

## **Příloha I**

### **Seznam léčivých přípravků a jejich forem**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Rakousko	Bristol-Myers Squibb GesmbH Rivergate / Gate 1 / 5.OG, Handelskai 92, 1200 Vienna, Austria	Vepesid	100 mg	Tobolka	Perorální podání
Belgie	Bristol-Myers Squibb Belgium S.A. Chaussée De La Hulpe, 185, 1170 Bruxelles, Belgium	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Chorvatsko	Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o. Budějovická 778/3, Michle, 140 00 Prague, Czech Republic	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Dánsko	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Estonsko	Bristol-Myers Squibb Gyogyszerkereskedelmi Kft. Lövház u. 39, 1024 Budapest, Hungary	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Finsko	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Německo	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29, München, 80636, Germany	Vepesid K	50 mg	Tobolka	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Německo	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29, München, 80636, Germany	Vepesid K	100 mg	Tobolka	Perorální podání
Irsko	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals, Swords, County Dublin, Ireland	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Irsko	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals, Swords, County Dublin, Ireland	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Itálie	Bristol-Myers Squibb S.R.L. Via Virgilio Maroso, 50, 00142 Rome, Italy	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Itálie	Bristol-Myers Squibb S.R.L. Via Virgilio Maroso, 50, 00142 Rome, Italy	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Lucembursko	Bristol-Myers Squibb Belgium S.A. Chaussée De La Hulpe, 185, 1170 Bruxelles, Belgium	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Nizozemsko	Bristol-Myers Squibb B.V. Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, The Netherlands	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Nizozemsko	Bristol-Myers Squibb B.V. Orteliuslaan 1000, Utrecht, 3528 BD, The Netherlands	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Norsko	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Rumunsko	Bristol-Myers Squibb Gyogyszerkereskedelmi Kft. Lövház u. 39, 1024 Budapest, Hungary	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Rumunsko	Bristol-Myers Squibb Gyogyszerkereskedelmi Kft. Lövház u. 39, 1024 Budapest, Hungary	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Slovinsko	Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o. Budějovická 778/3, Michle 140 00 Prague 4, Czech Republic	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Španělsko	Bristol-Myers Squibb S.A. C/Quintanavides, 15, 28050 Madrid, Spain	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Španělsko	Bristol-Myers Squibb S.A. C/Quintanavides, 15, 28050 Madrid, Spain	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Švédsko	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Velká Británie	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, UB8 1 DH, United Kingdom	Vepesid	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání
Velká Británie	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, UB8 1 DH, United Kingdom	Vepesid	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Přípravek Vepesid obsahuje etoposid, polosyntetický derivát podofylotoxinu, který narušuje dvouvláknovou DNA prostřednictvím interakce s DNA topoizomerázou II nebo tvorbou volných radikálů. Je k dispozici ve formě 50mg a 100mg tobolek pro perorální použití. Etoposid se používá k léčbě různých nádorových onemocnění. První evropská registrace byla udělena dne 29. května 1981 v NL. Přípravek Vepesid byl následně schválen v AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI a UK.

Přípravek Vepesid a související názvy byl zařazen do seznamu přípravků pro harmonizaci souhrnu údajů o přípravku, který vypracoval výbor CMDh v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES.

Vzhledem k tomu, že členské státy přijaly ohledně registrace výše uvedených přípravků rozdílná vnitrostátní rozhodnutí, uvědomila Evropská komise dne 14. října 2015 výbor CHMP / Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o předložení záležitosti přípravku Vepesid a souvisejících názvů k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými informacemi o přípravku, a tak v rámci EU sjednotit různé informace o přípravku.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Zrevidovanými indikacemi v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku jsou:

- Recidivující nebo refrakterní karcinom varlat
- Malobuněčný karcinom plic
- Hodgkinův lymfom
- Non-Hodgkinův lymfom
- Akutní myeloidní leukémie
- Karcinom vaječníků: non-epiteliální ovariální karcinom a ovariální karcinom rezistentní na platinu / refrakterní epitheliální ovariální karcinom

Pokud jde o dávkování, všech 17 souhrnů údajů o přípravku v bodě 4.2 uvádí, že perorální dávka tobolek etoposidu je založena na doporučené intravenózní dávce (i.v.), a zmiňuje, že při předepisování přípravku je nutné zohlednit biologickou dostupnost, protože se u jednotlivých pacientů liší. Oddíl týkající se dávkování u dospělých obsahuje podrobnosti o monoterapii, kombinované léčbě, alternativním režimu dávkování a úpravách dávkování u nízkého počtu neutrofilů. Bezpečnost a účinnost přípravku Vepesid a souvisejících názvů u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny.

Na základě údajů o biologické dostupnosti <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup> je doporučená perorální dávka 100 až 200 mg/m<sup>2</sup>/den podávaná 1.–5. den v rámci 21denního nebo 28denního cyklu nebo 200 mg/m<sup>2</sup>/den podávaná po dobu tří dnů (nejčastěji 1.–3. den nebo 1., 3. a 5. den) v rámci 21denního nebo 28denního cyklu.

Dostupné údaje o účinnosti etoposidu v různých indikacích jsou z velké části založeny na studiích, ve kterých byl etoposid podáván intravenózně. Bylo zjištěno, že při perorálním podání je variabilita expozice u pacientů (tj. mezi cykly) značně vyšší než po intravenózním podání. Variační koeficient je přibližně 30 % pro perorální podání oproti 10 % pro intravenózní podání (variabilita mezi pacienty je podobná po intravenózním nebo perorálním podání, tj. 30–40 %).

Zvýšená variabilita expozice u pacientů může vést k větší variabilitě vztahu mezi dávkou a odpovědí, což s každým dalším cyklem zvyšuje variabilitu citlivosti u pacientů vůči toxicitě

<sup>1</sup> Hande KR, Krozely MG, Greco FA et al. Bioavailability of Low-Dose Oral Etoposide. J Clin Oncol 1993; 11:374-377

<sup>2</sup> Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, et al. Cancer 1999; 67:231-244.

v souvislosti s léčbou a potenciálně u některých pacientů ovlivňuje celkovou účinnost léčby. Z tohoto důvodu je velmi důležité, aby přínosy perorálního podání byly pečlivě zváženy vzhledem k nevýhodám ve smyslu vyšší variability mezi pacienty v expozici po perorálním podání, která by měla být individuálně vyhodnocena. To je obzvláště důležité, pokud jsou pacienti léčeni v rámci terapeutického režimu (např. pro karcinom varlat). Z tohoto důvodu se výbor CHMP rozhodl zahrnout další informace do bodů 4.2 a 4.4 s cílem informovat lékaře o možných nevýhodách perorálního a intravenózního podání etoposidu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se výbor CHMP rozhodl nedoporučit snížení dávky, jestliže je clearance kreatininu > 50 ml/min, což je podpořeno dostupnou literaturou<sup>[3][4][5][6][7]</sup>. Při poruše funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 15–50 ml/min) se doporučuje snížení dávky o 25 %. Držitel rozhodnutí o registraci také projednával snížení dávky u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu (CrCl < 15 ml/min). Údaje v literatuře u pacientů s CrCl méně než 15 ml/min a na dialýze silně naznačují, že u těchto pacientů je potřeba další snížení dávky, jak vyplývá z posudku Inoue a kol. (2004)<sup>[8]</sup>. Tato skutečnost byla zohledněna v upozornění v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku.

V souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku bylo odsouhlaseno, že do bodu 4.3 souhrnu údajů o přípravku se jako kontraindikace přidají přecitlivělost a souběžné podání živých vakcín. Imunosuprese je častým nežádoucím účinkem etoposidu zejména při souběžném podání živých vakcín a v souhrnu údajů o přípravku je uvedena jako velmi častá. Kojení bylo zařazeno jako kontraindikace vzhledem k tomu, že kojící ženy mohou pro účely výživy dítěte nahradit kojení mléčnými výrobky.

V bodě 4.4 byla harmonizována následující zvláštní upozornění a opatření pro použití, která byla již součástí některých nebo většiny vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku: variabilita mezi pacienty, myelosuprese, sekundární leukémie, přecitlivělost, reakce v místě vpichu, nízký sérový albumin, porucha funkce ledvin a jater, syndrom nádorového rozpadu a mutagenní potenciál.

V bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku byly v harmonizovaném textu ponechány interakce, které byly zdokumentovány ve většině současných vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku.

S ohledem na fertilitu, těhotenství a kojení byly do bodu 4.6 souhrnu údajů o přípravku zahrnuty informace určené ženám ve fertilním věku týkající se antikoncepce u mužů a žen. Bod týkající se těhotenství byl revidován v souladu s příslušnými pokyny<sup>[9]</sup>. Pokud jde o kojení, etoposid se vylučuje do mléka (Léčivé přípravky a mateřské mléko: Thomas W. Hale), a kojení bylo přidáno jako kontraindikace. Text týkající se kojení byl odpovídajícím způsobem upraven. Výbor CHMP také poznamenal, že etoposid může snížit fertilitu u mužů. Do tohoto bodu byl zařazen text týkající se možnosti konzervace spermatu.

Do zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty drobné změny. V části týkající se označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně většina bodů byla ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni. Změny v souhrnu údajů

<sup>3</sup> Kreusser W., Herrmann R., Tschöpe W., a kol. Nephrological complications of cancer therapy (Nefrologické komplikace protinádorové léčby). *Contr Nephrol.* 1982; 33: 223–238.

<sup>4</sup> Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690-1695.

<sup>5</sup> Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

<sup>6</sup> Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug reanal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995; 21: 33-64.

<sup>7</sup> Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients 2014*, Chapter 15, pp.251-269.

<sup>8</sup> Inoue, A. et al, Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51–54 (2004)].

<sup>9</sup> Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).



o přípravku týkající se přímo uživatele byly rovněž zohledněny v příbalové informaci a schváleny výborem CHMP.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení informací o přípravku,
- informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sdělení pro přípravek Vepesid a související názvy a rovněž zbývající body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Vepesid a související názvy.

Výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Vepesid a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Vepesid a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.

## **Příloha III**

### **Informace o přípravku**

Poznámka:

Tyto informace o přípravku jsou výsledkem procedury přezkoumání, ke které se vztahuje toto rozhodnutí Komise.

Informace o přípravku mohou být následně podle potřeby aktualizovány kompetentními úřady členských států ve spolupráci s referenčním členským státem v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4, hlavy III směrnice 2001/83/ES.

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,  
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VEPESID a související názvy (viz Příloha 1) 50 mg měkké tobolky  
VEPESID a související názvy (viz Příloha 1) 100 mg měkké tobolky

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje etoposidum 50 mg  
Jedna tobolka obsahuje etoposidum 100 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 50mg tobolka obsahuje:

- 0,93 mg sodné sůli ethylparabenu (E215) a
- 0,47 mg sodné soli propylparabenu (E217).

Jedna 100mg tobolka obsahuje:

- 1,22 mg sodné soli ethylparabenu (E215) a
- 0,61 mg sodné soli propylparabenu (E217).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se na národní úrovni]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### **Recidivující nebo refrakterní testikulární tumory**

Přípravek VEPESID a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě recidivujících nebo refrakterních testikulárních tumorů u dospělých.

#### **Malobuněčný karcinom plic**

Přípravek VEPESID a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě malobuněčného karcinomu plic u dospělých.

#### **Hodgkinův lymfom**

Přípravek VEPESID a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky jako druhá volba k léčbě Hodgkinova lymfomu u dospělých.

#### **Non-Hodgkinův lymfom**

Přípravek VEPESID a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě relabujícího nebo refrakterního non-Hodgkinova lymfomu u dospělých.

#### **Akutní myeloidní leukemie**

Přípravek VEPESID a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemie u dospělých.

### **Ovariální tumory**

Přípravek VEPESID a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími schválenými chemoterapeutiky k léčbě neepiteliálních tumorů ovarií u dospělých.

Přípravek VEPESID a související názvy je indikován k léčbě na platinu rezistentních/refrakterních epiteliálních tumorů ovarií u dospělých.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Přípravek VEPESID a související názvy tobolek má být podáván a monitorován pouze kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků nebo pod jeho dohledem (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Dávka tobolek přípravku VEPESID a související názvy je založena na doporučené intravenózní dávce s přihlédnutím k biologické dostupnosti tobolek přípravku VEPESID a související názvy, která závisí na dávce. Perorální dávka 100 mg by byla srovnatelná s intravenózní dávkou 75 mg; perorální dávka 400 mg by byla srovnatelná s intravenózní dávkou 200 mg. Variabilita expozice u téhož pacienta (*tj.* mezi cykly) je vyšší po perorálním podání než po intravenózním podání (viz bod 4.4 a 5.2).

#### ***Monoterapie***

Obvyklá dávka přípravku VEPESID a související názvy podávaná perorálně je 100 až 200 mg/m<sup>2</sup>/den 1. až 5. den nebo 200 mg/m<sup>2</sup>/den 1., 3. a 5. den každé 3 až 4 týdny. Denní dávky vyšší než 200 mg je nutno rozdělit a podávat dvakrát denně.

