

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Etoposid Ebewe 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 20 mg etoposiidi.

INN. *Etoposidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

bensüülalkohol 20 mg/ml

etanool 260,60 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Munandivähk

Etoposiid on näidustatud retsiveerunud 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 epiteeliaalse munasarjavähi raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Etoposid Ebewe't võib manustada ja jälgida ainult kasvajakavastaste ravimite kasutamises kogunud kvalifitseeritud arsti järelevalve all (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud

Etoposid Ebewe 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 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 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 Etoposid Ebewe lahuse käsitlemisel. Juhuslikul kokkupuutel Etoposid Ebewe'ga võib esineda nahareaktsioone. Soovitatav on kasutada kindaid. Kui Etoposid Ebewe lahuse 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

Etoposid Ebewe't on lastel kasutatud vahemikus 75 kuni 150 mg/m² ööpäevas (etoposiidi ekvivalent) 2 kuni 5 päeva jooksul kombinatsioonis teiste kasvajakavastaste ravimitega. Raviskeemi valikul tuleb arvestada kohalikke soovitusi.

Munasarjavähk, väikerakk-kopsuvähk, rasedusaegne trofoblasti neoplasia, munandivähk

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

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb kaaluda järgmisi algannuse muutusi vastavalt mõõdetud kreatiniini kliirensist.

Mõõdetud kreatiniini kliirens

>50 ml/min
15...50 ml/min

Etoposiidfosfaadi annus

100% annusest
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

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

Ravimpreparaadi lahustamise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Etoposid Ebewe't võib manustada ja jälgida ainult kasvajakavastaste ravimite kasutamises kogunud kvalifitseeritud arsti järelevalve all. Kõigil juhtudel, kui Etoposid Ebewe't kasutatakse keemiaraviks, peab arst hindama ravimi vajadust ja kasulikkust kõrvaltoimete riski suhtes. Enamik selliseid kõrvaltoimeid on varajase avastamise korral pöörduvad. Kui ilmnevad tõsised kõrvaltoimed, tuleb ravimi annust vähendada või ravi lõpetada ning teha vastavad muudatused arsti kliinilisest otsusest lähtuvalt. Ravi taasalustamist Etoposid Ebewega 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 Etoposid Ebewe'ga. Etoposiidfosfaadi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppenud müelosupressioonist. Patsiente, keda ravitakse Etoposid Ebewe'ga, tuleb hoolikalt ja sageli jälgida müelosupressiooni suhtes nii ravi käigus kui pärast ravi. Ravi alguses ning enne Etoposid Ebewe'ga iga 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. Etoposid Ebewe't ei tohi manustada patsientidele, kelle neutrofiilide arv on vähem kui 1500 rakku/mm³ või trombotsüütide arv on vähem kui 100000 rakku/mm³, kui põhjuseks ei ole pahaloomuline haigus. Esimesele annusele järgnevaid 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 mis tahes 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 Etoposid Ebewe'ga.

Sekundaarne leukeemia

Ägeda leukeemia esinemist, koos müelodüsplastilise sündroomiga või ilma, on kirjeldatud patsientidel, keda raviti etoposiidiga sisaldavate kemoterapeutiliste ravimitega. Sekundaarse leukeemia tekkimisega seotud kumulatiivseid riske ja soodustavaid tegureid ei ole teada. Välja on pakutud nii manustamisskeemide kui ka etoposiidiga kumulatiivseid annuseid, kuid selge määratlus puudub.

Epipodofüllotoksiine saavatel sekundaarse leukeemia patsientidel on täheldatud mõnel juhul kõrvalekaldeid 11q23 kromosoomis. Seda kõrvalekallet on täheldatud ka patsientidel, kellel on tekkinud sekundaarne leukeemia pärast ravi kemoterapeutiliste ravimitega, mis ei sisalda epipodofüllotoksiine, ning *de novo* tekkinud leukeemia korral. Teine tunnus, mida on seostatud sekundaarse leukeemia patsientidel, kes on saanud epipodofüllotoksiine, on tõenäoliselt lühike peiteperiood; keskmine mediaanaeg leukeemia tekkimiseni on ligikaudu 32 kuud.

Ülitundlikkus

Arstid peavad olema teadlikud Etoposid Ebewe'ga tekkida võivast anafülaktilisest reaktsioonist, mis väljendub külmavärinate, pürektsia, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe ja hüpotensioonina ning võib lõppeda surmaga. Ravi on sümptomaatiline. Ravi Etoposid Ebewe'ga 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

Etoposid Ebewe't tuleb manustada ainult aeglase intravenoosse infusioonina (tavaliselt 30 kuni 60 minuti jooksul), kuna kiire intravenoosse süstimise võimaliku kõrvaltoimena on teatatud hüpotensioonist.

