamiferelor.

Toxicitate reproductivă

În studiile la animale, etopozida a fost asociată cu embriotoxicitatea și teratogenitatea aferente dozei.

Potențial carcinogen

Dat fiind mecanismul ei de acțiune, etopozida trebuie considerată un posibil carcinogen la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Acid citric anhidru (E330)
Macrogol 400 (E1521)
Glicerol (85%) (E422)
Apă purificată

Capsulă

Glicerol (85%) (E422)
Gelatină (E441)

Parahidroxibenzoat de etil sodic (E215)
Parahidroxibenzoat de propil sodic (E217)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie respectate procedurile de manipulare și eliminare a medicamentelor antineoplazice.

Trebuie avută grijă ori de câte ori se manipulează medicamente citostatice. Luați întotdeauna măsuri pentru a preveni expunerea. Acestea includ folosirea unui echipament adecvat, cum ar fi purtarea de mănuși, spălarea mâinilor cu săpun și apă după manipularea acestor medicamente. Dacă etopozida intră în contact cu pielea, mucoasele sau ochii, spălați imediat pielea cu apă și săpun și clătiți mucoasele sau ochii cu apă.

Nu deschideți niciun <flacon> <blister> care prezintă dovada unei scurgeri a capsulei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării: {ZZ luna AAAA}
Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

<{ZZ/LL/AAAA}>

<{ZZ luna AAAA}>

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al [linkul cu numele agenției MS].

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

TEXTUL PENTRU ETICHETA DE PE CUTIA EXTERIOARĂ ȘI DE PE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VEPESID și denumirile asociate 50 mg capsule moi
VEPESID și denumirile asociate 100 mg capsule moi

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etopozidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține etopozidă 50 mg
Fiecare capsulă moale conține etopozidă 100 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține parahidroxibenzoat de etil sodic și parahidroxibenzoat de propil sodic (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic. A se manipula cu grijă.

Nu deschideți niciun blister care prezintă dovada unei scurgeri a capsulei.
Nu deschideți niciun flacon care prezintă dovada unei scurgeri a capsulei.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Folie blister 50 mg și 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VEPESID și denumirile asociate 50 mg capsule moi
VEPESID și denumirile asociate 100 mg capsule moi

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Etopozidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Numele

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic. A se manipula cu grijă.

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

VEPESID și denumirile asociate(vezi Anexa I) 50 mg capsule moi
VEPESID și denumirile asociate(vezi Anexa I) 100 mg capsule moi

Etopozidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

[A se completa la nivel național]

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este VEPESID și denumirile asociate și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați VEPESID și denumirile asociate
3. Cum să luați VEPESID și denumirile asociate
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VEPESID și denumirile asociate
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VEPESID și denumirile asociate și pentru ce se utilizează

Numele acestui medicament este VEPESID și denumirile asociate. Fiecare capsulă conține etopozidă 50 mg sau 100 mg drept ingredient activ.

Etopozina face parte din grupul de medicamente numit citostatice, care sunt folosite în tratamentul pentru cancer.

VEPESID și denumirile asociate este utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer la adulți:

- cancer testicular
- cancer pulmonar cu celule mici
- cancer de sânge (leucemie mieloidă acută)
- tumoră la nivelul sistemului limfatic (limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin)
- cancer ovarian

Este cel mai bine să discutați cu medicul dumneavoastră despre motivul exact pentru care vi s-a prescris VEPESID și denumirile asociate capsule.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați VEPESID și denumirile asociate

Nu luați VEPESID și denumirile asociate

- dacă sunteți alergic(ă) la etopozidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă vi s-a administrat recent un vaccin viu, inclusiv vaccinul pentru febră galbenă.
- dacă alăptați sau intenționați să alăptați

Dacă oricare dintre enunțurile de mai sus vă afectează sau nu sunteți sigur(ă) dacă o face sau nu, adresați-vă medicului dvs. care va putea să vă sfătuiască.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a luat VEPESID și denumirile asociate

- dacă aveți orice **infecție**.
- dacă recent ați efectuat **radioterapie sau chimioterapie**.
- dacă aveți niveluri scăzute ale unei proteine denumite **albumină** în sânge.
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii.