#### ***Kombinovaná terapie***

Obvyklá dávka přípravku VEPESID a související názvy podávaná perorálně je 100 až 200 mg/m<sup>2</sup>/den 1. až 5. den nebo 200 mg/m<sup>2</sup>/den 1., 3. a 5. den každé 3 až 4 týdny v kombinaci s dalšími přípravky schválenými k léčbě daného onemocnění.

Dávkování je třeba upravit s ohledem na myelosupresivní účinky ostatních přípravků v kombinaci či účinky předchozí radioterapie nebo chemoterapie (viz bod 4.4), které mohly negativně ovlivnit rezervu kostní dřeně. Dávky následující po počáteční dávce je třeba upravit, pokud je počet neutrofilů nižší než 500 buněk/mm<sup>3</sup> po dobu více než 5 dní. Navíc je třeba upravit dávku v případě výskytu horečky, infekcí nebo při počtu trombocytů pod 25 000 buněk/mm<sup>3</sup>, který není způsoben onemocněním. Následné dávky je třeba upravit v případě výskytu toxicity 3. nebo 4. stupně, nebo pokud je renální clearance kreatininu nižší než 50 ml/min. Při poklesu clearance kreatininu na 15 až 50 ml/min se doporučuje snížit dávku o 25 %.

#### ***Alternativní dávkovací schéma***

Alternativní dávkovací schéma tobolek přípravku VEPESID a související názvy je 50 mg/m<sup>2</sup>/den po dobu 2 až 3 týdnů, přičemž kúry se opakují po jednotýdenním klidovém období nebo po zotavení z myelosuprese.

#### ***Neutropenie a trombocytopenie***

Pacienti nesmí zahájit nový cyklus léčby přípravkem VEPESID a související názvy, pokud je počet neutrofilů nižší než 1 500 buněk/mm<sup>3</sup> nebo počet trombocytů nižší než 100 000 buněk/mm<sup>3</sup>, s výjimkou situací, kdy je tento stav způsoben maligním onemocněním.

### ***Starší populace***

Dávkování u starších pacientů (ve věku > 65 let) není třeba upravovat kromě úpravy podle renální funkce (viz bod 5.2).

### ***Pediatrická populace***

Bezpečnost a účinnost přípravku VEPESID a související názvy u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### ***Porucha funkce ledvin***

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit následující úpravy úvodní dávky podle naměřené clearance kreatininu.

#### **Naměřená clearance kreatininu**

>50 ml/min  
15–50 ml/min

#### **Dávka etoposidu**

100 % dávky  
75 % dávky

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min a pacientů na dialýze bude pravděpodobně zapotřebí další snížení dávky, protože u těchto pacientů je clearance etoposidu dále snížena. Následné dávkování u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin musí být založeno na toleranci pacienta a klinickém účinku (viz bod 4.4). Protože etoposid a jeho metabolity nelze odstranit dialýzou, lze přípravek podat před hemodialýzou nebo po hemodialýze (viz bod 4.9).

### **Způsob podání**

Tobolky se užívají nalačno.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné použití vakcíny proti žluté zimnici nebo jiné živé vakcíny je u imunosuprimovaných pacientů kontraindikováno (viz bod 4.5).

Kojení (viz bod 4.6)

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek VEPESID a související názvy smí podávat a monitorovat pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků nebo pod jeho dohledem. Ve všech případech, kdy se v rámci chemoterapie uvažuje o podání přípravku VEPESID a související názvy, musí lékař vyhodnotit potřebu a užitečnost přípravku v porovnání s rizikem nežádoucích účinků. Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny včas, je většina z nich reverzibilní. Pokud se objeví závažné reakce, je nutno snížit dávku přípravku, nebo jej vysadit, přičemž se musí přijmout vhodná nápravná opatření podle klinického úsudku lékaře. Opakované zahájení léčby přípravkem VEPESID a související názvy je nutno provádět opatrně, přičemž je nutno náležitě zvážit další potřebu podávání tohoto přípravku a věnovat patřičnou pozornost možnému opakovanému výskytu toxicity.

### ***Variabilita u téhož pacienta***

Dostupné údaje o účinnosti etoposidu v různých indikacích jsou obecně založeny na studiích, v nichž byl etoposid podáván intravenózně. Variabilita expozice u téhož pacienta (tj. mezi cykly) je vyšší po perorálním podání než po intravenózním podání. Variční koeficient činí přibližně 30 % po perorálním podání oproti 10 % po intravenózním podání (variabilita mezi pacienty po intravenózním podání nebo po perorálním podání je podobná, tj. 30 až 40%). Zvýšená variabilita expozice u téhož pacienta může vést k vyšší variabilitě vztahu dávka-odpověď, tj. následně i k vyšší variabilitě pacientovy citlivosti k toxicitě související s léčbou mezi cykly, a potenciálně může mít u některých pacientů vliv na celkovou účinnost léčby. Z tohoto důvodu je rozhodující pečlivě zvažovat výhody perorální cesty podání proti nevýhodám vyšší variability expozice v rámci téhož pacienta po perorálním podání. V případě kurativního záměru je třeba použít intravenózní přípravek (viz bod 5.2).

### ***Myelosuprese***

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou přípravkem VEPESID a související názvy, která omezuje dávku, je útlum kostní dřeně. Po podání etoposidu byla hlášena fatální myelosuprese. U pacientů léčených přípravkem VEPESID a související názvy musí být během léčby i po ní pečlivě a často sledován případný výskyt myelosuprese. Na začátku léčby a před každou následující dávkou přípravku VEPESID a související názvy je nutno změřit následující hematologické ukazatele: počet trombocytů, hemoglobin, počet leukocytů a diferenciální krevní obraz. Pokud byla před zahájením léčby etoposidem aplikována radioterapie nebo chemoterapie, musí se ponechat dostatečný odstup, aby se kostní dřeň mohla zotavit. Přípravek VEPESID a související názvy se nesmí podávat pacientům, kteří mají počet neutrofilů nižší než  $1\,500$  buněk/ $\text{mm}^3$ , nebo počet trombocytů nižší než  $100\,000$  buněk/ $\text{mm}^3$ , s výjimkou situací, kdy je tento stav způsoben maligním onemocněním. Dávky následující po počáteční dávce je třeba upravit, jestliže je počet neutrofilů nižší než  $500$  buněk/ $\text{mm}^3$  více než 5 dní, nebo pokud je spojen s horečkou či infekcí, jestliže je počet trombocytů nižší než  $25\,000$  buněk/ $\text{mm}^3$ , jestliže se projeví toxicita 3. nebo 4. stupně nebo jestliže je renální clearance nižší než  $50$  ml/min.

