

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vepesid 50 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg etoposidia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 50 mg pehmeä kapseli sisältää:

- 0,93 mg natriumetyyliparahydroksibentsoattia (E215) ja
- 0,47 mg natriumpropyyli parahydroksibentsoattia (E217).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Läpikuultamaton, vaaleanpunainen

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Uusiutunut tai refraktaarinen kivessyöpä

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin kivessyövän hoitoon aikuisille.

Pienisolainen keuhkosyöpä

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuisille.

Hodgkinin tauti

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin Hodgkinin lymfooman hoitoon aikuisille.

Non-Hodgkinin lymfooma

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin non-Hodgkinin lymfooman hoitoon aikuisille.

Akuutti myeloinen leukemia

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin akuutin myelooisen leukemian hoitoon aikuisille.

Munasarjasyöpä

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa ei-epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon aikuisille.

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi platinaresistentin/refraktaarin, epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Vepesid-kapselit tulee antaa ja niiden käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Vepesid-annos perustuu suositeltuun suonensisäiseen annostukseen, huomioiden Vepesid-kapseleiden annosriippuvaisen biologisen hyötyosuuden. Suun kautta annettu 100 mg annos vastaa 75 mg suonensisäistä annosta; suun kautta annettu 400 mg annos vastaa 200 mg suonensisäistä annosta. Potilaan sisäinen altistumisen vaihtelu (*eli* syklien välinen vaihtelu) on suurempaa lääkettä annettaessa suun kautta kuin suonensisäisen annostuksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Monoterapia

Tavallinen, suun kautta annettu Vepesid-lääkkeen annos on 100–200 mg/m²/päivä päivinä 1–5 tai 200 mg/m²/päivä päivinä 1, 3 ja 5 kolmen tai neljän viikon välein. Yli 200 mg päivittäisannokset tulee jakaa ja lääke antaa kahdesti päivässä.

Yhdistelmähoito

Tavallinen, suun kautta annettu Vepesid-lääkkeen annos on 100–200 mg/m²/päivä päivinä 1–5 tai 200 mg/m²/päivä päivinä 1, 3 ja 5 kolmen tai neljän viikon välein yhdessä muiden hoidettavan sairauden hoitoon hyväksytyjen lääkkeiden kanssa.

Annosta tulee muuttaa huomioiden muiden yhdistelmähoidossa käytettyjen lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aikaisemman sädehoidon tai solunsalpaajien vaikutukset (ks. kohta 4.4), jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Ensimmäistä annosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm³ yli viiden päivän ajan. Lisäksi annosta tulee muuttaa toistuvien kuumeiden tai tulehdusten tapauksessa tai jos trombosyyttimäärä on alle 25 000 solua/mm³ ja tämä ei ole sairauden aiheuttamaa. Seuraavia annoksia tulee muuttaa luokan 3 tai 4 toksisuuden tapauksessa tai jos munuaisten kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Jos kreatiniinipuhdistuma on laskenut tasolle 15–50 ml/min, annoksen vähentämistä 25 %:lla suositellaan.

Vaihtoehtoinen annostusaikataulu

Vaihtoehtoinen annostusaikataulu Vepesid-kapseleille on 50 mg/m²/päivä 2–3 viikon ajan niin, että kuurit toistetaan yhden viikon lepojaksen jälkeen tai kun potilas on toipunut myelosuppressiosta.

