

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VEPESID 50 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține etopozidă 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale de 50 mg conține:

- p-hidroxibenzoat de etil de sodiu 0,93 mg (E215) și
- p-hidroxibenzoat de n-propil de sodiu 0,47 mg (E217).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi

Opace roz

Capsule gelatinoase moi, oblonge, opace, roz, cu diametrul de aproximativ 8,1 mm și lungimea de aproximativ 19,8 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice****Cancer testicular recurent sau refractar**

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

Cancer pulmonar cu celule mici

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

Limfom Hodgkin

VEPESID este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul de a doua linie a limfomului Hodgkin la adulți.

Limfom non-Hodgkin

VEPESID este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin recidivant sau refractar la adulți.

Leucemie mieloidă acută

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

Cancer ovarian

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

VEPESID este indicat în asociere cu alte medicamente chimioterapice aprobate pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial rezistent la chimioterapia pe baza de platină/refractor la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza de VEPESID capsule se bazează pe doza recomandată pentru administrare intravenoasă, luându-se în considerare biodisponibilitatea dependentă de doză a VEPESID capsule. 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 intra-individuală de expunere a pacienților (*și anume* între cure) este mai mare în cazul administrării orale decât în urma administrării intravenoase (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Monoterapia

Doza obișnuită de VEPESID 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 administrată oral, 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 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 doze alternativ

Un regim de doze alternativ pentru capsulele de VEPESID este de 50 mg/m²/zi timp de 2 până la 3 săptămâni, cure repetate după o pauză de o săptămână sau recuperarea după mielosupresie.

Neutropenia și trombocitopenia

Pacienții nu trebuie să înceapă o nouă cură de tratament cu VEPESID 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 la copii și adolescenți cu vârsta 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.

Insuficiența 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. Dozele 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 metabolizii 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, p-hidroxibenzoat de etil de sodiu (E215), p-hidroxibenzoat de n-propil de sodiu (E217) 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).

Alăptarea (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

VEPESID trebuie administrat și monitorizat exclusiv sub supravegherea unui medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În toate cazurile în care utilizarea VEPESID se ia în considerare 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 administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie luate măsurile de remediere adecvate, la latitudinea opiniei clinice a medicului. Reluarea tratamentului cu VEPESID

trebuie efectuată cu grijă, prin aprecierea adecvată a necesității de administrare în continuare a medicamentului și cu acordarea unei atenții sporite asupra unei posibile reveniri a toxicității.

Variabilitatea intra-individuală a fiecărui pacient

Datele disponibile privind eficacitatea etopozidei în diferite indicații se bazează în general pe studiile în care etopozida a fost administrată intravenos. Variabilitatea intra-individuală de expunere (*și anume* între cure) 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%). Creșterea variabilității intra-individuale de expunere poate duce la o variabilitate mai mare a raportului doză-răspuns *și anume*, poate rezulta o variabilitate mai mare a sensibilității pacienților de a se confrunta cu toxicitate asociată tratamentului de la cură la cură, și potențială afectare a eficacității generale a tratamentului la anumiți pacienți. Din acest motiv, este foarte important ca avantajele administrării pe cale orală să fie atent analizate în comparație 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. Mielosupresia letală a fost raportată în urma administrării de etopozidă. Pacienții care se află în curs de tratament cu VEPESID 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: 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 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.

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 în cadrul schemelor 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 leucemie secundară după ce au urmat scheme chimioterapeutice care nu conțineau 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 un timp mediu până la dezvoltarea leucemiei de aproximativ 32 de luni.

Hipersensibilitatea

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

Concentrație scăzută de albumină serică

Concentrația scăzută de albumină serică este asociată expunerii crescute la etopozidă. În consecință, pacienții cu concentrații scăzute 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 asociere 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 pacienții 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 cu scopul ulterior al procreării (vezi pct. 4.6).

Excipienți

VEPESID conține parahidroxibenzoat de etil sodic și parahidroxibenzoat de propil sodic

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

VEPESID conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de VEPESID 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 etopozida au determinat o creștere cu 80% a expunerii la etopozidă (ASC) cu o scădere cu 38% a clearance-ului total al etopozidei din organism, comparativ cu etopozida administrată în monoterapie.

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

Tratamentul concomitent cu fenitoină este asociat cu creșterea clearance-ului etopozidei și scăderea eficacității; și tratamentul cu alte antiepileptice inductoare enzimatic poate fi asociat cu creșterea clearance-ului și cu scăderea eficacității VEPESID.

Legarea de proteinele plasmatice *in vitro* este de 97%. Fenilbutazona, salicilatul de sodiu și acidul acetilsalicilic pot deplasa etopozida de pe proteinele plasmatice.

Efectul etopozidei asupra farmacocineticii altor medicamente

Administrarea concomitentă de medicamente antiepileptice și VEPESID 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 aflate la vârsta fertilă /Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă 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 nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu etopozidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și 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. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu VEPESID, 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 cu scopul ulterior al procreării.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra 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 adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Supresia măduvei osoase care limitează doza este toxicitatea cea mai semnificativă asociată tratamentului cu VEPESID. În cadrul studiilor clinice în care a fost administrat VEPESID 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. Aceste reacții adverse prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, și 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* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă (Termeni MedDRA)
<i>Infecții și infestări</i>	cu frecvență necunoscută	Infecție*
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și</i>	Frecvente	Leucemie acută

<i>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
* inclusiv infecții oportuniste cum este pneumonia cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> ** 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 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 limbii 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).

VEPESID conține parahidroxibenzoat de etil sodic și parahidroxibenzoat de propil sodic

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

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1,
București 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

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 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 ruperea catenelor duble ale 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

Volumul mediu 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. 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 metabolizarea și excreția etopozidei după administrarea orală comparativ cu administrarea perfuziei intravenoase.

Eliminare

În cazul administrării intravenoase, 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 plasmatică terminal, prin eliminare 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 plasmatică terminal, prin eliminare sunt independente de doza care variază între 100 și 600 mg/m². În același interval al dozei, arile de sub curbele concentrației plasmatice versus timp (ASC) și valorile maxime ale concentrației plasmatice (C_{max}) cresc liniar 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 plasmatic al etopozidei nu este cunoscut la copii și adolescenți. La copii și adolescenți, concentrații crescute ale TGP 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 ¹⁴C 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 câinele au manifestat o deteriorare ușoară a funcțiilor hepatică și renală. Dozele repetate (pe baza dozelor de mg/m²) 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)
p-hidroxibenzoat de n-propil de sodiu (E217)
p-hidroxibenzoat de etil de sodiu (E215)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al- PVDC conținând 20, 50 capsule moi.

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

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 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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.