Tratamentul eficace împotriva cancerului poate să distrugă celulele canceroase rapid și în număr mare. În cazuri foarte rare acest lucru poate să cauzeze eliberarea în sânge a unor cantități dăunătoare de substanțe provenite din aceste celulele canceroase. Dacă se întâmplă acest lucru, pot apărea probleme cu ficatul, rinichii, inima sau sângele, care pot avea ca rezultat decesul dacă nu sunt tratate.

Pentru a preveni acest lucru, medicul dumneavoastră va trebui să efectueze analize de sânge periodice pentru a vă monitoriza nivelul acestor substanțe pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

Acest medicament poate determina reducerea nivelului unor celule sanguine, lucru care vă poate face să manifestați apariția unor infecții sau care poate indica faptul că sângele dumneavoastră nu se coagulează foarte bine în cazul în care vă tăiați. Analizele de sânge se vor preleva la începutul tratamentului și înaintea fiecărei doze pe care o luați, pentru a ne asigura că nu se întâmplă acest lucru.

Dacă prezentați o funcție hepatică sau renală redusă, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să efectuați și analize de sânge periodice pentru a vă monitoriza aceste niveluri.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la pacienții copii și adolescenți nu au fost stabilite.

VEPESID și denumirile asociate împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important în special

- dacă luați un medicament numit ciclosporină (un medicament folosit pentru reducerea activității sistemului imunitar).
- dacă sunteți tratat(ă) cu cisplatină (un medicament folosit în tratamentul cancerului).
- dacă luați fenitoină sau orice alte medicamente folosite pentru tratarea epilepsiei).
- dacă luați warfarină (un medicament folosit pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge).
- dacă vi s-au administrat recent orice vaccinuri vii.
- dacă luați fenilbutazonă, salicilat de sodiu sau aspirină.
- dacă luați orice antraciline (un grup de medicamente pentru tratamentul cancerului).
- dacă luați orice medicamente cu un mecanism de acțiune similar VEPESID.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți însărcinată sau alăptați, credeți că ați putea fi însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

VEPESID și denumirile asociate nu trebuie folosit în timpul sarcinii, cu excepția situației în care acest lucru este indicat clar de către medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați VEPESID și denumirile asociate.

Atât pacienții bărbați, cât și pacientele care se află la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă (*de ex.*, metoda de tip barieră sau prezervativul) în timpul tratamentului și până la cel puțin 6 luni după încheierea tratamentului cu VEPESID și denumirile asociate.

Pacienților bărbați tratați cu VEPESID și denumirile asociate li se recomandă să nu procreze în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. În plus, bărbaților li se recomandă să obțină consiliere privind păstrarea spermei înainte de începerea tratamentului.

Atât pacienții bărbați, cât și pacientele care se gândesc să procreze după încheierea tratamentului cu VEPESID și denumirile asociate trebuie să discute despre această temă cu medicul sau asistenta medicală.

Conducerea autovehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, dacă vă simțiți obosit(ă), vă este rău, sunteți amețit(ă) sau aveți senzație de leșin, nu trebuie să faceți acest lucru până când nu ați discutat despre această temă cu medicul dumneavoastră.

VEPESID și denumirile asociate conține

VEPESID și denumirile asociate conține parahidroxibenzoat de etil sodic și parahidroxibenzoat de propil sodic. Acestea pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

3. Cum să luați VEPESID și denumirile asociate

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza pe care o primiți va fi specifică pentru dumneavoastră, iar medicul o va calcula. Doza obișnuită este între 100 și 200 mg/m² din aria suprafeței corporale, zilnic, timp de 5 zile consecutive sau 200 mg/m² din aria suprafeței corporale în zilele 1, 3 și 5. Doza zilnică poate fi uneori împărțită pentru administrare dimineața și seara. Acest regim de tratament poate fi repetat după aceea, în funcție de rezultatele analizelor de sânge, însă acest lucru nu se va întâmpla timp de 21 de zile, până la primul curs de tratament.

Uneori se utilizează o doză alternativă de 50 mg/m² din aria suprafeței corporale, administrate zilnic timp de 2 până la 3 săptămâni. Acest regim de tratament poate fi repetat după aceea, în funcție de rezultatele analizelor de sânge, însă acest lucru nu se va întâmpla timp de 7 de zile, până la primul curs de tratament.

Uneori medicul poate prescrie o doză diferită, în special dacă aveți probleme cu rinichii.

Capsulele trebuie luate cu un pahar de apă, pe stomacul gol.