Neutropenia ja trombosytopenia

Potilaiden ei tule aloittaa uutta hoitosykliä Vepesid-lääkkeellä, jos neutrofiilimäärä on alle 1 500 solua/mm³ tai jos verihiutalemäärä on alle 100 000/mm³, ellei tämä johdu pahanlaatuisesta sairaudesta.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (> 65-vuotiaat), lukuun ottamatta munuaisten toiminnan vaatimia muutoksia (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Vepesid-lääkkeiden turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan, kohdassa 5.2 kuvatun tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla tulee harkita seuraavaa aloitusannoksen muutosta mitatun kreatiniinipuhdistuman perusteella.

| <u>Mitattu kreatiniinipuhdistuma</u> | <u>Etoposidiannos</u> |
|---|------------------------------|
| > 50 ml/min | 100 % annoksesta |
| 15–50 ml/min | 75 % annoksesta |

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa, annosta joudutaan todennäköisesti laskemaan lisää, sillä näillä potilailla etoposidipuhdistuma heikkenee lisää. Munuaisten lievästä tai vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla myöhemmän annostuksen tulee perustua potilaan toleranssille ja lääkkeen kliiniselle vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Koska etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida, se voidaan antaa ennen hemodialyysia tai sen jälkeen (ks. kohta 4.9).

Antotapa

Kapselit tulee ottaa tyhjiin vatsaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keltakuumerokotteen tai muiden eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden käyttö immunosuppressoiduilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Imettäminen (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vepesid tulee antaa ja sen käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä. Kaikissa tilanteissa, joissa Vepesid-lääkkeen käyttöä harkitaan solunsalpaajahoidossa, lääkärin tulee arvioida lääkkeen tarve ja hyödyllisyys haittavaikutusten riskiä vasten. Useimmat näistä haittavaikutuksista voidaan hoitaa, jos ne havaitaan aikaisessa vaiheessa. Jos haittavaikutukset ovat vakavia, lääkkeen annosta tulee pienentää tai sen käyttö lopettaa ja soveltuviin hoitotoimiin tulee ryhtyä lääkärin kliinisen harkinnan mukaan. Vepesid-hoidon uudelleen aloittaminen tulee suorittaa varoen, ottaen riittävästi huomioon lääkkeen jatkuvan tarpeen ja seuraten tarkasti toksisuuden mahdollista uusiutumista.

Potilaan sisäinen vaihtelu

Etoposidin saatavilla olevat tehokkuustiedot eri käyttöaiheissa perustuvat pääosin tutkimuksiin, joissa etoposidia käytettiin suonensisäisesti. Potilaan sisäinen altistumisen vaihtelu (*eli* syklien välinen vaihtelu) on suurempaa lääkettä annettaessa suun kautta kuin suonensisäisen annostuksen jälkeen. Vaihtelun kerroin on noin 30 % suun kautta otettuna verrattuna 10 %:iin suonensisäisen annostuksen jälkeen (potilaiden välinen vaihtelu on yhtäläinen suun kautta otettuna tai suonensisäisesti annettuna *eli* 30–40 %). Suurempi potilaan sisäisen altistumisen vaihtelu voi johtaa annos-vaste-suhteen suurempaan vaihteluun *eli* suurempaan vaihteluun potilaan hoitoon liittyvän toksisuuden kokemisen herkkyydessä syklillä toiseen, mikä voi mahdollisesti vaikuttaa hoidon kokonaistehokkuuteen joillakin potilailla. Tästä syystä on erittäin tärkeää harkita tarkkaan suun kautta annetun hoidon etuja verrattuna

altistumisen suuremman potilaan sisäisen vaihtelun haittoihin suun kautta annetun hoidon jälkeen. Suonensisäistä lääkemuotoa tulee käyttää kuratiivisessa tarkoituksessa annetussa hoidossa (ks. kohta 5.2).