Süstekoha reaktsioon

Etoposid Ebewe 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

Mööduka (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 ja kliinilisele mõjule mööduka 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).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 260,6 mg alkoholi (etanol) ühes milliliitris. Alkoholi sisaldus selle ravimi ühes keskmises annuses (180 mg) on väiksem kui 59 ml-s õlles või 23 ml-s veinis.

Ravimi annuse 120 mg/m² manustamise tulemusel täiskasvanule kehakaaluga 70 kg on etanooli plasmakontsentratsioon 40 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 6,7 mg 100 ml-s.

Ravimi annuse 150 mg/m² manustamise tulemusel lapsele kehakaaluga 12 kg on etanooli plasmakontsentratsioon 81 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 13,1 mg 100 ml-s.

Täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg 100 ml-s.

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

Ravim sisaldab 20 mg bensüülalkoholi ühes milliliitris, mis vastab 180 mg-le 9 ml kohta (keskmine annus).

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on seostatud vastündinutel tõsise kõrvaltoime ja surmaga („õhupuudussündroom“). Väikseim bensüülalkoholi annus, mis võib põhjustada toksilisust, ei ole teada. Kumuleerumise tõttu on risk väikelastel suurem.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime etoposiidfosfaadi farmakokineetikale

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

Samaaegset ravi tsisplatiiniga seostatakse etoposiidi kogukliirensi vähenemisega.

Samaaegset ravi fenütoiiniga seostatakse suurenenud etoposiidi kliirensi ja vähenenud efektiivsusega ning teisi ensüümindutseerivate antiepileptikumidega ravimeid võib seostada Etoposid Ebewe kliirensi ja toime suurenemisega.

Etoposiidfosfaat konverteeritakse *in vivo* fosforüülimise teel etoposiidiks, ettevaatlik tuleb olla manustamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt inhibeerivad fosfataasi aktiivsust, kuna selline kombinatsioon võib vähendada etoposiidfosfaadi efektiivsust.

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

Etoposiidfosfaadi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Epilepsiavastaste ravimite ning Etoposid Ebewe koosmanustamine võib vähendada kontrolli krambihoogude üle ravimite farmakokineetiliste koosmõjude tõttu.

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

Farmakodünaamilised koostoimed

Kollapalavikuvastase vaktsiini kasutamisega esineb suurenenud risk fataalseks süsteemseks vaktsiinhaiguseks. 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 etoposiidravi 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 efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.4). Kui patsient soovib pärast ravi lõppu lapsi saada, on soovituslik geneetiline konsultatsioon.

Rasedus

Andmed etoposiidfosfaadi kasutamise kohta rasedatel naistel on puudulikud või puuduvad. Loomadel teostatud uuringud on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Üldiselt võib etoposiid

rasedale naisele manustades kahjustada loodet. Etoposid Ebewe't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui naise kliiniline seisund ei nõua ravi etoposiidiga. Fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasedust vältida. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda. 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 Etoposid Ebewe'ga võimalikud tõsised kõrvaltoimed. Otsus rinnaga toitmise katkestamise või Etoposid Ebewe'ga ravi lõpetamise osas tuleb langetada, tuginedes rinnaga toitmisega seotud kasule lapse jaoks ning ravi kasule naise jaoks (vt lõik 4.3).

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. Etoposiidfosfaat võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis mõjutavad võimet juhtida ja käsitleda masinaid nagu väsimus, unisus, iiveldus, oksendamine, kortikaalne pimedus, ülitundlikkusreaktsioonid koos hüpotensiooniga. Patsientidele, kellel tekivad sellised kõrvaltoimed, tuleb soovitada masinate juhtimise või käsitlemise vältimist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Annust piirav luuüdi supressioon on kõige olulisem toksilisus ravis Etoposid Ebewe'ga. Kliinilistes uuringutes, milles etoposiidi manustati monoteraapiana 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

Kliinilistes uuringutest ning turuletulekujärgsest kogemusest tulenevalt on etoposiidiga seoses teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Need kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide 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 $< 1/100$), *harva* ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: infektsioon, sealhulgas oportunistlikud infektsioonid, nagu *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletik

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Sage: äge leukeemia.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: aneemia, müelosupressioon*, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia.

Immuunsüsteemi häired

Sage: anafülaktilist tüüpi reaktsioonid**

Tadmata: angioödem, bronhospasm.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Tadmata: tuumori lüüsi sündroom

Närvisüsteemi häired

Sage: peeringlus.

Aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia.

Harv: krampihoog**, nägemisnärvine neuriit, mööduv kortikaalne pimedus, neurotoksilisus (nt unisus, väsimus).

