

Príloha III

Informácie o lieku

Poznámka:

Predmetné informácie o lieku sú výsledkom postupu, ktorého sa týka toto rozhodnutie Komisie.

Príslušné orgány členských štátov môžu následne aktualizovať informácie o lieku, v prípade potreby v súčinnosti s referenčným členským štátom, v súlade s postupmi uvedenými v kapitole 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VEPESID a súvisiace názvy (pozri Prílohu 1) 50 mg mäkké kapsuly
VEPESID a súvisiace názvy (pozri Prílohu 1) 100 mg mäkké kapsuly

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 50 mg etopozidu.
Každá kapsula obsahuje 100 mg etopozidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 50 mg mäkká kapsula obsahuje:

- 0,93 mg sodnej soli etylparahydroxybenzoátu (E215) a
- 0,47 mg sodnej soli propylparahydroxybenzoátu (E217).

Každá 100 mg mäkká kapsula obsahuje:

- 1,22 mg sodnej soli etylparahydroxybenzoátu (E215) a
- 0,61 mg sodnej soli propylparahydroxybenzoátu (E217).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

[Má byť vyplnené národne]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rekurentný a refraktérny testikulárny karcinóm

VEPESID a súvisiace názvy je v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami indikovaný na liečbu rekurentného alebo refraktérneho testikulárneho karcinómu u dospelých.

Malobunkový karcinóm pľúc

VEPESID a súvisiace názvy je v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami indikovaný na liečbu malobunkového karcinómu pľúc u dospelých.

Hodgkinov lymfóm

VEPESID a súvisiace názvy je v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami indikovaný na liečbu druhej línie Hodgkinovho lymfómu u dospelých.

Non-Hodgkinov lymfóm

VEPESID a súvisiace názvy je v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami indikovaný na liečbu rekurentného alebo refraktérneho non-Hodgkinovho lymfómu u dospelých.

Akútna myeloidná leukémia

VEPESID a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami na liečbu relapsovej alebo refraktérnej akútnej myeloidnej leukémie u dospelých.

Ovariálny karcinóm

VEPESID a súvisiace názvy je v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikami indikovaný na liečbu neepiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých.

VEPESID a súvisiace názvy je indikovaný na liečbu platina rezistentného/refraktérneho epiteliálneho ovariálneho karcinómu u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

VEPESID a súvisiace názvy kapsuly sa môže podávať a kontrolovať len pod dohľadom odborného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou antineoplastickými liekmi (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dávka lieku VEPESID a súvisiace názvy kapsuly je založená na odporúčanej intravenóznej dávke, ktorá berie do úvahy dávku závislú na biologickej dostupnosti lieku VEPESID a súvisiace názvy kapsuly. 100 mg perorálna dávka by bola porovnateľná so 75 mg intravenóznej dávky; 400 mg perorálna dávka by bola porovnateľná s 200 mg intravenóznej dávky. V rámci pacientovej variability na expozíciu (t.j. medzi cyklami) je dávka väčšia pri perorálnom podaní ako po intravenóznom podaní (pozri časť 4.4 a 5.2).

Monoterapia

Obvyklá dávka lieku VEPESID a súvisiace názvy podávaného perorálne je 100 až 200 mg/m²/deň na 1. až 5. deň alebo 200 mg/m²/deň na 1., 3. a 5. deň každé 3 až 4 týždne. Denné dávky väčšie ako 200 mg majú byť rozdelené a podávané dvakrát denne.

Kombinovaná liečba

Zvyčajná dávka lieku VEPESID a súvisiace názvy, ktorá sa podáva perorálne, je 100 až 200 mg/m²/deň v 1. až 5. deň alebo 200 mg/m²/deň v 1., 3. a 5. deň každé 3 až 4 týždne v kombinácii s inými liekmi schválenými na užívanie pri liečenom ochorení.

Dávkovanie sa musí upraviť vzhľadom na myelosupresívne účinky iných liekov v danej kombinácii alebo účinky predchádzajúcej rádioterapie alebo chemoterapie (pozri časť 4.4), ktoré mohli spôsobiť úbytok rezervy kostnej drene. Dávky nasledujúce po začiatkovej dávke sa musia upraviť, ak pokles počtu neutrofilov na menej ako 500 buniek/mm³ trvá viac ako 5 dní. Okrem toho sa dávka musí upraviť v prípade výskytu horúčky alebo infekcie, alebo ak je počet trombocytov menší ako 25 000 buniek/mm³, pokiaľ tento pokles nespôsobilo ochorenie. Nasledujúce dávky sa majú upraviť, ak sa vyvinie toxicita 3. alebo 4. stupňa, alebo ak je renálny klírens kreatinínu menší ako 50 ml/min. Pri znížení klírensu kreatinínu na 15 – 50 ml/min sa odporúča zníženie dávky o 25%.

Alternatívny režim dávkovania

Alternatívny režim dávkovania pre VEPESID a súvisiace názvy kapsúl je 50 mg/m²/deň počas 2 až 3 týždňov, pričom sa cykly opakujú po jedno týždňovej prestávke alebo po vyliečení z myelosupresie.

Neutropénia a trombocytopénia

Pacienti nesmú začať nový cyklus liečby liekom VEPESID a súvisiace názvy, ak je počet neutrofilov menší ako 1 500 buniek/mm³ alebo ak je počet trombocytov menší ako 100 000 buniek/mm³, pokiaľ tento pokles nespôsobilo samotné malígne ochorenie.