Myelosuppressio

Tärkein Vepesid-lääkkeeseen liittyvä toksisuus on annosta rajoittava luuydinsuppressio. Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Vepesid-lääkkeellä hoidettavia potilaita tulee seurata tarkasti ja usein myelosuppression varalta sekä hoidon aikana että sen jälkeen. Seuraavat hematologiset arvot tulee mitata hoidon alussa ja ennen jokaista seuraavaa Vepesid-lääkkeen annosta: verihiutalemäärä, hemoglobiini, valkosolujen määrä ja niiden erittelylaskenta. Jos ennen etoposidihoidon aloittamista on annettu sädehoitoa tai solunsalpaajahoidoa, tulee odottaa riittävän kauan ennen hoidon aloittamista, jotta luuydin ehtii palautua. Vepesid-lääkettä ei tule antaa potilaille, joiden neutrofiilimäärä on alle $1\,500$ solua/ mm^3 tai jos verihiutalemäärä on alle $100\,000/\text{mm}^3$, ellei tämä johdu pahanlaatuisesta sairaudesta. Aloitusannosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/ mm^3 yli viiden päivän ajan tai jos siihen liittyy kuumetta tai tulehduksia, jos verihiutalemäärä on alle $25\,000$ solua/ mm^3 , jos potilaalle kehittyy mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus tai jos munuaispuhdistuma on alle 50 ml/min.

Vakavaa myelosuppressiota ja siitä johtuvia tulehduksia tai verenvuotoa voi esiintyä. Bakteerien aiheuttamat tulehdukset tulee hoitaa ennen kuin hoito Vepesid-lääkkeellä aloitetaan.

Sekundaarinen leukemia

Potilailla, joita on hoidettu etoposidia sisältävillä solunsalpaajahoidoilla, on esiintynyt akuuttia leukemiaa, jota voi esiintyä sekä yhdessä myelodysplastisen oireyhtymän kanssa että ilman. Sen enempää kumulatiivista riskiä kuin sekundaarisen leukemian syntyyn liittyviä, altistavia tekijöitä ei tunneta. Sekä etoposidin antoaikataulujen että kumulatiivisten annosten vaikutuksia on ehdotettu syyksi, mutta niitä ei ole määritelty selkeästi.

Joissakin sekundaarisen leukemian tapauksissa on havaittu poikkeavuus kromosomissa 11q23 potilailla, jotka ovat saaneet epipodofyllotoksiineja. Tämä poikkeavuus on havaittu myös potilailla, joille on kehittynyt sekundaarinen leukemia sen jälkeen, kun heitä on hoidettu solunsalpaajahoidoilla, jotka eivät sisällä epipodofyllotoksiineja, sekä potilailla, joille kehittyy leukemia ensisijaisena sairautena. Toinen epipodofyllotoksiineja saaneilla potilailla esiintyvään sekundaariseen leukemiaan liittyvä piirre on lyhyt latenssijakso, jossa keskimääräinen mediaaniaika leukemian kehittymiselle on noin 32 kuukautta.

Yliherkkyys

Lääkärin tulee olla tietoisia anafylaktisen reaktion mahdollisuudesta Vepesid-lääkkeen käytön yhteydessä. Sen oireita ovat vilunväreet, pyreksia, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio, ja se voi johtaa kuolemaan. Hoito on symptomaattista. Vepesid-lääkehoito tulee lopettaa välittömästi, jonka jälkeen oireita hoidetaan antamalla verenpainetta nostavia aineita, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalääkkeitä lääkärin harkinnan mukaisesti.

Matala seerumin albumiini

Matala seerumin albumiinitaso liittyy lisääntyneeseen etoposidialtistukseen. Tästä syystä potilailla, joiden seerumin albumiini on matala, voi olla suurempi etoposidiin liittyvän toksisuuden riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on lievä ($\text{CrCl} = 15\text{--}50$ ml/min) tai vakava ($\text{CrCl} < 15$ ml/min) munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoitoa, tulee antaa pienennetty annos etoposidia (ks. kohta 4.2). Hematologiset arvot tulee mitata ja annosmuutoksia seuraavissa sykleissä harkita hematologisen

toksisuuden ja kliinisen tehon perusteella potilailla, joilla on lievä tai vakava munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden maksan toimintaa tulee seurata kumuloitumisen riskin takia.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä käytetään yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Potilaita tulee seurata tarkasti tuumorilyysioireyhtymän varhaisten löydösten havaitsemiseksi erityisesti sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on riskitekijöitä, kuten suuria, hoitoherkkiä tuumoreita tai munuaisten vajaatoimintaa. Soveltuvia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä tulee myös harkita potilailla, joilla on tämän hoitokomplikaation riski.

