

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Etoposide Kabi 20 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg etoposiidi.

Üks 5 ml viaal sisaldab 100 mg etoposiidi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 200 mg etoposiidi.

Üks 25 ml viaal sisaldab 500 mg etoposiidi.

Üks 50 ml viaal sisaldab 1000 mg etoposiidi.

INN. *Etoposidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

1 ml sisaldab 30 mg bensüülalkoholi.

1 ml sisaldab 241,4 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, helekollane kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Munandivähk

Etoposiid on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse munandivähi esmavaliku raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoteraapia ravimitega.

Väikerakk-kopsuvähk

Etoposiid on näidustatud väikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoteraapia ravimitega.

Hodgkini lümfoom

Etoposiid on näidustatud Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoteraapia ravimitega.

Mitte-Hodgkini lümfoom

Etoposiid on näidustatud mitte-Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoteraapia ravimitega.

Äge müeloidne leukeemia

Etoposiid on näidustatud ägeda müeloidse leukeemia raviks täiskasvanutele ja lastele, kombinatsioonis teiste kemoteraapia ravimitega.

Rasedusaegne trofoblasti neoplaasia

Etoposiid on näidustatud esmavaliku ja teise valiku ravimina kõrge riskiga rasedusaegse trofoblasti neoplaasia raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoteraapia ravimitega.

Munasarjavähk

Etoposiid on näidustatud mitte-epiteliaalse munasarjavähi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoteraapia ravimitega.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Etoposiidi võib manustada ja jälgida ainult kasvajakasvatavate ravimite kasutamises kogunud kvalifitseeritud arsti järelevalve all (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud

Etoposiidi soovituslik annus täiskasvanud patsientidele on 50 kuni 100 mg/m² ööpäevas (etoposiidi ekvivalent) 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 kemoteraapia 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 25 000 raku/mm³, mis ei ole põhjustatud haigusest. Järgnevaid annuseid tuleb kohandada 3. või 4. astme toksilisuse esinemise korral või kui kreatiniini kliirens on alla 50 ml/min. Vähenenud kreatiniini kliirensi 15 kuni 50 ml/min korral on soovitatav annust vähendada 25% võrra.

Manustamise ettevaatusabinõud. Nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul, tuleb olla ettevaatlik etoposiidi lahuse käsitlemisel ja ettevalmistamisel. Juhuslikul kokkupuutel etoposiidiga võib esineda nahareaktsioone. Soovitatav on kasutada kindaid. Kui etoposiidi lahus satub kontakti naha või limaskestaga, tuleb nahka kohe pesta vee ja seebiga ning limaskesta loputada veega (vt lõik 6.6).

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (vanus > 65 aasta) ei ole vajalik, v.a. vastavalt neerufunktsioonile (vt lõik 5.2).

Lapsed

Hodgkini lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom, äge müeloidne leukeemia

Etoposiidi on lastel kasutatud vahemikus 75 kuni 150 mg/m² ööpäevas (etoposiidi ekvivalent) 2 kuni 5 päeva jooksul kombinatsioonis teiste kasvajakasvatavate 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.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kaaluda järgmisi algannuse muutusi vastavalt patsiendi verest mõõdetud kreatiniini kliirensi väärtustele:

Mõõdetud kreatiniini kliirensi väärtus	Etoposiidi annus
> 50 ml/min	100% annus
15...50 ml/min	75% annusest

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min ja kes saavad dialüüsi, on tõenäoselt vajalik annuse täiendav vähendamine, kuna nendel patsientidel on etoposiidi kliirens vähenenud (vt lõik 4.4). Järgnev 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 kuni 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 kasvajakavastaste ravimite kasutamises kogenud 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 taasalustamist 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 müelosupressiooni juhtudest. Etoposiidiga ravi saavaid patsiente tuleb nii ravi ajal kui ka pärast ravi hoolikalt jälgida ja tihti kontrollida müelosupressiooni tekkimise suhtes. Ravi alustamisel ja enne iga järgmist etoposiidi annust tuleb määrata järgmised hematoloogilised näitajad: trombotsüütide arv, hemoglobiin, valgete vereliblede hulk ja valgeverine valem. Kui enne etoposiid-ravi alustamist on patsient saanud kemoterapiat või kiiritusravi, tuleb luuüdi taastumiseks jätta piisav ajavahemik. Etoposiidi ei tohi manustada, kui patsiendi neutrofiilide arv on alla 1500 raku/mm³ või trombotsüütide arv on alla 100 000 raku/mm³, välja arvatud juhul, kui vähenemise põhjuseks on maliigne protsess. Algannusele järgnevaid annuseid peab kohandama, kui neutrofiilide arv alla 500 raku/mm³ esineb kauem kui 5 päeva jooksul või sellega kaasneb palavik või infektsioon; kui trombotsüütide arv on alla 25 000 raku/mm³; kui tekib mis tahes 3. või 4. astme toksiline kõrvaltoime või kui reaalne kliirens langeb alla 50 ml/min.

