

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Etoposide Accord 20 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 20 mg etoposiidi.

Iga 5 ml viaal sisaldab 100 mg etoposiidi.

Iga 10 ml viaal sisaldab 200 mg etoposiidi.

Iga 12,5 ml viaal sisaldab 250 mg etoposiidi.

Iga 20 ml viaal sisaldab 400 mg etoposiidi.

Iga 25 ml viaal sisaldab 500 mg etoposiidi.

Iga 50 ml viaal sisaldab 1000 mg etoposiidi.

INN. *Etoposidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

bensüülalkohol: 30 mg/ml

veevaba etanool: 240,64 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis on praktiliselt osakestevaba.

pH: 3,0...4,0

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Munandivähk

Etoposide Accord on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse munandivähi esmavaliku raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Väikerakk-kopsuvähk

Etoposide Accord on näidustatud väikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Hodgkini lümfoom

Etoposide Accord on näidustatud Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Mitte-Hodgkini lümfoom

Etoposide Accord on näidustatud mitte-Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Äge müeloidne leukeemia

Etoposide Accord on näidustatud ägeda müeloidse leukeemia raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Rasedusaegne trofoblasti neoplaasia

Etoposide Accord on näidustatud esmavaliku ja teise valiku ravimina kõrge riskiga rasedusaegse trofoblasti neoplaasia raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Munasarjavähk

Etoposide Accord on näidustatud mitte-epiteliaalse munasarjavähi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Etoposide Accord on näidustatud plaatina-resistentse/refraktaarse epiteliaalse munasarjavähi raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Etoposide Accord'i võib manustada ja jälgida ainult kasvajakavastaste ravimite kasutamises kogunud kvalifitseeritud arsti järelevalve all (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud

Etoposiidi soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on 50...100 mg/m² ööpäevas 1. kuni 5. päeval või 100 kuni 120 mg/m² 1., 3. ja 5. päeval iga 3 kuni 4 nädala tagant, kombineerituna teiste antud haiguse raviks näidustatud ravimitega. Annust tuleb kohandada, võttes arvesse teiste kombinatsioonis kasutatavate ravimite müelosupressiivset toimet ning eelneva kiiritusravi või kemoterapia toimeid (vt lõik 4.4), mis võisid kahjustada luuüdi reserve. Pärast algannust tuleb annuseid kohandada, kui neutrofiilide arv on alla 500 raku/mm³ üle 5 päeva. Samuti tuleb annust kohandada palaviku esinemisel, infektsiooni korral või trombotsüütide arvu puhul alla 25000 raku/mm³, mis ei ole põhjustatud haigusest. Järgnevaid annuseid tuleb kohandada 3. või 4. astme toksilisuse esinemise korral või kui neeru kreatiniini kliirens on alla 50 ml/min. Vähenenud kreatiniini kliirensi 15 kuni 50 ml/min korral on soovitatav annust vähendada 25% võrra.

Ettevaatusabinõud ravimi manustamisel: Nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul, tuleb rakendada ettevaatust etoposiidi lahuste ettevalmistamisel ja käsitlemisel. Juhuslikul kokkupuutel etoposiidiga võivad tekkida nahareaktsioonid. Soovitatav on kanda kindaid. Etoposide Accord lahuse sattumisel nahale või limaskestadele tuleb nahk otsekohe vee ja seebiga hoolikalt puhtaks pesta ning limaskesta loputada veega (vt lõik 6.6).

Lapsed

See ravim sisaldab bensüülalkoholi. Enne ravikuuri alustamist tuleb arvesse võtta hoiatusi ja ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

Hodgkini lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom, äge müeloidne leukeemia

Etoposide Accord'i on lastel kasutatud vahemikus 75...150 mg/m² ööpäevas 2...5 päeva jooksul kombinatsioonis teiste kasvajakavastaste ravimitega. Raviskeemi valikul tuleb arvestada kohalikke soovitusi.