Mutageenisuus

Etoposidin mutageenisuus huomioiden sekä nais- että miespuolisten potilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisy menetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen lopettamisen jälkeen. Perinnöllisyyslääketieteellistä konsultaatiota suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon lopettamisen jälkeen. Koska etoposidi saattaa huonontaa miespuolisten potilaiden hedelmällisyyttä, sperman säilyttämistä myöhempää isyyttä varten voidaan harkita (ks. kohta 4.6).

Vepesid sisältävät natriumetyliparahydroksibentsoattia ja natriumpropyyli parahydroksibentsoattia

Vepesid-kapselit sisältävät natriumetyliparahydroksibentsoattia ja natriumpropyyli parahydroksibentsoattia, jotka voivat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.

Pediatriset potilaat

Vepesid-lääkkeen turvallisuutta ja tehoa pediatrisilla potilailla ei ole tutkittu systemaattisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset etoposidin farmakokinetiikkaan

Siklosporiini annettuna suurina annoksina, jotka johtavat yli 2 000 ng/ml plasma-arvoihin, yhdessä suun kautta annetun etoposidin kanssa on johtanut etoposidialtistuksen (AUC) kasvuun 80 %:lla sekä 38 %:n laskuun etoposidin kokonaispuhdistumassa kehosta verrattuna hoitoon pelkästään etoposidilla.

Samanaikaiseen sisplatiinihoitoon liittyy etoposidin kehosta tapahtuvan kokonaispuhdistuman aleneminen.

Samanaikaiseen fenytoiinihoitoon liittyy kohonnut etoposidipuhdistuma ja vähentynyt teho. Muihin entsyymejä indusoiviin antiepilepsiahoitoihin voi liittyä kohonnut Vepesid-lääkkeen puhdistuma ja vähentynyt teho.

In vitro plasmaproteiiniin sitoutuminen on tasoltaan 97 %. Fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini voivat syrjäyttää etoposidin plasmaproteiiniin sitoutumisessa.

Etoposidin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Antiepileptisten lääkkeiden ja Vepesid-lääkkeen samanaikainen käyttö voi johtaa kouristuskohtausten hallinnan huonontumiseen lääkkeiden farmakokineettisten yhteisvaikutusten takia.

Varfariinin ja etoposidin yhteiskäyttö voi johtaa INR-tasojen nousuun. INR-tasojen tarkkaa seuranta suositellaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kuolemaan johtavan, systeemisen rokotesairauden riski on olemassa keltakuumerokotetta käytettäessä. Eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden käyttö immunosuppressoiduilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Muiden samankaltaisia myelosuppressiivisia vaikutuksia omaavien lääkkeiden käytön ennen etoposidin käyttöä tai samanaikaisesti sen kanssa voidaan odottaa aiheuttavan additiivisia tai synergistisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinien ja etoposidin välillä on raportoitu ristiresistenssiä prekliinisissä kokeissa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää soveltuvaa ehkäisymenetelmää raskauden välttämiseksi etoposidihoidon aikana. Etoposidin on todettu olevan teratogeenistä hiirillä ja rotilla (ks. kohta 5.3). Etoposidin mutageenisuuden huomioiden sekä nais- että miespuolisten potilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Perinnöllisyyslääketieteellistä konsultaatiota suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Etoposidi käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa tai tietoa on rajoitetusti. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti etoposidi voi aiheuttaa vahinkoa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Vepesid-lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi etoposidihoitoa. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta raskaudenestoa hoidon aikana ja enintään kuusi kuukautta sen jälkeen. Jos lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkähoidon aikana, potilaalle tulee kertoa sikiöön kohdistuvista mahdollisista vaaroista.