Staršia populácia

U starších pacientov (vek > 65 rokov) je potrebná úprava dávkovania iba na základe renálnej funkcie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť lieku VEPESID a súvisiace názvy u detí mladších ako 18 rokov veku nebola doteraz stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má na základe nameraného klírensu kreatinínu zvážiť nasledovná úprava začiatkovej dávky.

<u>Nameraný klírens kreatinínu</u>	<u>Dávka etopozidu</u>
> 50 ml/min	100 % dávka
15 – 50 ml/min	75 % dávka

U pacientov s klírensom kreatinínu menším ako 15 ml/min a na dialýze sa bude pravdepodobne vyžadovať ďalšie zníženie dávky, nakoľko klírens etopozidu sa u týchto pacientov bude naďalej znižovať. Ďalšie dávkovanie pri stredne závažnej a závažnej poruche funkcie obličiek má byť založené na znášanlivosti a klinickom účinku (pozri časť 4.4). Vzhľadom k tomu, že etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné, môže sa podávať pred hemodialýzou a po nej (pozri časť 4.9).

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú užívať nalačno.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie očkovacej látky proti žltej zimnici alebo iných živých očkovacích látok je kontraindikované u imunosuprimovaných pacientov (pozri časť 4.5).

Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

VEPESID a súvisiace názvy sa môže podávať a sledovať len pod stálym dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou antineoplastickými liekmi. Vo všetkých prípadoch, v ktorých sa zvažuje použitie lieku VEPESID a súvisiace názvy ako chemoterapie, musí lekár zhodnotiť potrebu a užitočnosť použitia tohto lieku v porovnaní s rizikom nežiaducich reakcií. Väčšina týchto nežiaducich reakcií je reverzibilných, ak sa včas odhalia. Ak sa objavia závažné reakcie, je potrebné znížiť dávkovanie alebo prerušiť liečbu a urobiť primerané nápravné opatrenia podľa zhodnotenia klinického stavu lekárom. Liečba liekom VEPESID a súvisiace názvy sa má opätovne začať s opatrnosťou, pričom sa má primerane zvážiť potreba ďalšieho použitia tohto lieku a vziať do úvahy riziko možného opätovného výskytu toxicity.

Variabilita v rámci pacienta

Dostupné údaje z hľadiska účinnosti etopozidu v rôznych indikáciách sú vo všeobecnosti založené na štúdiách, v ktorých sa etopozid používal intravenózne. Pri expozícii je variabilita v rámci pacienta (t.j. medzi cyklami) väčšia pri perorálnom podaní ako po intravenóznom podaní. Variačný koeficient je okolo 30 % po perorálnom podaní v porovnaní s 10 % po intravenóznom podaní (variabilita medzi pacientom je podobná po intravenóznom podaní alebo po perorálnom podaní, t.j. 30 až 40%). Zvýšená variabilita expozície v rámci pacienta môže viesť k väčšej variabilite vo vzťahu dávka-odpoveď, t.j. vedúca k väčšej variabilite v senzitivite pacienta na toxicitu súvisiacu s liečbou od cyklu k cyklu a potenciálne ovplyvňujúca celkovú účinnosť liečby u niektorých pacientov. Z tohto dôvodu je dôležité, aby sa výhody perorálneho spôsobu podania starostlivo zvažili voči nevýhodám väčšej variability v rámci pacienta na expozíciu po perorálnom podaní. V prípade liečebného zámeru sa má použiť intravenózna formulácia (pozri časť 5.2).

Myelosupresia

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spájanou s liečbou liekom VEPESID a súvisiace názvy. Po podaní etopozidu bola hlásená smrteľná myelosupresia. U pacientov liečených liekom VEPESID a súvisiace názvy sa musí počas liečby a po nej starostlivo a často sledovať možný výskyt myelosupresie. Nasledujúce hematologické parametre sa majú merať na začiatku liečby a pred každou ďalšou dávkou lieku VEPESID a súvisiace názvy: počet krvných doštičiek, hemoglobín, počet bielych krviniek a diferenciálny krvný obraz. Ak sa pred začatím liečby etopozidom podávala rádioterapia alebo chemoterapia, je potrebný primeraný časový odstup, aby sa obnovila činnosť kostnej drene. VEPESID a súvisiace názvy sa nemá podávať pacientom s počtom neutrofilov menším ako $1\,500$ buniek/ mm^3 alebo počtom trombocytov menším ako $100\,000$ buniek/ mm^3 , pokiaľ tento pokles nespôsobilo samotné malígne ochorenie. Dávky nasledujúce po začiatkovej dávke sa musia upraviť, ak pokles počtu neutrofilov na menej ako 500 buniek/ mm^3 trvá viac ako 5 dní alebo je spojený s horúčkou alebo infekciou, ak je počet trombocytov menší ako $25\,000$ buniek/ mm^3 , ak sa vyvinie akákoľvek iná toxicita 3. alebo 4. stupňa, alebo ak je renálny klírens menší ako 50 ml/min.

Môže sa vyskytnúť závažná myelosupresia, ktorá môže spôsobiť infekciu alebo krvácanie. Pred začatím liečby liekom VEPESID a súvisiace názvy sa majú u pacienta preliečiť bakteriálne infekcie.