Südame häired

Sage: müokardiinfarkt, rütmihäired.

Vaskulaarsed häired

Sage: kiire intravenoosse manustamise järgselt tekkiv mööduv süstoolne hüpotensioon, hüpertensioon.

Aeg-ajalt: hemorraagia

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: kopsufibroos, interstitsiaalne pneumoniit.

Teadmata: bronhospasm

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, anoreksia.

Sage: mukosiit (sh stomatiit ja ösofagiit), kõhulahtisus.

Harv: düsfaagia, düsgeusia.

Maksa ja sapiteede häired

*Väga sage:*alaniin-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini taseme tõus, hepatotoksilisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia, pigmentatsioon.

Sage: lööve, urtikaaria, sügelus.

Harv: Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, kiiritusjärgne dermatiit.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: viljatus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: astenia, üldine halb enesetunne.

Sage: ekstravasatsioon****, flebiit.

Harv: pürektsia

*Teatatud on surmaga lõppevast müelosupressioonist

**Anafülaktilised reaktsioonid võivad lõppeda surmaga

***Krambihoogu seostatakse mõnikord allergiliste reaktsioonidega.

****Turuletulekujärgsete teatiste alusel põhjustas ekstravasatsioon lokaalset pehmete kudede toksilist kahjustust, turset, valu, tselluliiti ja nekroosi, sealhulgas nahanekroosi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevatel lõikudes on toodud keskmine kõrvaltoimete esinemissagedus protsentides ja mis on saadud ainult etoposiidfosfaadi ravi uuringutest.

Hematoloogiline toksilisus

Etoposiidfosfaadi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppenud müelosupressioonist (vt lõik 4.4). Müelosupressioon on kõige sagedamini annust piirav tegur. Luuüdi taastub tavaliselt 20 päevaga ning kumulatiivset toksilisust ei ole kirjeldatud. Granulotsüütide ja trombotsüütide madalaimad väärtused ilmnevad enamasti ligikaudu 10 kuni 14 päeva pärast etoposiidfosfaadi manustamist, olenevalt manustamisviisist ja raviskeemist. Madalseis tekib varem intravenoosse manustamise kui suukaudse manustamise korral. Leukopeeniat ja rasket leukopeeniat (vähem kui 1000 rakku/mm³)

täheldati etoposiidfosfaadi korral vastavalt 91% ja 17%. Trombotsütopeeniat ja rasket trombotsütopeeniat (vähem kui 50000 trombotsüiti/mm³) kirjeldati etoposiidfosfaadi korral vastavalt 23% ja 9%. Samuti olid etoposiidfosfaadiga ravitud neutropeeniaga patsientidel väga sageli teatatud palavikust ja infektsioonidest. Kirjeldatud on veritsust.

Seedetrakti toksilisus

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

Alopeetsia

Pöörduvat alopeetsiat, mis mõnikord progresseerus täieliku kiilanemiseni, täheldati kuni 44% etoposiidfosfaadiga ravitud patsientidest.

Hüpotensioon

Mööduvat hüpotensiooni kiire intravenoosse manustamise järgselt on kirjeldatud etoposiidfosfaadiga ravitud patsientidel ja seda ei ole seostatud kardiotoxilisusega ega elektrokardiograafiliste muutustega. Hüpotensioon reageerib tavaliselt etoposiidfosfaadi infusiooni lõpetamisele ja/või muule sobilikule toetavale ravile. Infusiooni taasalustamise korral tuleb kasutada aeglasemat manustamiskiirust. Hilist hüpotensiooni ei ole teatatud.

Hüpertensioon

Etoposiidfosfaati hõlmavates kliinilistes uuringutes on kirjeldatud hüpertensiooni episoode. Kui etoposiidfosfaati saavatel patsientidel tekib kliiniliselt oluline hüpertensioon, tuleb rakendada sobilikke toetava ravi meetmeid.

Ülitundlikkus

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

Anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4), mis avalduvad külmavärinate, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe, higistamise, pürektsia, sügeluse, hüper- või hüpotensiooni, minestuse, iivelduse ja oksendamise näol, on ilmnenud 3% (7 patsiendil 245-st, keda raviti etoposiidfosfaadiga 7 kliinilises uuringus) patsientidest, keda raviti etoposiidfosfaadiga. Näopunetust kirjeldati 2% patsientidest ja nahalööbeid 3%. Need reaktsioonid reageerisid tavaliselt kiiresti infusiooni lõpetamisele ja vererõhku tõstvatele ainetele, kortikosteroididele, antihistamiinikumidele või sobilikele mahu suurendajatele.

Etoposiidfosfaadiga seoses on kirjeldatud bronhospasmiiga seotud surmaga lõppevaid ägedaid reaktsioone. Täheldatud on apnoed hingamise spontaanse jätkamisega pärast infusiooni lõpetamist.