Munasarjavähk, väikerakk-kopsuvähk, rasedusaegne trofoblasti neoplaasia, munandivähk

Etoposiidi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Eakatel patsientidel (vanus > 65 aastat) ei ole annuseid vaja kohandada, välja arvatud vastavalt neerufunktsioonile (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda järgmisi algannuse muutusi vastavalt patsiendi verest mõõdetud kreatiniini kliirensi väärtustele.

Mõõdetud kreatiniini kliirens	etoposiidi annus
> 50 ml/min	100% annusest
15...50 ml/min	75% annusest

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min ja kes saavad dialüüsi, on tõenäoliselt vajalik annuse täiendav vähendamine, kuna nendel patsientidel on etoposiidi kliirens vähenenud (vt lõik 4.4). Edaspidine annustamine mõõduka ja raske neerukahjustuse korral peab põhinema patsiendi taluvusel ja kliinilisel toimel (vt lõik 4.4). Kuna etoposiid ja selle metaboliidid ei ole dialüüsitavad, võib seda manustada nii enne kui pärast hemodialüüsi (vt lõik 4.9).

Manustamisviis

Etoposiidi manustatakse aeglase intravenoosse infusioonina (tavaliselt 30...60 minuti jooksul) (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Samaaegne vaksineerimine kollapalaviku vaktsiiniga või mõne teise elusvaktsiiniga on vastunäidustatud immunosupressiooniga patsientidele (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Etoposiidi võib manustada ja jälgida ainult kasvajakasvatuste ravimite kasutamises kogunud kvalifitseeritud arsti järelevalve all. Kõigil juhtudel, kui etoposiidi kasutatakse keemiaraviks, peab arst hindama ravimi vajadust ja kasulikkust kõrvaltoimete riski suhtes. Enamik selliseid kõrvaltoimeid on varajase avastamise korral pöörduvad. Kui ilmnevad rasked kõrvaltoimed, tuleb ravimi annust vähendada või ravi lõpetada ning teha vastavad muudatused arsti kliinilisest otsusest lähtuvalt. Ravi taasalgustamist etoposiidiga tuleb teostada ettevaatusega ning kaaluda adekvaatselt edasist ravimi vajadust ning hoolikalt jälgida võimaliku toksilisuse taastekke suhtes.

Müelosupressioon

Annust piirav luuüdi supressioon on kõige olulisem toksilisus ravis etoposiidiga. Etoposiidi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppenud müelosupressioonist. Patsiente, keda ravitakse etoposiidiga, tuleb hoolikalt ja sageli jälgida müelosupressioon suhtes nii ravi käigus kui pärast ravi. Ravi alguses ning enne etoposiidi iga järgmist annust tuleb määrata järgmised hematoloogilised näitajad: trombotsüütide arv, hemoglobiini, valgete vereliblede arv ja diferentsiaalanalüüs. Kui enne ravi alustamist etoposiidiga on tehtud kiiritus- või keemiaravi, tuleb luuüdi taastumiseks võimaldada piisav aeg. Etoposiidi ei tohi manustada patsientidele, kelle neutrofiilide arv on vähem kui 1500 rakku/mm³ või trombotsüütide arv on vähem kui 100 000 rakku/mm³, kui põhjuseks ei ole pahaloomuline haigus. Esimesele annusele järgnevat annust tuleb kohandada, kui neutrofiilide arv on vähem kui 500 rakku/mm³ rohkem kui 5 päeva või on seotud palaviku või infektsiooniga, kui trombotsüütide arv on vähem kui 25 000 rakku/mm³, kui ilmneb mistahes 3. või 4. astme toksilisus või renaalne kliirens on alla 50 ml/min.

Ilmneda võib raske müelosupressioon sellest tuleneva infektsiooni või hemorraagiaga. Bakteriaalsed infektsioonid tuleb saada kontrolli alla enne ravi etoposiidiga.

Sekundaarne leukeemia

Ägeda leukeemia esinemist, koos müelodüsplastilise sündroomiga või ilma, on kirjeldatud patsientidel, keda raviti etoposiidi sisaldavate kemoterapeutiliste ravimitega. Ei ole teada, kas

kumulatiivne risk või predisponeerivad tegurid mängivad mingit rolli sekundaarse leukeemia arenemisel. On oletatud, et teatud mõju omavad nii etoposiidi kumulatiivsed annused kui ka manustamisskeemid, kuid see ei ole veel selgelt tõestatud.