Sekundárna leukémia

U pacientov liečených chemoterapeutickými režimami zahŕňajúcimi etopozid bol popísaný výskyt akútnej leukémie, ktorá sa môže vyskytnúť s myelodysplastickým syndrómom alebo bez neho. Nie je známe ani riziko kumulácie, ani predispozičné faktory súvisiace s rozvojom sekundárnej leukémie. Predpokladá sa vplyv dávkovacích schém a kumulatívnych dávok etopozidu, neboli však ešte jednoznačne zadané.

V niektorých prípadoch sekundárnej leukémie u pacientov liečených epipodofylotoxínmi sa pozorovala abnormalita na chromozóme 11q23. Táto abnormalita sa pozorovala aj u pacientov s rozvojom sekundárnej leukémie po liečbe chemoterapeutickými režimami nezahŕňajúcimi epipodofylotoxíny, ako aj pri leukémii, ktorá sa vyskytla de novo. Ďalším znakom spojeným so sekundárnou leukémiou u pacientov liečených epipodofylotoxínmi sa zdá byť krátka doba latencie s priemerným stredným časom do rozvoja leukémie približne 32 mesiacov.

Hypersenzitivita

Pri lieku VEPESID a súvisiace názvy musia lekári počítať s možným výskytom anafylaktickej reakcie, ktorá sa prejavuje zimnicou, horúčkou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe a hypotenziou, ktorá môže byť smrteľná. Liečba je symptomatická. Liečba liekom VEPESID a súvisiace názvy sa má okamžite ukončiť a podľa uváženia lekára sa majú podať presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminiká alebo náhrady krvnej plazmy.

Nízka hladina sérového albumínu

Nízka hladina sérového albumínu je spájaná so zvýšenou expozíciou etopozidu. Z toho dôvodu u pacientov s nízkou hladinou sérového albumínu môže byť zvýšené riziko výskytu toxicít spojených s etopozidom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu so stredne závažným ($\text{CrCl} = 15$ až 50 ml/min) alebo závažným ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) poškodením funkcie obličiek sa má etopozid podávať v zníženej dávke (pozri časť 4.2). U pacientov so stredne závažným a závažným poškodením funkcie obličiek sa majú merať hematologické parametre a v ďalších cykloch sa má zvážiť úprava dávkovania na základe hematologickej toxicity a klinického účinku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má pravidelne sledovať funkcia pečene kvôli riziku akumulácie.

Syndróm rozpadu nádoru

Po užití etopozidu v spojitosti s ďalšími chemoterapeutickými liekmi bol hlásený syndróm rozpadu nádoru (niekedy smrteľný). Na odhalenie včasných prejavov syndrómu rozpadu nádoru je potrebné dôsledné sledovanie pacientov, a to hlavne pacientov s rizikovými faktormi ako masívne nádory senzitívne na liečbu a s renálnou insuficienciou. Príslušné preventívne opatrenia sa majú zvážiť u pacientov s rizikom tejto komplikácie liečby.

Mutagénny potenciál

Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu. Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo. Etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, preto je potrebné zvážiť uskladnenie spermii za účelom budúceho otcovstva (pozri časť 4.6).

VEPESID a súvisiace názvy obsahuje sodnú soľ etylparahydroxybenzoátu a sodnú soľ propylparahydroxybenzoátu.

VEPESID a súvisiace názvy kapsuly obsahuje sodnú soľ etylparahydroxybenzoátu a sodnú soľ propylparahydroxybenzoátu, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (pravdepodobne oneskorené).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku VEPESID a súvisiace názvy nebola u pediatrických pacientov systematicky skúmaná.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku etopozidu

Keď sa perorálny etopozid podával súbežne s vysokými dávkami cyklosporínu, po ktorých sa dosiahli plazmatické koncentrácie vyššie ako 2 000 mg/ml, došlo k 80 % zvýšeniu expozície etopozidu (AUC) s 38 % poklesom celkového klírensu etopozidu v porovnaní so samotným etopozidom.

Súbežná liečba cisplatinou je spojená so zníženým celkovým klírensom etopozidu.

Súbežná liečba fenytoínom je spojená so zvýšeným klírensom etopozidu a zníženou účinnosťou a iná antiepileptická liečba indukujúca enzýmy môže byť spojená so zvýšením klírensu a znížením účinnosti lieku VEPESID a súvisiace názvy.

Väzba na plazmatické bielkoviny *in vitro* je 97 %. Fenylobutazón, natriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová môžu vytiesniť etopozid z väzby na plazmatické bielkoviny.

Účinok etopozidu na farmakokinetiku iných liekov

Súbežné podávanie antiepileptických liekov a lieku VEPESID a súvisiace názvy môže viesť k zníženej kontrole záchvatov v dôsledku farmakokinetických interakcií medzi liekmi.

Súbežné podávanie warfarínu a etopozidu môže spôsobiť zvýšenie INR (International Normalized Ratio). Odporúča sa dôsledné sledovanie INR.

Farmakodynamické interakcie

Pri použití očkovacej látky proti žltej zimnici existuje zvýšené riziko smrteľného systémového ochorenia spôsobeného očkovacou látkou. Živé očkovacie látky sú u imunosuprimovaných pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3)

Predchádzajúce alebo súbežné užitie iných liekov s podobným myelosupresívnym účinkom ako má etopozid, môže mať aditívny alebo synergický účinok (pozri časť 4.4).