Může vzniknout závažná myelosuprese s následnou infekcí nebo krvácením. Před zahájením léčby přípravkem VEPESID a související názvy je nutné dostat pod kontrolu bakteriální infekce.

### ***Sekundární leukemie***

U pacientů léčených chemoterapeutickými režimy zahrnujícími etoposid byl popsán výskyt akutní leukemie s myelodysplastickým syndromem nebo bez myelodysplastického syndromu. Ani kumulativní riziko, ani predisponující faktory související se vznikem sekundární leukemie nejsou známy. Předpokládá se, že roli může hrát jak schéma podávání, tak kumulativní dávky etoposidu, ale význam těchto faktorů nebyl jasně definován.

V některých případech sekundární leukemie u pacientů, jimž byly podávány epipodofylotoxiny, byla pozorována abnormalita chromozomu 11q23. Tato abnormalita byla rovněž pozorována u pacientů, u nichž se vyvinula sekundární leukemie po léčbě chemoterapeutickými režimy, které epipodofylotoxiny neobsahovaly, a u leukemie vzniklé de novo. Zdá se, že další charakteristikou, která je spojována se sekundární leukémií u pacientů léčených epipodofylotoxiny, je krátké období latence s průměrným mediánem přibližně 32 měsíců doby do vzniku leukemie.

### ***Hypersenzitivita***

Lékaři si musí být vědomi možnosti vzniku anafylaktické reakce při podávání přípravku VEPESID a související názvy, která se projevuje zimnicí, pyrexíí, tachykardií, bronchospasmem, dušností a hypotenzí, a která může být fatální. Léčba je symptomatická. Podávání přípravku VEPESID a



související názvy je nutno ihned ukončit a následně podle rozhodnutí lékaře podat presorické látky, kortikosteroidy, antihistaminika nebo objemové expandéry.

### ***Nízké hladiny albuminu v séru***

Při nízkých hladinách albuminu v séru je expozice etoposidu zvýšena. Pacienti, kteří mají nízké hladiny albuminu v séru, proto mohou mít vyšší riziko výskytu toxicity související s etoposidem.

### ***Porucha funkce ledvin***

U pacientů se středně těžkou (CrCl =15 až 50 ml/min) nebo těžkou (CrCl <15 ml/min) poruchou funkce ledvin na hemodialýze je nutno podávat sníženou dávku etoposidu (viz bod 4.2). Musejí se měřit hematologické ukazatele a u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je nutno zvážit úpravu dávkování v následujících cyklech podle hematologické toxicity a klinického účinku.

### ***Porucha funkce jater***

U pacientů s poruchou funkce jater je kvůli riziku akumulace nutné pravidelně sledovat jaterní funkce.

### ***Syndrom nádorového rozpadu***

Po použití etoposidu v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (v některých případech fatální). Pacienty je třeba pečlivě sledovat, aby bylo možné zjistit časné známky syndromu nádorového rozpadu, což platí zejména u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou rozsáhlé nádory citlivé na léčbu a renální insuficience. U pacientů s rizikem této komplikace léčby by také měla být zvážena vhodná preventivní opatření.

### ***Mutagenní potenciál***

S ohledem na mutagenní potenciál etoposidu se jak u pacientů, tak u pacientek během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení vyžaduje účinná antikoncepce. Pokud chce pacient/pacientka po ukončení léčby mít děti, doporučuje se konzultace s genetikem. Vzhledem k tomu, že etoposid může snižovat mužskou fertilitu, lze za účelem pozdějšího otcovství zvážit konzervaci spermatu (viz bod 4.6).

### **Přípravek VEPESID a související názvy obsahuje sodnou sůl ethylparabenu a sodnou sůl propylparabenu.**

Tobolky přípravku VEPESID a související názvy obsahují sodnou sůl propylparabenu a sodnou sůl ethylparabenu, které mohou způsobovat alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

### **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost přípravku VEPESID a související názvy u pediatrických pacientů dosud nebyla systematicky studována.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### ***Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku etoposidu***

Vysoká dávka cyklosporinu, vedoucí k plazmatickým koncentracím vyšším než 2 000 ng/ml, podaná s perorálním etoposidem, vedla v porovnání s etoposidem samotným k 80% nárůstu expozice etoposidu (AUC) s 38% poklesem celkové tělesné clearance etoposidu.

Souběžná léčba cisplatinou je spojena se sníženou celkovou tělesnou clearance etoposidu.

Souběžná léčba fenytoinem je spojena se zvýšenou clearance etoposidu a snížením účinnosti. Terapie jinými antiepileptiky, které jsou induktory enzymů, mohou být spojeny se zvýšenou clearance přípravku VEPESID a související názvy a sníženou účinností.

Vazba na plazmatické proteiny *in vitro* je 97 %. Fenylobutazon, natrium-salicylát a kyselina acetylsalicylová mohou etoposid z vazby na plazmatické proteiny vytěsnit.

#### ***Vliv etoposidu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků***

Vzhledem k farmakokinetickým interakcím mezi léčivy může souběžné podávání antiepileptik a přípravku VEPESID a související názvy vést ke snížené kontrole záchvatů.

Souběžné podávání warfarinu a etoposidu může vést ke zvýšeným hodnotám mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Doporučuje se pečlivě sledovat INR.

#### ***Farmakodynamické interakce***

Podání vakcíny proti žluté zimnici je spojeno se zvýšeným rizikem fatálního systémového vakcinačního onemocnění. U imunosuprimovaných pacientů jsou živé vakcíny kontraindikovány (viz bod 4.3).

Lze předpokládat, že předchozí nebo souběžné podávání jiných přípravků s podobným myelosupresivním účinkem, jako má etoposid, bude mít aditivní nebo synergické účinky (viz bod 4.4).

V předklinických experimentech byla hlášena zkřížená rezistence mezi antracykliny a etoposidem.

#### **Pediatrická populace**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### **Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen**

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby etoposidem používat účinnou antikoncepci k zabránění těhotenství. Bylo prokázáno, že etoposid je teratogenní pro myši a potkany (viz bod 5.3). S ohledem na mutagenní potenciál etoposidu se jak u pacientů, tak u pacientek během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení vyžaduje účinná antikoncepce (viz bod 4.4). Pokud chce pacient/pacientka po ukončení léčby mít děti, doporučuje se konzultace s genetikem.