Imetys

Etoposidi erittyy äidinmaitoon. On olemassa riski imeväisten vakavista haittavaikutuksista Vepesid-lääkkeen takia. On päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Vepesid-lääkkeellä suoritettava hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (katso kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Koska etoposidi saattaa huonontaa miespuolisten potilaiden hedelmällisyyttä, sperman säilyttämistä myöhempää isyyttä varten voidaan harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Etoposidi voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, kuten väsymystä, uneliaisuutta, pahoinvointia, oksentamista, aivokuoresta aiheutuvaa sokeutta, yliherkkyysoireita ja niihin liittyvää hypotensiota. Potilaita, joilla on tällaisia haittavaikutuksia, tulee neuvoa välttämään ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkein Vepesid-lääkkeeseen liittyvä toksisuus on annosta rajoittava luuydinsuppressio. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vepesid-lääkettä annettiin ainoana lääkeaineena joko suun kautta tai suonensisäisesti, tavallisimmat, minkä tahansa vakavuusasteen haittavaikutukset olivat leukopenia (60–91 %), trombosytopenia (22–41 %), pahoinvointi ja/tai oksentaminen (31–43 %) ja alopesia (8–66 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin Vepesid-lääkkeen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinluokan ja esiintymistiheyden mukaisesti, joka on määritelty seuraavien kategorioiden mukaisesti: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$), *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinainen* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *harvinainen* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinluokka | Esiintymistiheys | Haittavaikutus (MedDRA-termit) |
|---|-------------------------|--|
| <i>Infektiot</i> | tuntematon | infektio |
| <i>Hyvälaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät (mukaan lukien kystat ja polyypit) kasvaimet</i> | yleinen | akuutti leukemia |
| <i>Veri ja imukudos</i> | hyvin yleinen | anemia, leukopenia, myelosuppressio*, neutropenia, trombosytopenia |
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | harvinainen | anafylaktiset reaktiot |
| | tuntematon | angioedeema, bronkospasmi |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | tuntematon | tuumorilyysioireyhtymä |
| <i>Hermosto</i> | yleinen | pyörtyys |
| | melko harvinainen | perifeerinen neuropatia |
| | harvinainen | ohimenevä, aivokuoresta johtuva sokeus, neurotoksisuudet (esim. uneliaisuus ja väsymys), optikusneuriitti, kouristuskohtaukset** |
| <i>Sydän</i> | yleinen | arytmia, sydäninfarkti |
| <i>Verisuonisto</i> | yleinen | hypertensio |

| | | |
|--|---------------|--|
| | tuntematon | verenvuoto |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | harvinainen | interstitiaalinen pneumoniitti, keuhkofibroosi |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | hyvin yleinen | vatsakipu, anoreksia, ummetus, pahoinvointi ja oksentaminen |
| | yleinen | ripuli, mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja ruokatorventulehdus) |
| | harvinainen | dysgeusia, dysfagia |
| <i>Maksa ja sappi</i> | hyvin yleinen | maksatoksisuus |
| | tuntematon | alaniiniaminotransferaasin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, aspartaattiaminotransferaasin nousu, bilirubiinin nousu |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i> | hyvin yleinen | alopecia, pigmentaatio |
| | yleinen | kutina, ihottuma, urtikaria |
| | harvinainen | sädehoidon aiheuttama dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> | tuntematon | hedelmättömyys |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | hyvin yleinen | astenia, huonovointisuus |
| | harvinainen | pyreksia |
| * Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota on raportoitu ** Kouristuskohtaukset liittyvät joskus allergisiin reaktioihin. | | |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Alla olevissa kappaleissa haittavaikutusten esiintyvyydet, annettuna keskimääräisinä prosenttilukuina, perustuvat tutkimuksiin, joissa Vepesid-lääkettä käytettiin ainoana hoitavana aineena.