Dacă luați mai mult VEPESID și denumirile asociate decât trebuie

Dacă luați prea multe capsule, prezentați-vă la unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital sau anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Luați cu dumneavoastră recipientul gol și orice capsule rămase.

Dacă uitați să luați VEPESID și denumirile asociate

Dacă omiteți sau uitați să luați o doză din acest medicament, **NU VĂ ÎNGRIJORAȚI** – luați doza următoare când este programată. NU luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți administrarea medicamentului și anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare din simptomele următoare: umflarea limbii sau gâtului, dificultăți de respirație, bătăi rapide ale inimii, înroșire a pielii sau o erupție trecătoare pe piele. Acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice severe.

S-a observat uneori modificări severe la nivelul ficatului, rinichilor sau inimii în urma unei afecțiuni numită sindrom de liză tumorală, determinat de pătrunderea unor cantități dăunătoare de substanțe provenite din celulele canceroase, atunci când VEPESID este administrat împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul cancerului.

Alte reacții adverse manifestate cu VEPESID și denumirile asociate, care sunt;

Reacții adverse foarte frecvente (care afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

- tulburări sanguine (de aceea vi se vor efectua analize de sânge între sesiunile de tratament)
- pierderea temporară a părului
- greață și vărsături
- dureri abdominale
- pierderea poftei de mâncare
- modificări ale culorii pielii (pigmentare)
- constipație
- senzație de slăbiciune (astenie)
- stare generală de rău (senzație de rău)
- afectarea ficatului (hepatotoxicitate)

Reacții adverse frecvente (care afectează între 1 la 10 și 1 la 100 persoane)

- leucemie acută
- bătăi neregulate ale inimii (aritmie) sau atac de cord (infarct miocard)
- Amețeală
- diaree
- tensiune arterială crescută
- buze dureroase, ulcerații la nivelul gurii și al gâtului
- probleme de piele, cum sunt mâncărimea sau erupția trecătoare pe piele

Reacții adverse mai puțin frecvente (care afectează între 1 la 100 și 1 la 1000 persoane)

- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor

Reacții adverse rare (care afectează între 1 la 1000 și 1 la 10000 persoane)

- reflux de acid gastric
- orbire temporară

- înroșirea feței
- dificultăți de înghițire
- o schimbare a gustului alimentelor
- reacții alergice grave
- convulsii (crize)
- febră
- somnolență sau oboseală
- probleme cu respirația
- reacții grave ale pielii sau membranelor mucoase, care pot include vezicule dureroase și febră, inclusiv descuamarea intensivă a pielii (sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică)
- o erupție pe piele de genul arsurii de soare care poate apărea pe pielea expusă anterior radioterapiei și care poate fi severă (reactivarea dermatitei de iradiere)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- sindrom de liză tumorală (complicații în urma substanțelor eliberate din celulele canceroase tratate și care penetrează sângele)
- infecție
- umflarea feței și a limbii
- infertilitate
- hemoragie
- dificultăți de respirație
- număr crescut al enzimelor ficatului
- număr crescut al valorilor bilirubinei

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anex V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VEPESID și denumirile asociate

[A se completa la nivel național]

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu deschideți niciun <blister> <flacon> care prezintă dovada unei scurgeri a capsulei.

În mod similar tuturor medicamentelor folosite în tratamentul cancerului, manipularea VEPESID și a denumirilor asociate trebuie făcută cu grijă. Trebuie să evitați atingerea capsulelor purtând mănuși și să vă spălați pe mâini cu apă și săpun după ce ați manipulat medicamentul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VEPESID și denumirile asociate

- Substanța activă este etopozida.
- Celelalte componente sunt: acid citric, anhidru (E330), glicerol (85%) (E422), macrogol 400 (E1521) și apă. Învelișul capsulei conține gelatină (E441), glicerol (85%) (E422), oxid roșu de fier (E172), parahidroxibenzoat de etil sodic (E215), parahidroxibenzoat de propil sodic (E217) și dioxid de titan (E171).

[A se completa la nivel național]

Cum arată VEPESID și conținutul ambalajului

Capsulele de VEPESID sunt capsule moi din gelatină, de culoare roz opac.

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Producător

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800

04013 Sermoneta

Latina, Italia

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale SEE cu următoarele denumiri:

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

[A se completa la nivel național]