Epipodofüllotoksiinidega ravi saanud patsientidel, kellel arenes sekundaarne leukeemia, on mõnedel juhtudel leitud kõrvalekaldeid 11q23 kromosoomis. Seda kõrvalekallet on täheldatud ka patsientidel, kellel arenes sekundaarne leukeemia pärast keemiaravi skeemide alusel, mis ei sisaldanud epipodofüllotoksiine, samuti *de novo* leukeemia juhtudel. Veel üks iseloomulik omadus, mida on seostatud sekundaarse leukeemiaga epipodofüllotoksiinravi saanud patsientidel, on lühike peiteperiood: keskmine aeg leukeemia tekkimiseks oli ligikaudu 32 kuud.

Ülitundlikkus

Arstid peavad olema teadlikud etoposiidiga tekkida võivast anafülaktilisest reaktsioonist, mis väljendub külmavärinate, püreeksia, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe ja hüpotensioonina ning võib lõppeda surmaga. Ravi on sümptomaatiline. Ravi etoposiidiga tuleb katkestada kohe, alustades pressoorsete ravimite, kortikosteroidide, antihistamiinikumide või veremahtu suurendavate ainete manustamisega arsti otsuse järgi.

Hüpotensioon

Etoposiidi tuleb manustada ainult aeglase intravenoosse infusioonina (tavaliselt 30...60 minuti jooksul), kuna kiire intravenoosse süstimise võimaliku kõrvaltoimena on teatatud hüpotensioonist.

Süstekoha reaktsioon

Etoposiidi manustamise ajal võib tekkida süstekoha reaktsioone. Arvestades ekstravasatsiooni võimalust, soovitatakse süstekohta manustamise ajal hoolikalt jälgida võimaliku infiltratsiooni osas.

Madal albumiinisaldus seerumis

Seerumis madalat albumiinisaldust seostatakse suurenenud ekspositsiooniga etoposiidile. Seega, suurem risk etoposiidiga seotud toksilisuse tekkeks võib olla patsientidel, kellel seerumi albumiinisaldus on madal.

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka (kreatiniini kliirens 15...50 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens <15 ml/min) neerukahjustusega patsientidele, kes saavad hemodialüüsi, tuleb etoposiidi manustada vähendatud annuses (vt lõik 4.2).

Tuleb määrata hematoloogilised näitajad ja kaaluda annuse kohandamist järgmistes tsüklites, tuginedes hematoloogilisele toksilisusele ning kliinilisele mõjule mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb etoposiidi akumulatsiooniriski tõttu maksafunktsiooni regulaarselt jälgida.

Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroomi (mõnikord surmav) on kirjeldatud etoposiidi kasutamise järgselt koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega. Vajalik on patsientide hoolikas jälgimine, et tuvastada varaseid märke tuumori lüüsi sündroomist, eriti riskifaktoritega, näiteks suur ravitundlik tuumor või neerupuudulikkus, patsientidel. Selle ravitüsistuse riskiga patsientidel tuleb kaaluda ka sobilikke ennetusmeetmeid.

Mutageensus

Arvestades etoposiidi mutageensust, vajavad nii nais- kui meespatsiendid ravi ajal ning kuni 6 kuud pärast ravi efektiivset kontratseptsiooni. Kui patsient soovib pärast ravi lõppu lapsi saada, on soovituslik geneetiline konsultatsioon. Kuna etoposiid võib vähendada meeste viljakust, võib kaaluda sperma säilitamist hilisema isaduse eesmärgil (vt lõik 4.6).

Abiaine(d), millest arst peab olema teadlik:

Etanool

Etoposide Accord sisaldab 30,5% alkoholi (etanool), mis vastab 240,64 mg etanoolile 1 ml kontsentradi kohta, st kuni 1,2 g etanooli 5 ml viaalis, mis vastab 30 ml õllele või 12,55 ml veinile ja kuni 3 g etanooli 12,5 ml viaalis, mis vastab 75 ml õllele või 31,4 ml veinile.