Hematologinen toksisuus

Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota (ks. kohta 4.4) on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Myelosuppressio rajoittaa useimmiten annosta. Luuytimen palautuminen on useimmiten täydellistä päivään 20 mennessä, ja kumulatiivista toksisuutta ei ole raportoitu. Granulosyyttien ja verihiutaleiden alhaisimmat arvot ilmenevät yleensä 10–14 päivän kohdella etoposidin antamisen jälkeen riippuen antotavasta ja hoitoaikataulusta. Alhaisimmat arvot esiintyvät yleensä aikaisemmin suonensisäisesti annetun lääkkeen yhteydessä kuin suun kautta otetun lääkkeen yhteydessä. Leukopeniaa ja vakavaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm³) havaittiin 60–91 %:ssa tapauksista ja vakavaa leukopeniaa 3–17 %:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Trombositopeniaa (alle 50 000 verihiutaletta/mm³) havaittiin 22–41 %:ssa tapauksista ja vakavaa trombositopeniaa 1–20 %:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Kuumetta ja infektioita raportoitiin myös hyvin yleisesti neutropeniasta kärsivillä potilailla, joita hoidettiin etoposidilla.

Ruuansulatuselimistön toksisuus

Pahoinvointi ja oksentelu ovat etoposidin tärkeimmät ruuansulatuselimistön toksisuudet. Pahoinvointia ja oksentelua voidaan yleensä hallita antiemeettisillä hoidoilla.

Alopesia

Palautuvaa alopesiaa, joka eteni joskus täyteen kaljuuntumiseen, havaittiin 66 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista.

Hypertensio

Etoposidia koskeissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin hypertensiojaksuja. Jos etoposidia saavilla potilailla havaitaan kliinisesti merkittävää hypertensiota, soveltuva hoito tulee aloittaa.

Yliherkkyys

Anafylaktisia reaktiota, joihin liittyviä, mahdollisesti kuolemaan johtavia oireita ovat vilunväreet, kuume, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio, voi tapahtua etoposidin aloitusannoksen jälkeen. Etoposidin käytön yhteydessä on raportoitu akuutteja, kuolemaan johtavia reaktioita, joihin liittyy bronkospasmi. Etoposidia käytettäessä voi myös esiintyä pyörtymistä, kasvojen turvotusta, kielen turvotusta ja kielen paisumista.

Metaboliset häiritsevät vaikutukset

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä käytetään yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vepesid-lääkkeen turvallisuutta ja tehokkuutta pediatrisilla potilailla ei ole tutkittu systemaattisesti.

Epäillyistä häiritsevistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritsevistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritsevistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häiritsevien vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suonensisäisesti kolmen päivän aikana annetut 2,4 g/m² – 3,5 g/m² kokonaisannokset ovat johtaneet vakavaan mukosiittiin ja myelotoksisuuteen. Metabolista asidoosia ja vakavaa maksan toksisuutta on raportoitu potilailla, jotka saavat suositeltua suurempia, suonensisäisiä etoposidiannoksia. Vastaavaa toksisuutta voidaan odottaa suun kautta tapahtuvan käytön yhteydessä. Erityistä vastalääkettä ei ole saatavilla. Hoidon tulee siksi olla oireiden mukaista ja tukevaa, ja potilaita tulee seurata tarkasti. Etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaatit, kasvialkaloidit ja muut luontaistuotteet, podofyllostoksiinijohdannaiset, ATC-koodi: L01CB01