V predklinických skúšaniach bola hlásená skrížená rezistencia medzi antracyklínmi a etopozidom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku majú používať náležité antikoncepčné opatrenia na zabránenie gravidity počas liečby etopozidom. Etopozid sa preukázal ako teratogénny u myší a potkanov (pozri časť 5.3). Vzhľadom na mutagénny potenciál etopozidu sa vyžaduje, aby pacientky aj pacienti používali počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Ak pacient/ka plánuje mať deti po ukončení liečby, odporúča sa genetické poradenstvo.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití etopozidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vo všeobecnosti etopozid môže spôsobiť poškodenie plodu, ak je podávaný gravidným ženám. VEPESID a súvisiace názvy sa nesmie používať počas gravidity, kým klinický stav ženy nevyžaduje liečbu etopozidom. Ženy v plodnom

veku je potrebné poučiť, aby sa vyhli otehotneniu. Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po nej. Ak sa tento liek použije počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, má byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Etopozid sa vylučuje do ľudského mlieka. Existuje potenciálne riziko vzniku závažných nežiaducich reakcií z lieku VEPESID a súvisiace názvy u dojčených detí. Pri liečbe liekom VEPESID a súvisiace názvy sa po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku musí rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu (pozri časť 4.3).

Fertilita

Etopozid môže znížiť plodnosť u mužov, preto je potrebné zvážiť uskladnenie spermií za účelom budúceho otcovstva.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Etopozid môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ktoré ovplyvňujú schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ako sú únava, somnolencia, nauzea, vracanie, kortikálna slepota, reakcie hypersenzitivity s hypotenziou.

Pacientom, u ktorých sa vyskytnú takéto nežiaduce reakcie, sa má odporučiť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Útlm kostnej drene limitujúci dávku je najzávažnejšou toxicitou spojenou s liečbou liekom VEPESID a súvisiace názvy. V klinických skúšaníach, v ktorých sa VEPESID a súvisiace názvy podával v monoterapii perorálne alebo injekčne, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkol'vek závažnosti leukopénia (60 až 91 %), trombocytopénia (22 až 41 %), nauzea a/alebo vracanie (31 až 43 %) a alopecia (8 až 66 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie z lieku VEPESID a súvisiace názvy boli hlásené z klinických skúšaní a skúseností po uvedení na trh. Uvedené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu do nasledovných kategórií: *veľmi časté* ($\geq 1/10$), *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), *menej časté* ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), *zriedkavé* ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), *neznáme* (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (MedDRA terminológia)
<i>Infekcie a nákazy</i>	neznáme	infekcia
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	časté	akútna leukémia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	veľmi časté	anémia, leukopénia, myelosupresia*, neutropénia, trombocytopénia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	zriedkavé	anafylaktické reakcie

	neznáme	angioedém, bronchospazmus
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	neznáme	syndróm rozpadu nádoru
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrat
	menej časté	periférna neuropatia
	zriedkavé	prechodná kortikálna slepota, neurotoxicity (<i>napr.</i> somnolencia a únava), optická neuritída, záchvat**
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	časté	arytmia, infarkt myokardu
<i>Poruchy ciev</i>	časté	hypertenzia
	neznáme	krvácanie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	zriedkavé	intersticiálna pneumonitída, pľúcna fibróza
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	veľmi časté	abdominálna bolesť, anorexia, zápcha, nauzea a vracanie
	časté	hnačka, mukozitída (vrátane stomatitídy a ezofagitídy)
	zriedkavé	dysgeúzia, dysfágia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	veľmi časté	hepatotoxicita
	neznáme	zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	veľmi časté	alopécia, pigmentácia
	časté	pruritus, vyrážka, žihľavka
	zriedkavé	dermatitída spôsobená predchádzajúcou rádioterapiou, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	neznáme	neploďnosť
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	veľmi časté	asténia, malátnosť
	zriedkavé	pyrexia
* Bola hlásená myelosupresia so smrteľným koncom. ** Záchvat je niekedy spojený s alergickými reakciami.		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V nižšie uvedených odsekoch je výskyt nežiaducich účinkov uvedený v percentách ako stredná hodnota, ktorý vychádza zo štúdií, ktoré využívali liečbu liekom VEPESID a súvisiace názvy v monoterapii.

Hematologická toxicita

Po podaní etopozidu bola hlásená myelosupresia (pozri časť 4.4) so smrteľným koncom. Myelosupresia je najčastejšie dávku limitujúca. Úplné obnovenie činnosti kostnej drene väčšinou nastane do 20. dňa a nebola hlásená žiadna kumulatívna toxicita. Najnižšie hodnoty počtu granulocytov a trombocytov sa zvyknú vyskytovať približne 10 až 14 dní po podaní etopozidu v závislosti od cesty podania a liečebnej schémy. Po intravenóznom podaní sa najnižšie hodnoty zvyknú dosiahnuť skôr ako po perorálnom. Pri užití etopozidu sa leukopénia pozorovala u 60 – 91 % a závažná leukopénia (menej ako 1 000 buniek/mm³) u 3 – 17 % pacientov. Pri užití etopozidu sa trombocytopenia pozorovala u 22 – 41 % a závažná trombocytopenia (menej ako 50 000 trombocytov/mm³) u 1 – 20 % pacientov. U pacientov s neutropéniou liečených etopozidom boli veľmi často hlásené horúčka a infekcia.

Gastrointestinálna toxicita

Nauzea a vracanie sú hlavnými gastrointestinálnymi toxicitami etopozidu. Nauzeu a vracanie je možné zvyčajne kontrolovať antiemetickou liečbou.