#### **Těhotenství**

Údaje o podávání etoposidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Obecně může etoposid podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. Přípravek VEPESID a související názvy lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu etoposidem. Ženy ve fertilním věku je nutno poučit, aby se vyhnuly otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení. Pokud se tento přípravek užívá během těhotenství nebo pokud během jeho užívání pacientka otěhotní, je nutno pacientku obeznámit s potenciálním rizikem pro plod.

#### **Kojení**

Etoposid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek VEPESID a související názvy může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojených dětí. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro

dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku VEPESID a související názvy (viz bod 4.3).

### Fertilita

Vzhledem k tomu, že etoposid může snižovat mužskou fertilitu, lze za účelem pozdějšího otcovství zvážit konzervaci spermií.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Etoposid může vyvolat nežádoucí účinky, které mají vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, jako je únava, somnolence, nauzea, zvracení, kortikální slepota, reakce hypersenzitivity s hypotenzí. Pacientům, u nichž se objeví tyto nežádoucí účinky, je nutno doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejvýznamnější toxicitou spojenou s léčbou přípravkem VEPESID a související názvy, která omezuje dávku, je útlum kostní dřeně. V klinických studiích, u nichž byl přípravek VEPESID a související názvy podáván v monoterapii buď perorálně, nebo injekčně, byly nejčastějšími nežádoucí účinky bez ohledu na závažnost leukopenie (60 až 91 %), trombocytopenie (22 až 41 %), nauzea a/nebo zvracení (31 až 43 %) a alopecie (8 až 66 %).

#### Tabulkový s přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích a po uvedení na trh byly u přípravku VEPESID a související názvy hlášeny následující nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu, jež je definována následujícími kategoriemi: *velmi časté* ( $\geq 1/10$ ), *časté* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *méně časté* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *vzácné* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *není známo* (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek (terminologie MedDRA)</b>
<i>Infekce a infestace</i>	není známo	infekce
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	časté	akutní leukemie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	velmi časté	anemie, leukopenie, myelosuprese*, neutropenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	vzácné	anafylaktické reakce
	není známo	angioedém, bronchospasmus
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	není známo	syndrom nádorového rozpadu
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrať
	méně časté	periferní neuropatie
	vzácné	tranzitorní kortikální slepota, neurotoxicita (např. somnolence a únava), optická

		neuritida, epileptické záchvaty**
<i>Srdeční poruchy</i>	časté	arytmie, infarkt myokardu
<i>Cévní poruchy</i>	časté	hypertenze
	není známo	hemoragie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	vzácné	intersticiální pneumonitida, plicní fibróza
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	velmi časté	bolest břicha, anorexie, zácpa, nauzea a zvracení
	časté	průjem, mukozitida (včetně stomatitidy a ezofagitidy)
	vzácné	dysgeusie, dysfagie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	velmi časté	hepatotoxicita
	není známo	zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšený bilirubin
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	velmi časté	alopecie, pigmentace
	časté	pruritus, vyrážka, kopřivka
	vzácné	radiační „recall“ dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	není známo	neplodnost
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	velmi časté	astenie, malátnost
	vzácné	pyrexie
* Byla hlášena myelosuprese s fatálním zakončením ** Alergická reakce je někdy provázena epileptickým záchvatem.		

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků v následujících odstavcích, uvedená jako průměrný procentuální podíl, vychází ze studií, které používaly přípravek VEPESID a související názvy v monoterapii.

#### *Hematologická toxicita*

Po podání etoposidu byla hlášena myelosuprese s fatálním zakončením (viz bod 4.4). Myelosuprese většinou omezuje dávku. K úplné obnově funkce kostní dřeně obvykle dojde do 20. dne, přičemž kumulativní toxicita nebyla hlášena. K nejhlubšímu poklesu (tzv. nadir) hladin granulocytů a trombocytů obvykle dochází za 10 až 14 dní po podání etoposidu v závislosti na cestě podání a léčebném schématu. K největšímu poklesu obvykle dochází dříve při intravenózním podání než při

perorálním podání. U 60 až 91 % pacientů léčených etoposidem byla pozorována leukopenie a u 3 až 17 % závažná leukopenie (méně než 1 000 buněk/mm<sup>3</sup>). U 22 až 41 % pacientů léčených etoposidem byla pozorována trombocytopenie a u 1 až 20 % závažná trombocytopenie (méně než 50 000 trombocytů/mm<sup>3</sup>). U pacientů s neutropenií léčených etoposidem byly rovněž velmi často hlášeny horečka a infekce.

#### *Gastrointestinální toxicita*

Hlavními gastrointestinálními toxicitami etoposidu jsou nauzea a zvracení. Nauzeu a zvracení lze obvykle zvládnout antiemetickou léčbou.

#### *Alopecie:*

Reverzibilní alopecie, někdy progredující do úplné holohlavosti, byla pozorována až u 66 % pacientů léčených etoposidem.

#### *Hypertenze*

V klinických studiích s etoposidem byly hlášeny epizody hypertenze. Pokud se u pacientů léčených etoposidem objeví klinicky významná hypertenze, je nutno zahájit vhodnou podpůrnou léčbu.

#### *Hypersenzitivita*

Po úvodní dávce etoposidu se mohou vyskytnout anafylaktické reakce, které se projevují zimnicí, horečkou, tachykardií, bronchospasmem, dušností a hypotenzí a mohou být fatální. U etoposidu byly hlášeny akutní fatální reakce spojené s bronchospasmem. Po podání etoposidu se rovněž mohou vyskytnout synkopa, edém obličeje, otok tváře, edém nebo zduření jazyka.