Vaikutusmekanismi

Etoposidin tärkein vaikutus näyttää olevan nisäkkäiden solusyklin myöhäiseen S-vaiheeseen ja aikaiseen G₂-vaiheeseen. Kaksi annosriippuvaista reaktiota on havaittu: Korkeilla pitoisuuksilla (10 mcg/ml tai enemmän) mitoosin aloittavat solut hajoavat. Matalilla pitoisuuksilla (0,3–10 mcg/ml) solujen profaasi estyy. Vaikutusta mikrotubuluksen kokoamiseen ei ole. Etoposidin tärkein makromolekyylinen vaikutus vaikuttaa olevan kaksoisjuosteen hajoaminen DNA-topoisomeraasi II:een vaikuttamalla tai vapaita radikaaleja muodostamalla. Etoposidin on osoitettu aiheuttavan metafaasin keskeytymistä kananpoikasten fibroblasteissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suonensisäisen liuoksen tai suun kautta otetun kapselin antamisen jälkeen C_{max}- ja AUC-arvoissa näkyy merkittävää potilaiden välistä ja potilaan sisäistä vaihtelua. Suun kautta annettuna biologinen hyötyosuus vaihtelee, mutta on keskimäärin 76 % 100 mg:n suun kautta otetun annoksen yhteydessä ja 48 % 400 mg:n suun kautta otetun annoksen yhteydessä.

Jakautuminen

Jakautumisen keskimääräiset tilavuudet vakaassa tilassa ovat noin 18–29 litraa tai 7–17 l/m². Etoposidilla on huono pääsy CSF:ään. *In vitro* etoposidi on erittäin (97 %) sitoutuva ihmisen plasmaproteiineihin.

Etoposidin sitoutumissuhde korreloi suoraan seerumin albumiinimäärän kanssa syöpäpotilailla ja normaaleilla vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.4). Etoposidin sitoutumaton määrä korreloi merkittävästi bilirubiinimäärän kanssa syöpäpotilailla.

Biotransformaatio

Hydroksihappometaboliitti [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 0-etylideeni-β-D-glukopyranosidi)], joka muodostuu laktonirenkaan avautuessa, löytyy aikuisten ja lasten virtsasta. Se on myös läsnä ihmisen plasmassa, oletettavasti transisomeerina. Myös etoposidin glukuronidi- ja/tai sulfaattikonjugaatit erittyvät ihmisen virtsaan. Lisäksi dimetoksifenolirenkaan O-demetylaatio tapahtuu CYP450 3A4 -isoentsyymireitin kautta ja tuottaa vastaavan katekolin. Maksan ensikierrosvaikutuksesta ei ole etoposidin yhteydessä näyttöä. Etoposidikapselien absoluuttisen, oraalisuonensisäisen biologisen hyötyosuuden ja ei-munuaispuhdistuman välillä ei ole korrelaatiota. Näyttömistä muista eroista etoposidimetabolian ja erittymisen välillä suun kautta otettavien kapselien annon jälkeen verrattuna suonensisäiseen liuokseen ei ole.

Eliminaatio

Suonensisäisen annon yhteydessä etoposidin jakautumista voi parhaiten kuvata kaksiosaisena prosessina, jossa jakautumisen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 4–11 tunnin välillä. Täyden puhdistuman arvot kehosta vaihtelevat arvojen 33–48 ml/min tai 16–36 ml/min/m² välillä, ja kuten terminaalisen eliminaation puoliintumisaika, ne ovat annoksesta riippumattomia annosvälillä 100–600 mg/m². Kun ¹⁴C-etoposidia on annettu suonensisäisesti (100–124 mg/m²), keskimääräinen radioaktiivisuuden palautuminen virtsassa oli 56 %

(45 % annoksesta eritettiin etoposidina) ja radioaktiivisuuden palautuminen ulosteessa oli 44 % annetusta annoksesta 120 tunnin kohdalla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaispuhdistuman arvot ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ovat annoksesta riippumattomia annosvälillä 100–600 mg/m². Samalla annosalueella plasmatasojen määrät verrattuna aikakäyriin (AUC) ja plasman enimmäistasoon (C_{max}) arvoihin kasvavat lineaarisesti annoksen mukana.