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

Sekundaarne leukeemia

Etoposiidi sisaldavate kemoterapiiliste raviskeemide alusel ravi saanud patsientidel on esinenud ägedat leukeemiat, mis võib esineda koos müelodüsplastilise sündroomiga või ilma. Ei ole teada, kas kumulatiivne risk või predisponerivad 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 11q23 kromosoomi kõrvalekaldeid. 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 latentsperiood: keskmine aeg leukeemia arenemiseni oli ligikaudu 32 kuud.

Ülitundlikkus

Arstid peavad olema teadlikud etoposiidiga tekkida võivast anafülaktilisest reaktsioonist, mis väljendub külmavärinate, pürektsia, 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. Voolikusiseste filtrite kasutamisel etoposiidi manustamise ajal täheldati infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioonide tekke riski suurenemist. Voolikusiseseid filtreid ei tohi kasutada.

Hüpotensioon

Etoposiidi tuleb manustada ainult aeglase intravenoosse infusioonina (tavaliselt 30 kuni 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 albumiini sisaldus seerumis

Seerumi madalat albumiini sisaldust seostatakse suurenenud ekspositsiooniga etoposiidile. Seega, suurem risk etoposiidiga seotud toksilisuse tekkeks võib olla patsientidel, kellel seerumi albumiini sisaldus on madal.

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka (kreatiiniini kliirens 15 kuni 50 ml/min) või raske (kreatiiniini 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 akumulatsiooniriski tõttu maksafunktsiooni regulaarselt jälgida.

Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroomi (mõnikord surmaga lõppenud) 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 mutageensusust, 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).

Abiained, millega arst peab teadlikult arvestama:

Etanool

Ravim sisaldab 241,4 mg alkoholi (etanool) 1 ml-s, mis vastab 24,14% w/v. Sisaldus 10,38 ml annuses vastab 62,64 ml õllele või 25,06 ml veinile.

Kahjulik alkoholismi probleemidega isikutele.

Sellel tuleb arvestada rasedate või rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaiguse või epilepsiaga patsiendid.

Kuna ravimit manustatakse tavaliselt aeglaselt ühe tunni jooksul, võib alkoholi toime olla vähene.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab 30 mg bensüülalkoholi ühes milliliitris. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega ja ainult vajadusel, eriti maksa- või neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Bensüülalkoholi intravenooset manustamist on seostatud vastündinutel tõsise kõrvaltoime ja surmaga („õhupuudussündroom“). Väikseim bensüülalkoholi annus, mis võib põhjustada toksilisust, ei ole teada.

Polüisorbaat 80

Etoposide Kabi 20 mg/ml sisaldab abiainet polüisorbaat 80. Enneaegsetel imikutel on teatatud eluohtlikust sündroomist maksa- ja neerupuudulikkuse, kopsukahjustuse, trombotsütoopenia ja astsiidiga pärast polüisorbaat 80 sisaldava E-vitamiini preparaadi süstimist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket, eriti aeglase ja ebaküpse ainevahetusega väikelastel.

Teiste ravimite toime etoposiidi farmakokineetikale

Suurte tsüklosporiini annuste (mille puhul ravimi plasmakontsentratsioon ületab 2000 nanogrammi/ml) manustamisel koos suukaudse etoposiidiga on tagajärjeks olnud etoposiidi ekspositsiooni (AUC) 80%-line tõus koos etoposiidi kogukliirensi 38%-lise vähenemisega võrreldes etoposiidi monoterapiaga.

Samaaegset ravi tsisplatiiniga on seostatud etoposiidi kogukliirensi vähenemisega.

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

Ettevaatlik tuleb olla etoposiidi manustamisel koos ravimitega, mis võivad vähendada etoposiidi efektiivsust.

Seonduvus plasmavalkudega *in vitro* on 97%. Fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaad ja atsetüülsalitsüülhape võivad tõrjuda etoposiidi plasmavalkudest välja.

Etoposiidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Epilepsiavastaste ravimite ning etoposiidi koosmanustamine võib vähendada kontrolli krampihoogude üle ravimite farmakokineetiliste koosmõjude tõttu.