Alopécia

Reverzibilná alopécia, ktorá niekedy spôsobuje úplnú holohlavosť, bola pozorovaná u 66 % pacientov liečených etopozidom.

Hypertenzia

V klinických skúšaniach s etopozidom boli hlásené prípady hypertenzie. Ak sa u pacientov liečených etopozidom objaví klinicky významná hypertenzia, je potrebné začať primeranú podpornú liečbu.

Hypersenzitivita

Anafylaktické reakcie, ktoré môžu byť smrteľné a môžu sa vyskytnúť po začiatkovej dávke etopozidu, sa prejavujú zimnicou, horúčkou, tachykardiou, bronchospazmom, dyspnoe a hypotenziou. Pri použití etopozidu boli hlásené akútne smrteľné reakcie spojené s bronchospazmom. Po podaní etopozidu sa môže taktiež objaviť synkopa, edém tváre, opuch tváre, edém jazyka a opuch jazyka.

Metabolické komplikácie

Po užití etopozidu v kombinácii s inými chemoterapeutikami (pozri časť 4.4) bol hlásený syndróm rozpadu nádoru (niekedy smrteľný).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku VEPESID a súvisiace názvy nebola u pediatrických pacientov systematicky skúmaná.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Celkové dávky $2,4 \text{ g/m}^2 - 3,5 \text{ g/m}^2$ podávané intravenózne počas troch dní viedli k závažnej mukozitíde a myelotoxicite. U pacientov liečených vyššími intravenóznymi dávkami etopozidu ako sa odporúča bola hlásená metabolická acidóza a prípady závažnej hepatálnej toxicity. Podobné toxicity sa môžu očakávať pri perorálnej liekovej forme. Nie je dostupné špecifické antidotum. Liečba má byť preto symptomatická a podporná a pacienti musia byť starostlivo sledovaní. Etopozid a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, deriváty podofylotoxínu, ATC kód: L01CB01

Mechanizmus účinku

Hlavný účinok etopozidu sa pravdepodobne prejavuje v neskorej S-fáze a skoršej G₂-fáze bunkového cyklu buniek cicavcov. Vyskytujú sa dve odpovede závislé od dávky: pri vysokých koncentráciách (10 µg/ml alebo viac) sa pozoruje lýza buniek vstupujúcich do mitózy; pri nízkych koncentráciách (0,3 až 10 µg/ml) je inhibovaný vstup buniek do profázy. Spojenie mikrotubulov nie je ovplyvnené. Predominantný makromolekulárny účinok etopozidu je pravdepodobne v narušení dvojitej závitnice interakciou s DNA topoizomérázou II alebo v tvorbe voľných radikálov. Preukázalo sa, že etopozid spôsobuje zastavenie metafázy v kuracích fibroblastoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznei infúzii alebo po perorálnom podaní kapsuly vykazujú hodnoty $C_{\max}$ a AUC zreteľnú intra- a inter-individuálnu variabilitu. Perorálna biologická dostupnosť je variabilná, avšak pri 100 mg perorálnej dávke je priemerne 76 % a pri 400 mg perorálnej dávke je 48 %.

Distribúcia

Stredná hodnota distribučného objemu v rovnovážnom stave klesá v rozsahu od 18 do 29 litrov alebo od 7 do 17 l/m². Etopozid vykazuje slabú penetráciu do CSF (cerebro-spinálna tekutina). *In vitro* sa etopozid pevne viaže na ľudské plazmatické bielkoviny (97 %).

Pomer väzby etopozidu u pacientov s rakovinou a u zdravých dobrovoľníkov priamo koreluje so sérovým albumínom (pozri časť 4.4). U pacientov s rakovinou nenaviazaná frakcia etopozidu významne koreluje s bilirubínom.

Biotransformácia

Metabolit hydroxykyseliny [kyselina 4' dimetyl-epipodofylová-9-(4,6 O-etylidén-β-D-glukopyranozid)], vytvorený otvorením laktónového kruhu, sa zistil v moči dospelých a detí. Taktiež je prítomný v ľudskej plazme, pravdepodobne ako trans izomér. Glukuronidové a/alebo sulfátové konjugáty etopozidu sa taktiež vylučujú do ľudského moču. Okrem toho, O-demetylácia dimetoxyfenolového kruhu nastáva prostredníctvom izoenzymovej cesty CYP450 3A4 za vzniku zodpovedajúceho katecholamínu. Neexistuje žiadny dôkaz o účinku prvého prechodu pečťou pre etopozid. Neexistuje žiadna korelácia medzi absolútnou perorálnou biologickou dostupnosťou kapsúl etopozidu a mimo obličkovým klírensom. Neboli dokázané žiadne iné rozdiely v metabolizme a exkrécii etopozidu po podaní perorálnych kapsúl v porovnaní s intravenóznou infúziou.

Eliminácia

Dispozíciu etopozidu po intravenóznom podaní možno najlepšie popísať ako bifázický proces s distribučným polčasom približne 1,5 hodiny a terminálnym eliminačným polčasom v rozsahu 4 až 11 hodín. Hodnoty celkového klírensu látky v tele sa pohybujú od 33 do 48 ml/min alebo od 16 do 36 ml/min/m² a, rovnako ako terminálny eliminačný polčas, sú v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislé. Po intravenóznom podaní ¹⁴C etopozidu (100 až 124 mg/m²) bola stredná hodnota obnovy rádioaktivity v moči 56 % (45 % dávky bolo vylúčenej ako etopozid) a v stolici 44 % z dávky podanej za 120 hodín.