#### *Metabolické komplikace*

Po použití etoposidu v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (v některých případech fatální) (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VEPESID a související názvy u pediatrických pacientů dosud nebyla systematicky studována.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Celkové dávky 2,4 g/m<sup>2</sup> až 3,5 g/m<sup>2</sup> podané intravenózně během tří dnů vedly k těžké mukozitidě a myelotoxicitě. U pacientů léčených vyššími než doporučenými intravenózními dávkami etoposidu byla hlášena metabolická acidóza a případy závažné jaterní toxicity. Podobnou toxicitu lze očekávat u perorální lékové formy. Specifické antidotum není k dispozici. Léčba proto musí být symptomatická a podpůrná a pacient musí být pečlivě sledován. Etoposid a jeho metabolity nelze odstranit dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, deriváty podofylotoxinu, ATC kód: L01CB01

### Mechanismus účinku

Hlavní účinek etoposidu se projevuje v pozdní S a časně G<sub>2</sub> fázi buněčného cyklu savčích buněk. Vyskytují se dvě odpovědi závislé na dávce: Při vysokých koncentracích (10 mikrogramů/ml nebo vyšších) dochází k lýze buněk vstupujících do mitózy; při nízkých koncentracích (0,3 až 10 mikrogramů/ml) je inhibován vstup buněk do profáze. Tvorba mikrotubulů není ovlivněna. Hlavním makromolekulárním účinkem etoposidu je ruptura dvojitého vlákna šroubovice, které je důsledkem interakce s DNA-topoizomerázou II nebo důsledkem tvorby volných radikálů. Bylo prokázáno, že u kuřecích fibroblastů etoposid způsobuje zástavu v metafázi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po intravenózní infuzi nebo perorálním podání tobolek vykazují hodnoty C<sub>max</sub> a AUC výraznou inter a intraindividuální variabilitu. Biologická dostupnost po perorálním podání je proměnlivá, v průměru však činí 76 % z perorální dávky 100 mg a 48 % z perorální dávky 400 mg.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu je 18 až 29 litrů nebo 7 až 17 l/m<sup>2</sup>. Penetrace etoposidu do mozkomíšního moku je nízká. *In vitro* se etoposid ve vysoké míře (97 %) váže na proteiny lidské plazmy.

Poměr vazby etoposidu u pacientů s rakovinou i u normálních dobrovolníků přímo koreluje s hladinou albuminu v séru (viz bod 4.4). U pacientů rakovinou nenavázaná frakce etoposidu významně koreluje s bilirubinem.

### Biotransformace

V moči dospělých i dětí byl zjištěn metabolit, kterým je hydroxykyselina [4' dimethyl-epipodofylová kyselina-9-(4,6 0-ethyliden-β-D-glukopyranosid)]. Tento metabolit vzniká otevřením laktonového kruhu. Je přítomen také v lidské plazmě, patrně jako transizomer. Do moči se u člověka také vylučují glukuronidové a/nebo sulfátové konjugáty etoposidu. Navíc prostřednictvím dráhy izoenzymu CYP450 3A4 dochází k O-demethylaci dimethoxyfenolového prstence a vzniku odpovídajícího katecholu. U etoposidu nebyl prokázán efekt prvního průchodu játry. Mezi absolutní biologickou dostupností etoposidu v tobolkách a nerenální clearance neexistuje žádná korelace. Při srovnání podávání perorálních tobolek a intravenózní infuze nebyly prokázány žádné jiné rozdíly v metabolismu a exkreci etoposidu.

### Eliminace

Po intravenózním podání lze dispozici etoposidu nejlépe popsat jako bifazický proces s distribučním poločasem kolem 1,5 hodiny a terminálním eliminačním poločasem v rozmezí 4 až 11 hodin. Hodnoty celkové tělesné clearance leží v rozmezí 33 až 48 ml/min nebo 16 až 36 ml/min/m<sup>2</sup> a stejně jako terminální eliminační poločas jsou nezávislé na dávce v dávkovém rozmezí 100 až 600 mg/m<sup>2</sup>. Po intravenózním podání etoposidu značeného <sup>14</sup>C (100 až 124 mg/m<sup>2</sup>) se za 120 hodin do moči v průměru vyloučilo 56 % radioaktivity (45 % dávky se vyloučilo jako etoposid) a do stolice 44 % radioaktivity z podané dávky.

### Linearita/nelinearita

V rozmezí 100 až 600 mg/m<sup>2</sup> jsou celková tělesná clearance a terminální eliminační poločas nezávislé na dávce. Ve stejném rozmezí dávek se plochy pod křivkami plazmatické koncentrace versus čas (AUC) a hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) zvyšují lineárně s dávkou.

#### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin, kteří užívají etoposid, měli sníženou celkovou tělesnou clearance, zvýšenou AUC a vyšší distribuční objem v rovnovážném stavu (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s rakovinou a dysfunkcí jater není celková tělesná clearance etoposidu snížena.

#### Starší populace

Ačkoli byly pozorovány menší rozdíly mezi pacienty ve věku ≤65 let a >65 let ve farmakokinetických parametrech, tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

#### Pediatrická populace

U dětí se během 24 hodin přibližně 55 % dávky vyloučí do moči jako etoposid. Průměrná renální clearance etoposidu je 7 až 10 ml/min/m<sup>2</sup> nebo přibližně 35 % celkové tělesné clearance v rozmezí dávek 80 až 600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposid je tedy vylučován jak renálními, tak nerenálními procesy, tedy metabolizací a biliární exkrecí. Vliv onemocnění ledvin na plazmatickou clearance etoposidu u dětí není znám. U dětí jsou zvýšené hladiny ALT (SGPT) v séru spojeny se snížením celkové tělesné clearance léčiva. Předchozí použití cisplatinu může rovněž vést ke snížení celkové tělesné clearance etoposidu u dětí.

U dětí byl zjištěn inverzní vztah mezi hladinami albuminu v plazmě a renální clearance etoposidu.

#### Pohlaví

Ačkoli byly pozorovány menší rozdíly mezi pohlavími ve farmakokinetických parametrech, tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Ve studii, která hodnotila vliv jiných léčivých látek na vazbu <sup>14</sup>C značeného etoposidu na lidské sérové proteiny *in vitro*, byl při koncentracích běžně dosahovaných *in vivo* vázaný etoposid vytěšňován pouze fenylbutazonem, natrium-salicylátem a kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.5).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### ***Chronická toxicita***

U potkanů a myší byly pozorovány anemie, leukopenie a trombocytopenie, u psů se vyskytovalo lehké reverzibilní zhoršení funkcí jater a ledvin. Dávka (založená na dávkování v mg/m<sup>2</sup>) u těchto nálezů, na úrovni, při které nebyly v preklinických studiích pozorovány žádné nežádoucí účinky, byla přibližně ≥ 0,05násobkem nejvyšší klinické dávky. Historicky byly živočišné druhy používané v předklinických studiích ve srovnání s člověkem citlivější na cytotoxické látky. U potkanů a myší byla hlášena atrofie varlat, zástava spermatogeneze a růstová retardace.

#### ***Mutagenita***

Etoposid má mutagenní účinek na savčí buňky.

## ***Reprodukční toxicita***

Ve studiích na zvířatech byla prokázána embryotoxicita a teratogenita etoposidu související s dávkou.