Varfariini ja etoposiidi koosmanustamine võib põhjustada rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalized ratio*) suurenemist. Soovitav on hoolikas INR jälgimine.

Farmakodiinaamilised koostoimed

Kollapalaviku vaktsiini kasutamisel on suurem risk fataalse süsteemse vaktsiin-etioloogilise haiguse tekkeks. Immunosupressiivsetele patsientidele on elusvaktsiinid vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eelnev või samaaegne kasutamine ravimitega, millel on etoposiidiga sarnane müelosupressiivne toime, võib eeldatavasti anda aditiivseid või sünergilisi toimeid (vt lõik 4.4).

Prekliinilistes katsetes 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 kontratsepsiooni (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. Etoposiidi ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi etoposiidiga. Fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasedust vältida. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi saamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Etoposiid eritub inimese rinnapiima. Imikute toitmisel on seoses etoposiidiga võimalikud tõsised kõrvaltoimed. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine etoposiidiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele (vt lõik 4.3).

Bensüülalkohol eritub tõenäoliselt rinnapiima ja võib lapsele jõuda suukaudselt.

Fertiilsus

Kuna etoposiid võib vähendada meeste viljakust, võib kaaluda sperma säilitamist hilisema isaduse eesmärgil.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi mõju masinate juhtimise ja 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 monoteraapiana koguannuses $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, 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

Kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgsest kogemusest tulenevalt on etoposiidiga seoses teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Need kõrvaltoimed on esitatud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele, mille defineerimisel lähtuti järgmistest kategooriatest: *väga sage* ($\geq 1/10$), *sage* ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), *aeg-ajalt* ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), *harv* ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), *teadmata* (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (MedDRA terminid)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	infektsioon*
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	Sage	äge leukeemia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	müelosupressioon**, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia
<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	krambihood****, optiline neuriit, transitoorne kortikaalne amauroos, neurotoksilised toimed (nt somnolentsus, väsimus)
<i>Südamehäired</i>	Sage	müokardiinfarkt, arütmia
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage	transitoorne süstoolne hüpotensioon pärast kiiret intravenooset manustamist, hüpertensioon
	Aeg-ajalt	hemorraagia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Harv	kopsufibroos, interstitsiaalne pneumoniit
	Teadmata	bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, isutus
	Sage	mukosiit (sh stomatiit ja ösofagiit), kõhulahtisus
	Harv	düsfaagia, düsgeusia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	hepatotoksilised toimed,alaniinamino-transferaasi aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, aspartaatamino-transferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini taseme tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Väga sage	alopeetsia, pigmentatsioon
	Sage	lööve, urtikaaria, kihelus
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, kiirituse tõttu tekkinud reaktiivne dermatiit
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>	Teadmata	viljatus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	asteenia, halb enesetunne
	Sage	ekstravasatsioon*****, flebiit
	Harv	pürektsia

* Sealhulgas oportunistlikud infektsioonid, nagu *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletik.
** On teatatud müelosupressioonist koos surmajuhtudega.
*** Anafülaktilised reaktsioonid võivad lõppeda surmaga.
**** Krambihoogudega on mõnikord kaasnenud allergilised reaktsioonid.
***** Turuletulekujärgsete teadete alusel põhjustas ekstrasvasatsioon lokaalset pehmete kudede toksilist kahjustust, paistetust, valu, tselluliiti ja nekroosi, sh nahanekroosi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevatel lõikudes käsitletud kõrvaltoimete esinemissagedused on antud keskmise protsentuaalse väärtusena, mis on saadud etoposiidi monoterapia uuringutest.

Hematoloogiline toksilisus

Etoposiidi manustamise järel on teatatud fataalse lõppega müelosupressioonist (vt lõik 4.4). Müelosupressioon on kõige sagedasem annust piirav kõrvaltoime. Luuüdi funktsioon taastub tavaliselt täielikult 20. päevaks ning kumulatiivsest toksilisusest ei ole teatatud. Granulotsüütide ja vereliistakute madalaimad väärtused tekivad tavaliselt 10...14 päeva pärast etoposiidi manustamist, sõltuvalt manustamisviisist ja raviskeemist. Minimaalne väärtus tekib intravenoosel manustamisel enamasti kiiremini kui suukaudsel manustamisel. Leukopeeniat ja rasket leukopeeniat (alla 1000 raku/mm³) täheldati vastavalt 91% ja 17% etoposiidi saanud patsientidest. Trombotsütopeenia ja raske trombotsütopeenia (alla 50 000 raku/mm³) esines vastavalt 23% ja 9% etoposiidi saanud patsientidest. Etoposiidiga ravi saanud neutropeeniaga patsientidel teatati väga sageli ka palavikust ja infektsioonidest. Kirjeldatud on veritsust.