Ravim on kahjulik maksakahjustusega patsientidele, alkoholisõltuvusega patsientidele, epilepsiahaigetele, orgaanilise ajuhaigusega patsientidele, rasedatele, imetavate naistele ja lastele. Teiste ravimite toime võib väheneda või suurened.

Bensüülalkohol

Etoposide Accord sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Mitte kasutada vastündinutel (kuni 4 nädala vanustel).

Mitte kasutada väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala.

Ettevaatlik tuleb olla rasedate või imetavate patsientide korral või kui patsiendil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

Polüsorbaat 80

Etoposide Accord sisaldab polüsorbaat 80. Vastündinutel on teatatud eluohtlikust sündroomist maksa- ja neerupuudulikkuse, kolestaasi, kopsukahjustuse, trombotsütoopenia ja astsiidiga pärast polüsorbaat 80 sisaldava E-vitamiini preparaadi süstimist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime etoposiidi farmakokineetikale

Tsüklosporiini suured annused, mille puhul oli plasmakontsentratsioon üle 2000 ng/ml, manustatuna suukaudse etoposiidiga, on näidanud 80% suurenenud ekspositsiooni etoposiidile (AUC) kogukliirensi 38% vähenemisega, võrreldes ainult etoposiidi kasutamisega.

Samaaegset ravi tsisplatiiniga on seostatud etoposiidi kogukliirensi vähenemisega.

Samaaegset ravi fenütoiini või fenobarbitaaliga on seostatud etoposiidi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemisega ning teisi ensüümindutseerivaid antiepileptikume võib seostada etoposiidi kliirensi suurenemise ja efektiivsuse vähenemisega.

In vitro seonduvus plasmavalkudega on 97%. Fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaad ja atsetüülsalitsüülhape võivad etoposiidi plasmavalkude seondumiskohtadest välja tõrjuda.

Etoposiidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Epilepsiaavastaste ravimite ning Etoposide Accord'i koosmanustamine võib vähendada kontrolli krampihoogude üle ravimite farmakokineetiliste koosmõjude tõttu.

Varfariini ja etoposiidi koosmanustamine võib põhjustada rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalized ratio*) tõusu. Soovitatav on hoolikas INR-i jälgimine.

Farmakodünaamilised koostoimed

Kollapalaviku vaktsiini kasutamisega esineb suurenenud risk fataalseks süsteemseks vaktsiinahaiguseks. Elusvaktsiinid on vastunäidustatud immunosupresseeritud patsientidele (vt lõik 4.3).

Etoposiidile sarnase müelosupressiivse toimega teiste ravimite kasutamine eelnevalt või samaaegselt võib avaldada aditiivset või sünergilist toimet (vt lõik 4.4).

Prekliinilistes uuringutes on teatatud antratsükliinide ja etoposiidi ristuvast resistentsusest.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama etoposiidiga ravi ajal sobilikke rasestumisvastaseid vahendeid. Etoposiid on osutunud teratogeenseks hiirtel ja rottidel (vt lõik 5.3). Arvestades etoposiidi mutageensust, vajavad nii nais-kui meespatsiendid ravi ajal ning kuni 6 kuud pärast ravi lõppu efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.4). Kui patsient soovib pärast ravi lõppu lapsi saada, on soovituslik geneetiline konsultatsioon.

Rasedus

Etoposiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Üldiselt võib etoposiid rasedale naisele manustades kahjustada loodet. Etoposide Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi etoposiidiga. Fertiilses eas naised tuleb teavitada, et nad peavad hoiduma rasestumisest. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasedust selle ravimi saamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Etoposiid eritub inimese rinnapiima.

Imikute toitmisel on etoposiidiga seoses võimalikud tõsised kõrvaltoimed. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine Etoposide Accord'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele (vt lõik 4.3)..

Bensüülalkohol eritub tõenäoliselt rinnapiima ja võib lapsele jõuda suukaudselt.