Linearita/nelinearita

Celkový klírens látky v tele a terminálny eliminačný polčas je v dávkovacom rozsahu od 100 do 600 mg/m² na dávke nezávislý. V rámci rovnakého rozsahu dávky sa plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie vs. čas (AUC) a hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) zvyšujú lineárne s dávkou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene užívajúcich etopozid sa preukázal znížený celkový telesný klírens, zvýšené AUC a vyšší distribučný objem v rovnovážnom stave (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s rakovinou a dysfunkciou pečene nie je celkový telesný klírens etopozidu znížený.

Staršia populácia

Aj keď boli pozorované malé rozdiely vo farmakokinetických parametroch medzi pacientmi ≤ 65 rokov a > 65 rokov, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

Pediatrická populácia

U detí sa približne 55 % dávky vylúči do moču ako etopozid za 24 hodín. Stredná hodnota renálneho klírensu etopozidu je 7 až 10 ml/min/m² alebo približne 35 % celkového telesného klírensu v rozsahu dávky od 80 až 600 mg/m². Etopozid je preto vylučovaný renálnymi procesmi aj nerenálnymi, t.j. metabolizáciou a vylučovaním žlče. Vplyv ochorenia obličiek na plazmatický klírens etopozidu u detí nie je známy. U detí sú zvýšené hladiny SGPT (sérová glutámovopyrohroznová aminotransferáza) spojené so zníženým celkovým telesným klírensom liečiva. Predchádzajúce užívanie cisplatiny u detí môže taktiež viesť k zníženiu celkového telesného klírensu etopozidu.

U detí bol zistený inverzný vzťah medzi hladinami albumínu v plazme a renálnym klírensom etopozidu.

Pohlavie

Aj keď boli medzi pohlaviami pozorované malé rozdiely vo farmakokinetických parametroch, tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné.

Liekové interakcie

V štúdií účinkov iných účinných látok na väzbu *in vitro* ¹⁴C etopozidu na ľudské bielkoviny v sére vytesňovali etopozid naviazaný na plazmatickú bielkovinu z väzby pri koncentráciách všeobecne dosahovaných *in vivo* len fenylbutazón, natriumsalicylát a kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita

U potkanov a myší bola pozorovaná anémia, leukopénia a trombocytopénia, kým psy mali miernu reverzibilnú deterioráciu funkcie pečene a obličiek. V predklinických štúdiách bola násobná dávka (založená na dávkach mg/m²) pre tieto zistenia bez pozorovaných nežiaducich účinkov približne $\geq 0,05$ krát vyššia v porovnaní s najvyššou klinickou dávkou. Predklinické druhy boli v porovnaní s človekom citlivejšie na cytotoxické látky. U potkanov a myší bola hlásená testikulárna atrofia, zástava spermatogenézy a spomalený rast.

Mutagenita

Etopozid má mutagénny účinok na bunky cicavcov.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na zvieratách bolo podávanie etopozidu spojené s embryotoxicitou a teratogenitou závislými na dávke.

Karcinogénny potenciál

Na základe mechanizmu účinku sa má etopozid u ľudí považovať za potenciálne karcinogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsule

Kyselina citónová, bezvodá (E330)
Makrogol 400 (E1521)
Glycerol (85 percent) (E422)
Voda, čistená

Obal kapsule

Glycerol (85 percent) (E422)
Želatína (E441)
Sodná soľ etylparahydroxybenzoátu (E215)
Sodná soľ propylparahydroxybenzoátu (E217)
Oxid titaničný (E171)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Majú sa dodržiavať postupy pre správnu manipuláciu a likvidáciu antikarcinogénnych liekov.

Pri manipulácii s cytostatikami sa musí zaobchádzať obozretne. Postupujte vždy v súlade s postupmi na predchádzanie expozície. Opatrenia zahŕňajú používanie vhodných ochranných pomôcok, ako je nosenie rukavíc a umývanie rúk mydlom a vodou po manipulácii s takýmito liekmi. Ak pokožka príde do kontaktu s etopozidom, sliznicami alebo očami, okamžite pokožku umyte mydlom a vodou a sliznice alebo oči prepláchnite vodou.

Neotvárajte <flašu> <blister> so zjavným únikom obsahu kapsule.

<Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.>

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Príloha 1 - Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}

Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}>

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

<{DD/MM/RRRR}>

<{DD. mesiac RRRR}>

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke [názov prepojenia agentúry MS].

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE BALENIE A ŠTÍTOK NA FľaŠI

1. NÁZOV LIEKU

VEPESID a súvisiace názvy 50 mg mäkké kapsuly
VEPESID a súvisiace názvy 100 mg mäkké kapsuly

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

etopozid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 50 mg etopozidu.
Každá mäkká kapsula obsahuje 100 mg etopozidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodnú soľ etylparahydroxybenzoátu a sodnú soľ propylparahydroxybenzoátu (ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii)

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický. Zaobchádzajte s opatrnosťou.

Neotvárajte žiadny blister so zjavným únikom obsahu kapsule.

Neotvárajte žiadnu fľašu so zjavným únikom obsahu kapsule.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Strip blistra 50 mg a 100 mg

1. NÁZOV LIEKU

VEPESID a súvisiace názvy 50 mg mäkké kapsuly
VEPESID a súvisiace názvy 100 mg mäkké kapsuly

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

etopozid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

Názov

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Cytotoxický. Zaobchádzajte s opatrnosťou.