Seedetrakti toksilisus

Etoposiidi peamisteks seedetrakti toksilisuse nähtudeks on iiveldus ja oksendamine. Iiveldus ja oksendamine on enamasti kupeeritavad antiemeetikumidega.

Alopeetsia

Mööduvat alopeetsiat, mis mõnel juhul progresseerus täieliku kiilaspäisuseni, täheldati kuni 44% etoposiidiga ravitud patsientidest.

Hüpotensioon

Etoposiidi ravi saanud patsientidel on teatatud mööduvast hüpotensioonist pärast ravimi kiiret intravenoosset manustamist, kuid seda ei ole seostatud kardiaalse toksilisusega ega muutustega elektrokardiogrammis. Hüpotensioon möödub tavaliselt pärast etoposiidi infusiooni katkestamist ja/või teiste sobivate toetavate ravimeetmete rakendamist. Alustades uuesti ravimi infusiooni, tuleb kasutada aeglasemat infusioonikiirust.

Hilist hüpotensiooni ei ole täheldatud.

Hüpertensioon

Etoposiidi kliinilistes uuringutes teatati hüpertensiooni episoodidest. Kui etoposiidi ravi saaval patsiendil tekib kliiniliselt oluline hüpertensioon, tuleb alustada sobivat toetavat ravi.

Ülitundlikkus

Anafülaktiliste reaktsioonide esinemist on kirjeldatud etoposiidi intravenoosse manustamise ajal või vahetult pärast manustamist. Kõhvatuse või infusioonikiiruse roll anafülaktiliste reaktsioonide tekkes ei ole kindel. Vererõhk normaliseerub tavaliselt mõne tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Anafülaktilised reaktsioonid võivad esineda etoposiidi algannuse manustamisel.

Anafülaktilisi reaktsioone, mis avalduvad külmavärinate, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe, higistamise, püreeksia, sügeluse, hüper- või hüpotensiooni, minestuse, iivelduse ja oksendamise näol, on ilmnunud 3% 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 kasutamisel on teatatud bronhospasmiga kulgevatest ägedatest surmaga lõppenud reaktsioonidest. Tähelestatud on ka apnoed hingamise spontaanse jätkumisega pärast infusiooni lõpetamist.

Metaboolised komplikatsioonid

Tuumori lüüsi sündroomi (mõnikord surmaga lõppenud) on kirjeldatud etoposiidi kasutamise järgselt koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ohutusprofiil lastel ja täiskasvanutel on eeldatavasti sarnane.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Koguannus 2,4...3,5 g/m², mis manustati intravenoosselt 3 päeva jooksul, põhjustas rasket mukosiiti ja müelotoksilisust. Patsientidel, kellele manustati soovitatavast suuremaid etoposiidi intravenoosseid annuseid, on teatatud metaboolsest atsidoosist ja tõsise maksakahjustuse juhtudest. Sarnast toksilisust võib eeldada suukaudse ravimvormi puhul. Etoposiidil ei ole spetsiifilist antidooti. Üleannustamise ravi on seetõttu sümptomaatiline ja üldtoetav; 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, podofüllotoksiini derivaadid, ATC-kood: L01CB01

Toimemehhanism

Etoposiidi peamine toime näib olevat imetaja rakutsükli hilises S- ja varajases G₂-faasis. Ilmnenud on kaks annus-sõltuvat vastust: kõrgetel kontsentratsioonidel (10 µg/ml või rohkem) lüüsitakse mitoosi sisenenud rakud; madalatel kontsentratsioonidel (0,3 kuni 10 µg/ml) inhibeeritakse rakkude sisenemist profaasi. Mikrotuubulite 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 metafasi peatumise tibu fibroblastides.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast manustamist intravenoosse infusioonina või suukaudse kapslina näitavad C_{max} ja AUC väärtused märgatavat individuaalset ja indiviidide vahelist varieeruvust.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumalad rahuolekus jäävad vahemikku 18 kuni 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 seonduvata fraktsioon korreleerub oluliselt bilirubiiniga vähipatsientidel.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Intravenoosel manustamisel on etoposiidi käitumist kõige parem kirjeldada kahefaasilise protsessina, jaotumise poolväärtusajaga ligikaudu 1,5 tundi ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga vahemikus 4 kuni 11 tundi. Kogukliirensi väärtused on vahemikus 33 kuni 48 ml/min või 16 kuni 36 ml/min/m² ja, nagu lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg, on annusest sõltumatud vahemikus 100 kuni 600 mg/m². Pärast ¹⁴C etoposiidi (100 kuni 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 kuni 600 mg/m². Samas annusevahemikus suurenevad plasma kontsentratsioonikõvera vs. ajakõvera alused pindalad (AUC) ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) annusega lineaarselt.