Fertiilsus

Etoposiid võib kahjustada meeste viljakust, mistõttu hilisema isakssaamise võimaluse tagamiseks võiks kaaluda sperma konserveerimist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi mõju auto juhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Etoposiid võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis mõjutavad võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, nagu väsimus, unisus, iiveldus, oksendamine, kortikaalne pimedus, ülitundlikkusreaktsioonid koos hüpotensiooniga. Patsientidele, kellel tekivad sellised kõrvaltoimed, tuleb soovitada vältida auto juhtimist või masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Annust piirav luuüdi supressioon on kõige olulisem toksilisus ravis etoposiidiga. Kliinilistes uuringutes, milles etoposiidi manustati monoterapiiana koguanuses ≥ 450 mg/m², olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iga raskusastmega leukopeenia (91%), neutropeenia (88%), aneemia (72%), trombotsütopeenia (23%), asteenia (39%), iiveldus ja/või oksendamine (37%), alopeetsia (33%) ning külmavärinad ja/või palavik (24%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgsest kogemusest tulenevalt on etoposiidi raviga teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Need kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa, mis on määratletud järgmiste kategooriatega: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (MedDRA terminid)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	sage	infektsioon
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvujad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	sage	äge leukeemia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	väga sage	aneemia, leukopeenia, müelosupressioon*, neutropeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	sage	anafülaktilised reaktsioonid**
	teadmata	angioödeem, bronhospasm
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	teadmata	tuumori lüüsi sündroom
<i>Närvisüsteemi häired</i>	sage	pearinglus
	aeg-ajalt	perifeerne neuropaatia
	harv	mööduv kortikaalne pimedus, neurotoksilisus (nt unisus ja väsimus), nägemisnärvide neuriit, krampid***
<i>Südame häired</i>	sage	rütmihäired, müokardiinfarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	sage	hüpertensioon, mööduv süstoolne hüpotensioon kiire intravenoosse manustamise järgselt
	aeg-ajalt	hemorraagia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	harv	interstitsiaalne pneumoniit, kopsufibroos
	teadmata	bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	väga sage	kõhuvalu, anoreksia, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine
	sage	kõhulahtisus, mukosiit (sh stomatiit ja ösofagiit)
	harv	düsgeusia, düsfaagia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	väga sage	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini taseme tõus, hepatotoksilisus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	väga sage	alopeetsia, pigmentatsioon
	sage	kihelus, lööve, urtikaaria

	harv	kiiritusjärgne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	teadmata	viljatus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	väga sage	asteenia, halb enesetunne
	sage	ekstrasvasatsioon****, flebiit
	harv	pürektsia
<p>*Teatatud on surmaga lõppevast müelosupressioonist. **Anafülaktilised reaktsioonid võivad lõppeda surmaga. ***Krampe seostatakse mõnikord allergiliste reaktsioonidega. ****Turuletulekujärgsete teadete alusel põhjustas ekstrasvasatsioon lokaalset pehmete kudede toksilist kahjustust, turset, valu, tselluliiti ja nekroosi, sealhulgas nahanekroosi.</p>		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevates lõikudes on toodud keskmine kõrvaltoimete esinemissagedus protsentides ja mis on saadud etoposiidi monoteeraapia uuringutest.

Hematoloogiline toksilisus

Etoposiidi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppevast müelosupressioonist (vt lõik 4.4). Müelosupressioon on kõige sagedasem annust piirav tegur. Luuüdi taastub tavaliselt täielikult 20. päevaks ja kumulatiivsest toksilisusest ei ole teatatud.

Granulotsüütide ja vereliistakute väiksem sisaldus tekib tavaliselt 10 kuni 14. päevaks pärast etoposiidi manustamist, sõltuvalt manustamisviisist ja raviskeemist. Minimaalne väärtus tekib kiiremini intravenoosel manustamisel kui suukaudsel manustamisel.