## ***Kancerogenní potenciál***

Vzhledem k mechanismu účinku je nutno považovat etoposid za kancerogenní pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### ***Obsah tobolky***

Bezvodá kyselina citronová (E330)

Makrogol 400 (E1521)

Glycerol 85% (E422)

Čištěná voda

#### ***Tobolka***

Glycerol 85% (E422)

Želatina (E441)

Sodná sůl ethylparabenu (E215)

Sodná sůl propylparabenu (E217)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Je nutno dodržovat zásady pro správné zacházení s protinádorovými přípravky a jejich likvidaci.

Při každé manipulaci s cytostatickými přípravky je nutno dbát opatrnosti. Vždy postupujte tak, abyste zamezili expozici. Ochranná opatření musejí zahrnovat použití vhodných ochranných prostředků, například nošení rukavic a umytí rukou mýdlem a vodou po manipulaci s takovými přípravky. Jestliže se etoposid dostane do kontaktu s kůží, sliznicí nebo očima, okamžitě kůži omyjte mýdlem a vodou a sliznici nebo oči vypláchněte vodou.



Neotevírejte <lahev> <blistr>, pokud jsou přítomny známky úniku obsahu tobolek.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha 1 – doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}

Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR}>

[Doplní se na národní úrovni]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<{MM.RRRR}>

<{DD.MM.RRRR}>

<{DD. měsíc RRRR}>

[Doplní se na národní úrovni]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách [název národní agentury, příslušná webová adresa].

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

### KRABIČKA A ŠTÍTEK NA LAHVI

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VEPESID a související názvy 50 mg měkké tobolky  
VEPESID a související názvy 100 mg měkké tobolky

[viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

etoposidum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje etoposidum 50 mg  
Jedna měkká tobolka obsahuje etoposidum 100 mg

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodnou sůl ethylparabenu a sodnou sůl propylparabenu (další viz příbalová informace).

[Doplní se na národní úrovni]

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické. Zacházejte opatrně.

Neotvírejte blistr, pokud jsou přítomny známky úniku obsahu tobolek.  
Neotvírejte lahev, pokud jsou přítomny známky úniku obsahu tobolek.

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[Doplní se na národní úrovni]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

[Doplní se na národní úrovni]

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Doplní se na národní úrovni]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr 50 mg a 100 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

VEPESID a související názvy 50 mg měkké tobolky  
VEPESID a související názvy 100 mg měkké tobolky

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

etoposidum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

{Název}

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

Cytotoxické. Zacházejte opatrně.

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

VEPESID a související názvy (viz Příloha I) 50 mg měkké tobolky  
VEPESID a související názvy (viz Příloha I) 100 mg měkké tobolky

etoposidum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

[Doplní se na národní úrovni]

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek VEPESID a související názvy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VEPESID a související názvy užívat
3. Jak se přípravek VEPESID a související názvy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek VEPESID a související názvy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek VEPESID a související názvy a k čemu se používá**

Tento přípravek se nazývá VEPESID a související názvy. Jedna tobolka obsahuje 50 mg **nebo 100 mg** léčivé látky etoposidu.

Etoposid patří do skupiny léků, které se nazývají cytostatika a používají se k léčbě nádorů.

Přípravek VEPESID a související názvy se používá k léčbě určitých typů nádorových onemocnění u dospělých:

- nádor varlat
- malobuněčný karcinom plic
- rakovina krve (akutní myeloidní leukemie)
- nádor lymfatického (mízního) systému (Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom)
- rakovina vaječníků

O přesném důvodu, proč Vám byly předepsány tobolky přípravku VEPESID a související názvy, je nejvhodnější poradit se s lékařem.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VEPESID a související názvy užívat**

##### **Neužívejte přípravek VEPESID a související názvy**

- jestliže jste alergický(á) na etoposid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste byl(a) nedávno očkován(a) živou vakcínou, včetně vakcíny proti žluté zimnici.

- jestliže kojíte nebo máte v úmyslu kojít

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká nebo jestliže si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři, která Vám bude schopna poradit.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku VEPESID a související názvy se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže máte jakoukoli **infekci**.
- jestliže jste byl(a) nedávno léčen(a) **radioterapií (ozařováním) nebo chemoterapií**.
- jestliže máte nízké hladiny proteinu (bílkoviny) nazývaného **albumin** v krvi.
- jestliže máte problémy s játry nebo s ledvinami.

Účinná protinádorová léčba může rychle zničit velký počet nádorových buněk. Velmi vzácně se může stát, že se z těchto nádorových buněk uvolní do krve škodlivá množství různých látek. Pokud se to stane, může to způsobit problémy s játry, ledvinami, srdcem nebo krví, které pokud nejsou léčeny, mohou mít za následek i úmrtí.

Aby k této situaci nedošlo, lékař Vám bude muset během léčby tímto přípravkem pravidelně vyšetřovat krev a sledovat hladiny těchto látek.

Tento přípravek může způsobit snížení hladin některých krvinek, což by mohlo vést k výskytu infekcí, nebo k tomu, že pokud se říznete, Vaše krev se nebude srážet tak, jak by měla. Na začátku léčby a před každou dávkou, kterou si vezmete, budou provedena vyšetření krve, která mají těmto stavům zabránit.

Jestliže máte sníženou funkci jater nebo ledvin, lékař může také sledovat tyto funkce pomocí pravidelných krevních testů.

### **Děti a dospívající**

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů dosud nebyla stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek VEPESID a související názvy**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

To je zvláště důležité

- jestliže užíváte přípravek zvaný cyklosporin (lék používaný ke snížení aktivity imunitního systému).
- jestliže jste léčen(a) cisplatinou (přípravek používaný k léčbě rakoviny).
- jestliže užíváte fenytoin nebo jakékoli jiné přípravky používané k léčbě epilepsie.
- jestliže užíváte warfarin (přípravek užívaný k předcházení vzniku krevních sraženin).
- jestliže jste byl(a) nedávno očkován(a) živou vakcínou.
- jestliže užíváte fenylobutazon, natrium-salicylát nebo kyselinu acetylsalicylovou (aspirin).
- jestliže užíváte jakýkoli přípravek ze skupiny antracyklinů (skupina léků užívaných k léčbě rakoviny).
- jestliže užíváte jakékoli přípravky s podobným mechanismem účinku, jako má přípravek VEPESID.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**



Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek VEPESID a související názvy se nesmí užívat v těhotenství, pokud to jasně nestanovil Váš lékař.

Během používání přípravku VEPESID a související názvy nesmíte kojit.

Během léčby přípravkem VEPESID a související názvy a alespoň 6 měsíců po jejím ukončení musí pacientky ve věku, kdy mohou otěhotnět, i pacienti používat účinnou metodu antikoncepce (*např.* bariérovou metodu nebo kondomy).