Metaboolsed tüsistused

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

Lapsed

Etoposiidfosfaadi ohutust ning efektiivsust lastel ei ole süstemaatiliselt uuritud. 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.raviamet.ee kaudu

4.9 Üleannustamine

Koguannus 2,4...3,5 g/m² manustatuna intravenoosselt 3 päeva jooksul on põhjustanud tõsist limaskestade põletikku ja müelotoksilisust.

Patsientidel, kellele on manustatud soovitatust suuremaid annuseid, on teatatud metaboolse atsidoosi ja tõsise maksakahjustuse tekkest. Sarnast toksilisust võib eeldada suukaudse ravimvormi puhul. Etoposiidile puudub tõestatud toimega vastumürk. Üleannustamise ravi on 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, podofüllotoksiini derivaadid.

ATC-kood: L01CB01

Toimemehhanism

Etoposiidfosfaat metaboliseeritakse in vivo defosforüülimise teel aktiivseks ühendiks etoposiidiks.

Etoposiidfosfaadi toimemehhanismi loetakse samaks etoposiidiga.

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 kuni 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

Imendumine

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

Jaotumine

Keskmsed 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 hüdroksühappelise metaboliit [4'-dimetüülepipodofüllohape-9-(4,6 0-etülideen-beeta-D-glükopüranosiid)]. See on leitav 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 vastava katehhooli.

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 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 plasmakontsentratsioonikõvera vs. ajakõvera alused pindalad (AUC) ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) 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 kogukliirens vähenenud.

Eakad patsiendid

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

Lapsed

Lastel eritub ligikaudu 55% annusest etoposiidina uriini 24 tunni jooksul. Keskmise 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 sapiekskretsiooniga. 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 renaalse 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 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/m² annustel põhinevalt) nende leidude kohta jälgimata kõrvaltoimete tasemel prekliinilistes uuringutes olid ligikaudu ≥ 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 teratogeensususega.

Kantserogeensus

Arvestades toimemehanismi, tuleb etoposiidfosfaati pidada inimeste jaoks võimalikuks kantserogeeniks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol,
etanool (96%),
veevaba sidrunhape,
makrogool 300,
polüsorbaat 80,
lämmastik.

6.2 Sobimatus

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

Akriül- või ABS-polümeerist valmistatud plastikesemed on murdunud kokkupuutel lahjendamata Etoposid Ebewe 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga. Seda ei ole täheldatud nõuetekohaselt lahjendatud etoposiidi infusioonilahuse kontsentratsiooniga.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Lahjendatud ravimpreparaat:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C. Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C

Mitte hoida külmkapis.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Saadaval on pakendid, milles on üks

- 2,5 ml viaal, mis sisaldab 50 mg etoposiidi,
- 5 ml viaal, mis sisaldab 100 mg etoposiidi,
- 10 ml viaal, mis sisaldab 200 mg etoposiidi
- 20 ml viaal, mis sisaldab 400 mg etoposiidi
- 50 ml viaal, mis sisaldab 1000 mg etoposiidi

Viaalid on suletud floorpolümeeriga kaetud kloorbutüülkummist korgiga, koos plastist kaitsega („Onco-Safe“ või „Sleeving“) või ilma. „Onco-Safe“ ja „Sleeving“ ei ole kokkupuutes ravimiga ja on täiendav kaitse transportimisel ning lisab ohutust meditsiini- ja apteegipersonalile.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Järgida tuleb nõuetekohase vähivastaste ainete käsitlemise ja kõrvaldamise menetlust.

Infusioonilahuse kontsentrati ei tohi kasutada lahjendamata kujul.

Etoposiidi ei tohi lahjendada puhverdatud lahustes, mille pH>8, sest võib tekkida sade.

Lahustamiseks võib kasutada ainult isotoonilist naatriumkloriidilahust või isotoonilist glükoosilahust. Etoposiidi kontsentratsioon lahjendatud kasutusvalmis infusioonilahuses ei tohi olla üle 0,4 mg/ml sadenemisohu tõttu.

Tsütostaatiliste ainete käsitlemisel tuleb alati olla ettevaatlik. Juhuslikul kokkupuutel etoposiidiga võib esineda nahareaktsioone. Soovitatav on kasutada kaitsekindaid, maski ja -riietust. Kui etoposiidfosfaati puutub kokku naha, limaskestast või silmadega, tuleb kohe nahka pesta vee ja seebiga ning loputada limaskestast või silmi veega.

Manustatav lahus peab olema läbipaistev, ilma osakesteta.

Rasedad ei tohi käsitseda tsütotoksilisi ravimeid.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

173997

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.1997

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2024