Leukopeeniat ja rasket leukopeeniat (vähem kui 1000 rakku/mm³) täheldati etoposiidi korral vastavalt 91% ja 17%. Trombotsütopeeniat ja rasket trombotsütopeeniat (vähem kui 50 000 trombotsüüti/mm³) kirjeldati etoposiidi korral vastavalt 23% ja 9%. Samuti oli etoposiidiga ravitud neutropeeniaga patsientidel väga sageli teatatud palavikust ja infektsioonist. Kirjeldatud on veritsust.

Seedetrakti toksilisus

Etoposiidi peamised toksilisuse nähud seedetraktile on iiveldus ja oksendamine. Iiveldus ja oksendamine alluvad tavaliselt antiemeetilisele ravile.

Alopeetsia

Mööduvat alopeetsiat, mis vahel progresseerus täieliku kiilaspäisuseni, täheldati kuni 66% etoposiidiga ravitud patsientidest.

Hüpotensioon

Etoposiidiga ravitud patsientidel on kiire intravenoosse manustamise järel teatatud mööduvast hüpotensioonist, kuid seda ei ole seostatud kardiaalse toksilisusega ega muutustega elektrokardiogrammis. Hüpotensioon allub tavaliselt etoposiidi infusiooni lõpetamisele ja/või teistele asjakohastele toetavatele meetmetele. Kui infusiooni alustatakse uuesti, tuleb kasutada aeglasemat manustamiskiirust. Hilisest hüpotensioonist ei ole teatatud.

Hüpertensioon

Etoposiidi hõlmavates kliinilistes uuringutes on teatatud hüpertensiooni episoodidest. Kui etoposiidi saavatel patsientidel tekib kliiniliselt oluline hüpertensioon, tuleb alustada asjakohast toetavat ravi.

Ülitundlikkus

Etoposiidi intravenoosse manustamise ajal või kohe pärast seda on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest. Ravimi kontsentratsiooni või infusioonikiiruse osa anafülaktiliste reaktsioonide tekkes ei ole kindel. Vererõhk normaliseerub tavaliselt mõne tunniga pärast infusiooni lõpetamist. Anafülaktilised reaktsioonid võivad tekkida etoposiidi algannuse manustamisel.

Anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4), mis avalduvad külmavärinate, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe, higistamise, püreeksia, sügeluse, hüper- või hüpotensiooni, minestuse, iivelduse ja oksendamise näol, on ilmnenu 3% (7 patsiendil 245-st, keda raviti etoposiidiga 7 kliinilises uuringus) patsientidest, keda raviti etoposiidiga. Näopunetust kirjeldati 2% patsientidest ja nahalööbeid 3%. Need reaktsioonid reageerisid tavaliselt kiiresti infusiooni lõpetamisele ja vererõhku tõstvate ainete, kortikosteroidide, antihistamiinikumide või sobilike mahu suurendajate manustamisele.

Etoposiidi puhul on teatatud ägedatest surmaga lõppevatest bronhospasmiga seotud reaktsioonidest. Täheldatud on ka apnoed hingamise spontaanset jätkumisega pärast infusiooni lõpetamist.

Metaboolsed tüsistused

Etoposiidi kasutamise järel koos teiste keemiaravimitega on teatatud tuumori lüüsi sündroomist (mõnikord lõpeb surmaga) (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ohutusprofiil lastel ja täiskasvanutel on eeldatavasti sama.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Etoposiidi koguanus 2,4...3,5 g/m² manustatuna intravenoosselt 3 päeva jooksul on põhjustanud rasket limaskestade põletikku ja müelotoksilisust. Soovituslikust suurema etoposiidi intravenoosse annuse saanud patsientidel on kirjeldatud metaboolset atsidoosi ja raske hepatotoksilisuse juhte. Spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise ravi on seetõttu sümptomaatiline ja üldtoetav ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Etoposiid ja selle metaboliidid ei ole dialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, podofülloksiini derivaadid
ATC-kood: L01CB01