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 kuni 10 ml/min/m² ehk ligikaudu 35% kogukliirensist annusevahemikus 80 kuni 600 mg/m². Seetõttu eemaldatakse etoposiidi nii renaalsete kui mitterenaalsete protsesside teel, s.o ainevahetuse ja sapiexkretsiooniga. Neeruhaiguse 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 renaalsete kliirensi vahel.

Sugu

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

Ravimite koostoimed

Uuringus teiste ravimite mõjust ¹⁴C etoposiidi *in vitro* seondumisele inimese seerumi valkudega tõrjusid ainult fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaat ja atsetüülsalitsüülhape 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/m² annustel

põhinevad) nende leidude kohta jälgimata kõrvaltoimete tasemel prekliinilistes uuringutes olid ligikaudu $\geq 0,05$, võrreldes suurimate kliiniliste annustega. Ajalooliselt 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.

Reproduktsioonitoksilisus

Loomkatsetes seostati etoposiidi annusest sõltuva embrüotoksilisuse ja teratogeensusuga.

Kantserogeensus

Arvestades toimemehanismi, tuleb etoposiidi pidada inimeste jaoks võimalikuks kantseroogeniks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogool 300
Polüsorbaat 80 (E433)
Bensüülalkohol (E1519)
Etanool
Veevaba sidrunhape (E330)

6.2 Sobimatus

On teatatud akrüül- või ABS polümeerist plastesemete pragunemistest nende kokkupuutumisel lahjendamata etoposiidiga. Etoposiidi kasutamisel pärast infusioonilahuse kontsentraadi nõuetekohast lahjendamist ei ole sellisest toimest teatatud.

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal enne avamist

2 aastat.

Pärast lahjendamist

Kontsentratsioonini 0,2 mg/ml kuni 0,4 mg/ml lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud preparaat kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 12 tundi temperatuuril 15 °C kuni 25 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimit ei tohi hoida külmkapis (temperatuuril 2 °C kuni 8 °C), sest see võib põhjustada ravimi sadestumist.

Lahust, milles on mingeid märke sadestumisest, ei tohi kasutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi selgest valatud klaasist viaalid suurusega 5 ml, 10 ml, 30 ml ja 50 ml; viaalid on suletud 20 mm bromobutüülkummist korgiga ja 20 mm äratõmmatava alumiiniumist turvakaanega (värvuselt vastavalt roheline, sinine, punane ja kollane).

Pakendi suurused: etoposiid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 viaali suurusega 5 ml, 10 ml, 25 ml või 50 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Etoposiid tuleb lahjendada vahetult enne kasutamist kas 50 mg/ml (5%) dekstroosi vesilahuses või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses, mis annab lõppkontsentratsiooniks 0,2 mg/ml kuni 0,4 mg/ml. Suurema kontsentratsiooniga lahustes võib etoposiid välja sadestuda.

Kui lahuses on märke sademe tekkest, ei tohi seda kasutada. Etoposiidi EI TOHI MANUSTADA KIIRE INTRAVENOSSE SÜSTENA.

Mis puutub ravimijääkide hävitamise ja ohutusse, siis tuleb järgida kasvajakasvatuste ainete ohutu käsitlemise juhiseid. Vältige igasugust kokkupuutumist vedelikuga. Ravimi ettevalmistamisel ja manustamiskõlblikuks muutmisel peab kasutama rangelt aseptilisi tehnikaid; kaitsemeetmete hulka peab kuuluma ka kinnaste, maski, kaitseprillide ja kaitseriietuse kandmine. Soovitav on kasutada vertikaalse laminaarõhuvooluga (LAF, *laminar airflow*) tõmbekappi.

Ravimi manustamise ajal tuleb kanda kindaid. Rasedad ei tohi tsütotoksilisi aineid käsitleda. Jäätmekäitluses tuleb arvestada selle preparaadi tsütotoksiliste omadustega.

Etoposiidi sattumisel nahale, limaskestadele või silma tuleb aine otsekohe rohke veega maha pesta. Naha puhastamisel võib kasutada seepi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

843214

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.09.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2024