Pacientům léčeným přípravkem VEPESID a související názvy se doporučuje, aby nepočali dítě během léčby a až 6 měsíců po léčbě. Navíc se doporučuje, aby se muži před zahájením léčby poradili o konzervaci spermií.

Pacienti i pacientky, kteří zvažují početí dítěte po léčbě přípravkem VEPESID a související názvy, se o tomto mají poradit se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly provedeny žádné studie týkající se vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud však pociťujete únavu, žaludeční nevolnost, závrať nebo se Vám točí hlava, vyvarujte se těchto činností, dokud se neporadíte s lékařem.

### **Přípravek VEPESID a související názvy obsahuje**

Přípravek VEPESID a související názvy obsahuje sodnou sůl ethylparabenu a sodnou sůl propylparabenu. Mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

### **3. Jak se přípravek VEPESID a související názvy užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka, kterou dostanete, bude určena pouze Vám a vypočítá ji lékař. Obvyklá dávka je 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla denně po dobu 5 po sobě následujících dní, nebo 200 mg/ m<sup>2</sup> plochy povrchu těla 1., 3. a 5. den. Někdy lze denní dávku rozdělit na ranní a večerní část. Tuto léčebnou kúru lze poté zopakovat v závislosti na výsledcích krevních testů, avšak ne dříve, než nejméně za 21 dní po první léčebné kúře.

Někdy se používá alternativní dávkování 50 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla po dobu 2 až 3 týdnů. Tuto léčebnou kúru lze poté zopakovat v závislosti na výsledcích krevních testů, avšak ne dříve, než nejméně za 7 dní po první léčebné kúře.

Lékař někdy může předepsat jinou dávku, zejména jestliže máte problémy s ledvinami.

Tobolky se užívají nalačno a zapijí se sklenicí vody.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku VEPESID a související názvy, než jste měl(a)**

Jestliže užijete příliš mnoho tobolek, vyhledejte lékařskou pohotovost nejbližší nemocnice nebo to okamžitě sdělte svému lékaři. Prázdný obal a případně zbývající tobolky vezměte s sebou.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek VEPESID a související názvy**

Jestliže zmeškáte dobu užití dávky nebo zapomenete užít dávku, NEZNEPOKOJUJTE SE – pouze užíjte následující dávku v příslušnou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Přestaňte přípravek užívat a ihned informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků: otok jazyka nebo hrdla, potíže s dýcháním, rychlý srdeční tep, zarudnutí kůže nebo vyrážka. Může se jednat o známky závažné alergické reakce.**

Někdy bylo při užívání přípravku VEPESID spolu s jinými léky používanými k léčbě rakoviny zaznamenáno těžké **poškození jater, ledvin nebo srdce** způsobené stavem označovaným jako syndrom nádorového rozpadu. Je vyvolán tím, že se z nádorových buněk uvolní do krevního oběhu škodlivá množství různých látek.

**Možné nežádoucí účinky** přípravku VEPESID a související názvy jsou:

**Velmi časté nežádoucí účinky** (postihují více než 1 z 10 pacientů)

- krevní poruchy (to je důvod, proč Vám budou mezi jednotlivými léčebnými kúrami prováděna vyšetření krve)
- přechodná ztráta vlasů
- pocit na zvracení a zvracení
- bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu
- změny barvy kůže (pigmentace)
- zácpa
- pocit slabosti (astenie)
- celkový pocit nemoci (malátnost)
- poškození jater (hepatotoxicita)

**Časté nežádoucí účinky** (postihují 1 z 10 až 1 ze 100 pacientů)

- akutní leukemie
- nepravidelný srdeční tep (arytmie) nebo srdeční záchvat (infarkt myokardu)
- závrat'
- průjem
- vysoký krevní tlak
- vředy na rtech, v ústech nebo v hrdle
- kožní problémy, jako je svědění nebo vyrážka

**Méně časté nežádoucí účinky** (postihují 1 ze 100 až 1 z 1 000 pacientů)

- mravenčení nebo necitlivost rukou a nohou

**Vzácné nežádoucí účinky** (postihují 1 z 1 000 až 1 z 10 000 pacientů)

- kyselý reflux
- zarudnutí
- obtížné polykání
- změna vnímání chuti
- závažné alergické reakce
- křeče (epileptické záchvaty)
- horečka
- ospalost nebo únava
- přechodná slepota
- závažné kožní a/nebo slizniční reakce, které mohou zahrnovat bolestivé puchýře a horečku, včetně rozsáhlého olupování kůže (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza)
- vyrážka podobná projevům nadměrného oslunění, která se může objevit na kůži dříve vystavené radioterapii (ozařování) a

- problémy s dýcháním
- může být závažná (radiační „recall“ dermatitida)

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- syndrom nádorového rozpadu (komplikace vyvolané látkami uvolněnými z buněk lčeného nádoru, které se dostaly do krve)
- infekce
- otok obličeje a jazyka
- neplodnost
- krvácení
- potíže s dýcháním
- zvýšené jaterní enzymy
- zvýšený bilirubin

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### 5. Jak přípravek VEPESID a související názvy uchovávat

[Doplní se na národní úrovni]

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevírejte <blistr> <lahve>, pokud jsou přítomny známky úniku obsahu tobolek.

Podobně jako u všech přípravků používaných k léčbě nádorového onemocnění je při každé manipulaci s tobolekmi přípravku VEPESID a související názvy je nutno dbát opatrnosti. Noste rukavice, abyste se tobolek nedotýkal(a), a po manipulaci s tímto léčivým přípravkem si umyjte ruce mýdlem a vodou.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### 6. Obsah balení a další informace

#### Co přípravek VEPESID a související názvy obsahuje

- Léčivou látkou je etoposidum.
- Dalšími složkami jsou: bezvodá kyselina citronová (E330), glycerol 85% (E422), makrogol 400 (E1521) a čištěná voda. Pouzdro tobolek obsahuje želatinu (E441), glycerol 85% (E422), červený oxid železitý (E172), sodnou sůl ethylparabenu (E215), sodnou sůl propylparabenu (E217) a oxid titaničitý (E171).

[Doplní se na národní úrovni]

#### Jak přípravek VEPESID vypadá a co obsahuje toto balení

VEPESID tobolek jsou neprůhledné růžové měkké želatinové tobolek.

[Doplní se na národní úrovni]

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**Výrobce**

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800

04013 Sermoneta

Latina, Itálie

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:**

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM.RRRR}> <{měsíc RRRR}>.**

[Doplní se na národní úrovni]