Toimemehhanism

Etoposiidi peamine toime näib olevat imetaja rakutsükli hilises S- ja varajases G₂-faasis. Ilmnenu on kaks annus-sõltuvat vastust: kõrgetel kontsentratsioonidel (10 µg/ml või rohkem) lüüsitakse mitoosi sisenenud rakud; madalatel kontsentratsioonidel (0,3...10 µg/ml) inhibeeritakse rakkude sisenemist profaasi. Mikrotoobulite moodustumine ei ole mõjutatud. Etoposiidi predominantne makromolekulaarne mõju näib olevat kaksikahela rebestamine DNA topoisomeraas II-ga koostoimides või vabade radikaalide moodustumise kaudu. Etoposiid on põhjustanud metafaasi peatumise tibu fibroblastides.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Keskmiised jaotusruumalad rahuolekus jäävad vahemikku 18...29 liitrit. Etoposiid näitab madalat tungivust liikvorisse. *In vitro* on etoposiid tugevalt valkseotud (97%) inimese plasmavalkudega. Etoposiidi seonduvus korreleerub otseselt seerumi albumiiniga vähipatsientidel ja tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.4). Etoposiidi seondumata fraktsioon korreleerub oluliselt bilirubiiniga vähipatsientidel.

Pärast veenisest infusiooni esineb C_{max} ja AUC väärtustes märkimisväärne individuaalne ja inimestevaheline varieeruvus.

Biotransformatsioon

Täiskasvanute ja laste uriinis on tuvastatav laktoonringi avamisel moodustuv hüdroksühappeline metaboliit [4'-dimetüülepipodofüllohape-9-(4,6 0-etülideen-beeta-D-glükopüranosiid)]. See on leitav ka inimese plasmas, arvatavasti trans-isomeerina. Etoposiidi glükuronid- ja/või sulfaatkonjugaadid erituvad samuti inimese uriini. Lisaks toimub dimetoksüfenoolringi O-demetülatsoon CYP450 3A4 isoensüümi raja kaudu, produtseerides vastava katehhooli.

Eritumine

Intravenoosel manustamisel on etoposiidi käitumist kõige parem kirjeldada kahefaasilise protsessina, jaotumise poolväärtusajaga ligikaudu 1,5 tundi ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga vahemikus 4...11 tundi. Kogukliirensi väärtused on vahemikus 33...48 ml/min või 16...36 ml/min/m² ja, nagu lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg, on annusest sõltumatud vahemikus 100...600 mg/m². Pärast ¹⁴C etoposiidi (100...124 mg/m²) intravenooset manustamist oli keskmine radioaktiivsus uriinis 56% (45% annusest eritus etoposiidina) ja radioaktiivsus väljaheites 44% manustatud annusest 120 tunni möödudes.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kogukliirens ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on annusest sõltumatud vahemikus 100...600 mg/m². Samas annusevahemikus suurenevad plasmakontsentratsioonikõvera vs. ajakõvera alused pindalad (AUC) ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) lineaarselt koos annusega.

Neerukahjustus

Kahjustunud neerufunktsiooniga etoposiidi saavad patsiendid on näidanud vähenenud kogukliirensit, suurenenud AUC-d ning suuremat ühtlast jaotusruumala (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Täiskasvanud maksafunktsiooni kahjustusega vähipatsientidel ei ole etoposiidi kogukliirens vähenenud.

Eakad patsiendid

Kuigi on leitud vähetähtsaid erinevusi farmakokineetilistes parameetrites ≤65-aastaste ja >65-aastaste patsientide vahel, ei peeta neid kliiniliselt olulisteks.

Lapsed

Lastel eritub ligikaudu 55% annusest etoposiidina uriini 24 tunni jooksul. Keskmine etoposiidi renaalne kliirens on 7...10 ml/min/m² ehk ligikaudu 35% kogukliirensist annusevahemikus 80...600 mg/m². Seetõttu eemaldatakse etoposiidi nii renaalsete kui mitterenaalsete protsesside teel, s.o ainevahetuse ja sapiexkretsiooniga. Neeruhaigusega mõju etoposiidi plasmakliirensile lastel ei ole teada. Lastel seostatakse kõrgeenenud SGPT väärtusi ravimi vähenenud kogukliirensiga. Eelnev tsisplatiini kasutamine võib samuti vähendada lastel etoposiidi kogukliirensit. Lastel on leitud pöördvõrdeline seos plasma albumiini väärtuste ja etoposiidi renaalse kliirensi vahel.