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

VEPESID a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mg mäkké kapsuly
VEPESID a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 100 mg mäkké kapsuly

etopozid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

[Má byť vyplnené národne]

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VEPESID a súvisiace názvy a na čo sa používa
2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako užijete VEPESID a súvisiace názvy
3. Ako užívať VEPESID a súvisiace názvy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VEPESID a súvisiace názvy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VEPESID a súvisiace názvy a na čo sa používa

Názov tohto lieku je VEPESID a súvisiace názvy. Každá kapsula obsahuje 50 mg alebo 100 mg etopozidu ako účinnej látky.

Etopozid patrí do skupiny liekov nazývaných cytostatiká, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny.

VEPESID a súvisiace názvy sa používa na liečbu týchto typov karcinómov u dospelých:

- rakovina semenníkov
- malobunkový a nemalobunkový karcinóm pľúc
- rakovina krvi (akútna myeloblastická leukémia)
- nádor lymfatického systému (Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm)
- karcinóm vaječníkov.

Presný dôvod, prečo vám bol predpísaný VEPESID a súvisiace názvy kapsuly je najlepšie prekonzultovať s vaším lekárom.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako užijete VEPESID a súvisiace názvy

Neužívajte VEPESID a súvisiace názvy

- ak ste alergický na etopozid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak ste boli nedávno očkovaný živou očkovacou látkou vrátane očkovacej látky proti žltej zimnici.
- ak dojčíte alebo plánujete dojčiť.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného alebo si nie ste istý, či sa vás to týka, povedzte to vášmu lekárovi, ktorý vám poradí.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať VEPESID a súvisiace názvy, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte akékoľvek **infekcie**.
- ak ste už podstúpili liečbu **ožarovaním alebo chemoterapiu**.
- ak máte nízke hladiny proteínu nazývaného **albumín** v krvi.
- ak máte poruchu funkcie pečene alebo obličiek.

Účinná protinádorová liečba môže rýchlo zničiť veľký počet rakovinových buniek. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže stať, že sa do krvi uvoľnia škodlivé množstvá látok z týchto nádorových buniek. Ak sa to stane, môže to spôsobiť problémy s pečeňou, obličkami, srdcom alebo krvou, ktoré môžu spôsobiť smrť, ak sa neliečia.

Počas liečby týmto liekom bude potrebné, aby váš lekár vykonával pravidelné krvné testy na sledovanie hladín týchto látok, aby sa tomu zabránilo.

Tento liek môže spôsobiť zníženie hladín niektorých krvných buniek, čo u vás môže spôsobiť výskyt infekcií alebo to môže znamenať, že vaša krv sa nebude zrážať tak, ako by sa mala, keď sa porežete. Krvné testy sa budú vykonávať na začiatku vašej liečby a pred každou užitou dávkou, aby sa zabezpečilo, že sa také niečo nestane.

Ak máte zníženú funkciu pečene alebo obličiek, váš lekár bude tiež chcieť vykonávať pravidelné krvné testy na sledovanie týchto hladín.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov nebola doteraz stanovená.

Iné lieky a VEPESID a súvisiace názvy

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Toto je obzvlášť dôležité

- ak užívate liek s účinnou látkou cyklosporín (liek používaný na zníženie činnosti imunitného systému).
- ak ste liečený cisplatinou (liek na liečbu rakoviny).
- ak užívate fenytoín alebo iné lieky na liečbu epilepsie.
- ak užívate warfarín (liek používaný proti zrážaniu krvi).
- ak ste boli nedávno očkovaný nejakými živými očkovacími látkami.
- ak užívate fenylobutazón, nátriumsalicylát alebo kyselina acetylsalicylová.
- ak užívate nejaké antracyklíny (skupina liekov, ktorá sa používa pri liečbe rakoviny).
- ak užívate akékoľvek lieky s podobným mechanizmom účinku ako má liek VEPESID.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

VEPESID a súvisiace názvy sa nesmie užívať počas tehotenstva, kým to nie je jednoznačne stanovené lekárom.

Počas užívania lieku VEPESID a súvisiace názvy nesmiete dojčiť.

Pacienti aj pacientky v plodnom veku musia počas liečby liekom VEPESID a súvisiace názvy a najmenej 6 mesiacov po jej skončení používať účinnú antikoncepcnú metódu (*napr.* bariérovú metódu alebo kondómy).

Pacientom liečeným liekom VEPESID a súvisiace názvy sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a najmenej 6 mesiacov po jej skončení. Mužom sa navyše odporúča vyhľadať poradenstvo ohľadom uskladnenia spermií pred začatím liečby.

Pacienti aj pacientky, ktorí zvažujú počatie dieťaťa po skončení liečby liekom VEPESID a súvisiace názvy, musia túto skutočnosť prekonzultovať so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa však cítite unavený, je vám zle od žalúdka, točí sa vám hlava alebo máte závrat, nevykonávajte túto činnosť, kým sa neporadíte s vaším lekárom.

VEPESID a súvisiace názvy obsahuje

VEPESID a súvisiace názvy obsahuje sodnú soľ etylparahydroxybenzoátu a sodnú soľ propylparahydroxybenzoátu. Tieto môžu spôsobiť alergické reakcie (pravdepodobne oneskorené).