Munuaisten vajaatoiminta

Etoposidia saavilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on nähty vähentynyttä kokonaispuhdistumaa kehosta, kohonneita AUC-arvoja ja korkeampia vakaan tilan jakautumistilavuuksia (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Aikuisilla syöpäpotilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa, etoposidin kokonaispuhdistuma kehosta ei laske.

Iäkkäät potilaat

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä tekijöissä on havaittu ≤ 65-vuotiaiden ja > 65-vuotiaiden potilaiden välillä, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Pediatriset potilaat

Lapsissa noin 55 % annoksesta erittyy etoposidina virtsaan 24 tunnin sisällä. Keskimääräinen etoposidin munuaispuhdistuma on 7–10 ml/min/m² tai noin 35 % kehon kokonaispuhdistumasta annosalueella 80–600 mg/m². Etoposidi puhdistuu näin ollen sekä munuaisten että kehon muiden prosessien kautta eli metabolisesti ja sappierityksen kautta. Munuaissairauksien vaikutus plasman etoposidipuhdistumaan lapsissa on tuntematon. Lapsissa kohonneet SGPT-tasot liittyvät vähentyneeseen lääkkeen kokonaispuhdistumaan kehosta. Myös aikaisempi sisplatiinihoito johtaa alentuneeseen etoposidin kokonaispuhdistumaan kehosta lapsissa.

Lapsilla on käänteinen suhde plasman albumiinitasojen ja etoposidin munuaispuhdistuman välillä.

Sukupuoli

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä tekijöissä on havaittu sukupuolien välillä, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin muiden lääkeaineiden vaikutusta ¹⁴C-etoposidin in vitro -sitoutumiseen ihmisen seerumiproteiineihin, vain fenyylimbutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini syrjäyttivät proteiinisitoutuneen etoposidin pitoisuuksissa, jotka yleensä saavutetaan in vivo (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Krooninen toksisuus

Anemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa havaittiin rotissa ja hiirissä, kun taas koirilla esiintyi lievää, palautuvaa maksan ja munuaisten toimintojen heikentymistä. Näiden löydösten annoskerroin (perustuen mg/m²-annoksille) haittavaikutusten ei-havaintotasolla prekliinisissä tutkimuksissa oli suurempi tai yhtä suuri kuin noin 0,05 kertaa verrattuna korkeimpaan kliiniseen annokseen.

Prekliiniset lajit ovat olleet historiallisesti ihmisiä herkempiä sytotoksisille aineille. Rotissa ja hiirissä raportoitiin kivesten pienentymistä, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

Mutageenisuus

Etoposidi on nisäkäsoluille mutageenista.

Lisääntymistoksisuus

Eläintutkimuksissa etoposidi liittyi annosriippuvaiseen alkiotoksisuuteen ja teratogeenisuuteen.

Karsinogeeninen potentiaali

Huomioiden etoposidin vaikutusmekanismi sitä tulee pitää mahdollisena ihmisen karsinogeeninä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Sitruunahappo, vedetön (E330)
Makrogoli 400 (E1521)
Glyseroli (85 %) (E422)
Vesi, puhdistettu

Kapselin kuori

Glyseroli (85 %) (E422)
Liivate (E441)
Natriumetyyliparahydroksibentsoaatti (E215)
Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E217)
Titaanioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 pehmeää kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Syöpälääkkeitä tulee käsitellä ja ne tulee hävittää asianmukaisella tavalla.

Sytostaattisten tuotteiden käsittelyssä tulee aina olla varovainen. Noudata aina varotoimia altistumisen välttämiseksi. Tämä käsittää asianmukaiset varusteet, kuten käsineiden käytön, ja käsien pesun saippualla ja vedellä tällaisten tuotteiden käsittelyn jälkeen. Jos etoposidi pääsee kosketuksiin ihon, limakalvojen tai silmien kanssa, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtelee limakalvot tai silmät vedellä.

Älä avaa läpipainopakkausta, jossa näkyy merkkejä kapselin vuotamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10950

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.5.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.04.2019