Sugu

Kuigi on leitud vähetähtsaid erinevusi farmakokineetilistes parameetrites sugude vahel, ei peeta neid kliiniliselt olulisteks.

Ravimite koostoimed

Uuringus teiste ravimite mõjust ^{14}C etoposiidi *in vitro* seandumisele inimese seerumi valkudega tõrjusid ainult fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaat ja atsetüülsalitsüülhappe valkseotud etoposiidi välja tavaliselt *in vivo* saavutatavate kontsentratsioonide juures (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Rottidel ja hiirtel täheldati aneemiat, leukopeeniat ja trombotsütopeeniat, samas kui koertel tekkis kerge pöörduv maksa- ning neerufunktsiooni halvenemine. Annuskordajad (mg/m^2 annustel põhinevad) nende leidude kohta jälgimata kõrvaltoimete tasemel prekliinilistes uuringutes olid ligikaudu $\geq 0,05$, võrreldes suurimate kliiniliste annustega. Eelnevalt on prekliinilised katseliigid olnud tsütotoksilistele ravimitele tundlikumad kui inimesed. Rottidel ja hiirtel on täheldatud munandite atroofiat, spermatogeneesi ja kasvu peetumist.

Mutageensus

Imetajate rakkudes on etoposiid mutageenne.

Reproduktsoonitoksilisus

Loomkatsetes seostati etoposiidi annusest sõltuva embrüotoksilisuse ja teratogeensusiga.

Kantserogeensus

Arvestades toimemehhanismi, tuleb etoposiidi pidada inimeste jaoks võimalikuks kantserogeeniks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba sidrunhape
Bensüülalkohol
Polüsorbaat 80
Makrogool 300
Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Etoposide Accord'i ei tohi manustamisel segada teiste ravimitega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal enne avamist: 3 aastat

Pärast lahjendamist:

Lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus lahjendatuna naatriumkloriidi lahusega (0,9% w/v) ja glükoosi lahusega (5% w/v) kontsentratsioonini 0,2 mg/ml ja 0,4 mg/ml, on tõestatud vastavalt kuni 96 tundi ja 48 tundi temperatuuril 20°C kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Mitte hoida lahjendatud lahust külmkapis (2...8 °C), kuna see võib põhjustada sademe teket.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kontsentraat on 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml või 50 ml suurustes läbipaistvast klaasist viaalides, teflon kummikorkide ja äratõmmatava alumiiniumist kinnitusega.

Pakendi suurused:

1 × 5 ml viaal

1 × 10 ml viaal

1 × 12,5 ml viaal

1 × 20 ml viaal

1 × 25 ml viaal

1 × 50 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Järgida tuleb nõuetekohaseid vähivastaste ainete käsitlemise ja hävitamise protseduure.

Tsütostaatiliste ainete käsitlemisel tuleb alati olla ettevaatlik. Rakendage alati meetmeid, et vältida kokkupuudet. Nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul, tuleb olla ettevaatlik etoposiidi lahuste käsitlemisel ja ettevalmistamisel. Juhuslikul kokkupuutel etoposiidiga võib esineda nahareaktsioone. Soovitav on kasutada kindaid. Kui etoposiid puutub kokku naha või limaskestadega, tuleb kohe nahka pesta vee ja seebiga ning loputada limaskesti veega.

Kui lahuses esineb märke sademe tekkest või nähtavaid osakesi, tuleb see hävitada. Etoposide Accord tuleb enne kasutamist lahjendada naatriumkloriidi süstelahusega (0,9 % w/v) või glükoosi süstelahusega (5% w/v) kontsentratsioonini 0,2 mg/ml (s.o 1 ml kontsentraati 100 ml lahjendis) kuni 0,4 mg/ml (s.o 2 ml kontsentraati 100 ml lahjendis). Sadestumise riski tõttu ei tohi lahjendatud ravimi kontsentratsioon ületada 0,4 mg/ml. Lahuse valmistamisel ja manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb rangelt kasutada aseptilist tehnikat.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

846214

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.06.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2019