3. Ako užívať VEPESID a súvisiace názvy

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávku, ktorú dostanete bude pre vás špecifická avypočíta ju pre vás lekár. Zvyčajná dávka je 100 až 200 mg/m² povrchu tela denne zhruba počas 5 dní alebo 200 mg/ m² povrchu tela v 1., 3. a 5. deň. Denné dávky sa môžu niekedy rozdeliť tak, aby sa užíli ráno a večer. Tento liečebný postup sa môže opakovať v závislosti od výsledkov krvných testov, avšak nie skôr, než za 21 dní po prvom liečebnom cykle.

Niekedy sa používa alternatívne dávkovanie 50 mg/m² povrchu tela každý deň počas 2 až 3 týždňov. Tento liečebný cyklus sa môže opakovať v závislosti od výsledkov krvných testov, avšak nie skôr, než za 7 dní po prvom liečebnom cykle.

Lekár môže niekedy predpísať inú dávku, najmä, ak máte problémy s obličkami.

Kapsuly sa musia užiť nalačno a zapiť pohárom vody.

Ak užijete viac lieku VEPESID a súvisiace názvy ako máte

Ak užijete príliš veľa kapsúl, vyhľadajte najbližšiu pohotovosť alebo okamžite kontaktujte svojho lekára. Vezmite si so sebou prázdne balenie lieku a akékoľvek zvyšné kapsule.

Ak zabudnete užiť VEPESID a súvisiace názvy

Ak vynecháte alebo zabudnete užiť dávku lieku, NEZNEPOKOJUJTE SA – iba užite nasledujúcu dávku v stanovenom čase. NEUŽÍVAJTE dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať liek a okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky: opuch jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním, rýchly tep srdca, začervenanie pokožky alebo vyrážka. Môže sa jednáť o prejavy závažnej alergickej reakcie.

Ak sa VEPESID užíval spolu s inými liekmi používanými na liečbu rakoviny, tak bolo niekedy pozorované závažné **poškodenie pečene, obličiek alebo srdca** v dôsledku stavu nazývaného syndróm rozpadu nádoru spôsobeného uvoľňovaním škodlivého množstva látok z nádorových buniek do krvného obehu.

Ďalšie vedľajšie účinky vyskytujúce sa pri užívaní lieku VEPESID a súvisiace názvy sú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- poruchy krvi (to je dôvod, prečo sa u vás budú vykonávať krvné testy medzi liečbnými cyklami)
- dočasná strata vlasov
- nevoľnosť (nauzea) a vracanie
- bolesť brucha
- strata chuti do jedla
- zmena farby pokožky (pigmentácia)
- zápcha
- pocit slabosti (asténia)
- celkový pocit nepohody (nespokojnosť)
- poškodenie pečene (hepatotoxicita)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- akútna leukémia
- nepravidelný tep srdca (arytmia) alebo infarkt srdca (infarkt myokardu)
- závrat
- hnačka
- vysoký krvný tlak
- opar na perách, afty v ústach alebo v hrdle
- problémy s pokožkou ako je svrbenie alebo vyrážka

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- mravčenie alebo strata citlivosti rúk a nôh

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- pálenie záhy
- začervenanie
- sťažené prehĺtanie
- zmena vnímania chuti
- závažné alergické reakcie
- kŕče (záchvat)
- horúčka
- ospalosť alebo únava
- dočasná strata zraku
- závažné kožné reakcie a/alebo reakcie na slizniciach, ktoré môžu zahŕňať bolestivé pľuzgiere a horúčku, vrátane rozsiahleho odlupovania kože (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza)
- vyrážka podobná popáleniu kože zo slnka, ktorá sa môže objaviť na koži, ktorá bola

- ťažkosti s dýchaním

ožarovaná a môže byť závažná (dermatitída vyvolaná ožarovaním)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • syndróm rozpadu nádoru (komplikácie z látok uvoľňovaných z liečených nádorových buniek, ktoré sa uvoľňujú do krvi) • infekcia • opuch tváre alebo jazyka • neplodnosť | <ul style="list-style-type: none"> • krvácanie • sťažené dýchanie • zvýšené hladiny pečeňových enzýmov • zvýšená hladina bilirubínu |
|--|---|

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VEPESID a súvisiace názvy

[Má byť vyplnené národne]

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvárajte <blister> <flašu> so zjavným únikom obsahu kapsule.

Tak ako so všetkými liekmi používanými na liečbu rakoviny, pri manipulácii s liekom VEPESID a súvisiace názvy kapsuly sa musí zaobchádzať s opatrnosťou. Predchádzajte dotýkaniu sa kapsuly nosením rukavíc a po manipulácii s liekom si umyte ruky mydlom a vodou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VEPESID a súvisiace názvy obsahuje

- Liečivo je etopozid.
- Ďalšie zložky sú: bezvodá kyselina citrónová (E330), glycerol (85 percent) (E422), makrogol 400 (E1521) a voda. Obal kapsule obsahuje želatínu (E441), glycerol (85 percent) (E422), červený oxid železitý (E172), sodnú soľ etylparahydroxybenzoátu (E215), sodnú soľ propylparahydroxybenzoátu (E217) a oxid titaničitý (E171).

[Má byť vyplnené národne]

Ako vyzerá VEPESID a súvisiace názvy a obsah balenia

Kapsuly VEPESID sú nepriehľadné, ružové, mäkké želatínové kapsuly.

[Má byť vyplnené národne]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

Výrobca

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800

04013 Sermoneta

Latina, Taliansko

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP)
pod nasledovnými názvami:**

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

[Má byť vyplnené národne]