

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VEPESID 100 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg etoposiidi.

INN. *Etoposidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 100 mg pehmekapsel sisaldab:

- 1,22 mg naatriumetüülparahüdrosübensoaati (E215) ja
- 0,61 mg naatriumpropüülparahüdrosübensoaati (E217).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapslid.

Läbipaistmatud, roosad, pehmed želatiinkapslid.

4. Kliinilised andmed

4.1 Näidustused

Retsidiveerunud või refraktaarne munandivähk

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

Väikerakk-kopsuvähk

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

Hodgkini lümfoom

Etoposiid on näidustatud Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Mitte-Hodgkini lümfoom

Etoposiid on näidustatud mitte-Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Äge müeloidne leukeemia

Etoposiid on näidustatud ägeda müeloidse leukeemia raviks täiskasvanutele, kombinatsioonis teiste kemoterapia ravimitega.

Munasarjavähk

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

VEPESID kapsleid võib manustada ja jälgida ainult kasvajakavastate ravimite kasutamises kogenud kvalifitseeritud arsti järelevalve all (vt lõik 4.4).

Annustamine

VEPESID kapslite annus põhineb soovituslikul intravenoosel annusel, arvestades VEPESID kapslite annusest sõltuvat biosaadavust. 100 mg suukaudne annus oleks võrreldav 75 mg intravenoosse annusega; 400 mg suukaudne annus oleks võrreldav 200 mg intravenoosse annusega. Individuaalne varieeruvus ekspositsiooni osas (s.o tsüklite vahel) on suurem suukaudse manustamise kui intravenoosse manustamise korral (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Monoteraapia

VEPESID'i tavaline suukaudne annus on 100 kuni 200 mg/m² ööpäevas 1. kuni 5. päeval või 200 mg/m² ööpäevas 1., 3. ja 5. päeval iga 3 kuni 4 nädala tagant. Suuremad ööpäevased annused kui 200 mg tuleb jagada kaheks manustamiskorraks ööpäevas.

Kombineeritud ravi

VEPESID'i tavaline suukaudne annus on 100 kuni 200 mg/m² ööpäevas 1. kuni 5. päeval või 200 mg/m² ööpäevas 1., 3. ja 5. päeval iga 3 kuni 4 nädala tagant, kombinatsioonis teiste antud haiguse raviks näidustatud ravimitega.

Annust tuleb kohandada, võttes arvesse teiste kombinatsioonis kasutatavate ravimite müelosupressiivset toimet, eelneva kiiritusravi või kemoteraapia toimeid (vt lõik 4.4), mis võivad olla kahjustanud lümfotsüütide 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.

Alternatiivse annustamise kava

Alternatiivse annustamise kava VEPESID'i kapslite jaoks on 50 mg/m² ööpäevas 2 kuni 3 nädalat, mida tuleb korrata pärast ühe nädala pikkust puhkeperioodi või taastumist müelosupressioonist.

Neutropeenia ja trombotsütopeenia

Patsientidel ei tohi alustada uut ravikuuri VEPESID'iga, kui neutrofiilide arv on vähem kui 1500 rakku/mm³ või trombotsüütide arv on vähem kui 100 000 rakku/mm³, kui põhjuseks ei ole pahaloomuline haigus.

Eakad patsiendid

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

Lapsed

VEPESID'i 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 kliirensile.

Mõõdetud kreatiniini kliirens

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

Etoposiidi annus

100% annusest
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. 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

Kapsleid tuleb võtta tühja kõhuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, naatriumetüülparahüdroksübensoaadi (E215), naatriumpropüülparahüdroksübensoaadi (E217) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne vaktsineerimine 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

VEPESID'i võib manustada ja jälgida ainult kasvajakasvatuste ravimite kasutamises kogunud kvalifitseeritud arsti järelevalve all. Kõigil juhtudel, kui VEPESID'i 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 VEPESID'iga tuleb teostada ettevaatusega ning kaaluda adekvaatselt edasist ravimi vajadust ning hoolikalt jälgida võimaliku toksilisuse taastekke suhtes.

Individuaalne varieeruvus

Kättesaadavad efektiivsusandmed etoposiidi kohta erinevate näidustuste korral põhinevad peamiselt uuringutel, milles etoposiidi kasutati intravenoosselt. Individuaalne varieeruvus ekspositsiooni osas (s.o tsüklite vahel) on suurem suukaudse manustamise kui intravenoosse manustamise korral. Variatsioonikordaja on ligikaudu 30% suukaudse manustamise korral ning 10% pärast intravenooset manustamist (patsientidevaheline varieeruvus on sarnane intravenoosse ja suukaudse manustamise järgselt, s.o 30 kuni 40%). Suurenenud individuaalne varieeruvus ekspositsiooni osas võib põhjustada suuremat varieeruvust annuse ja ravivastuse suhetes, s.o viia suurema varieeruvuseni patsientide tundlikkuses kogeda raviga seotud toksilisust tsükliliselt ning võimalikult mõjutada mõningate patsientide üldist raviefektiivsust. Seetõttu on oluline hoolikalt kaaluda suukaudse manustamise eeliseid suurenenud individuaalse varieeruvuse suhtes ekspositsiooni korral pärast suukaudset manustamist. Kuratiivsete kavatsuste korral tuleb kasutada intravenooset ravimvormi (vt lõik 5.2).

Müelosupressioon

Annust piirav luuüdi supressioon on kõige olulisem toksilisus ravis VEPESID'iga. Etoposiidi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppenud müelosupressioonist. Patsiente, keda ravitakse VEPESID'iga, tuleb hoolikalt ja sageli jälgida müelosupressioon suhtes nii ravi käigus kui pärast ravi. Ravi alguses ning enne VEPESID'i iga annust tuleb määrata järgmised hematoloogilised näitajad: trombotsüütide arv, hemoglobiin, valgete vereliblede arv ja diferentsiaalanalüüs. Kui enne ravi alustamist etoposiidiga on tehtud kiiritus- või keemiaravi, tuleb luuüdi taastumiseks võimaldada piisav aeg. VEPESID'i 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 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 VEPESID'iga.

Sekundaarne leukeemia

Ägeda leukeemia esinemist, koos müelodüsplastilise sündroomiga või ilma, on kirjeldatud patsientidel, keda raviti etoposiidi sisaldavate kemoterapeutiliste ravimitega. Sekundaarse leukeemia tekkimisega seotud kumulatiivseid riske ega soodustavaid tegureid ei ole teada. Välja on pakutud nii manustamiskeemide kui ka etoposiidi 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 VEPESID'ile tekkida võivast anafülaktilisest reaktsioonist, mis väljendub külmavärinate, pürektsia, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe ja hüpotensioonina ning võib lõppeda surmaga. Ravi on sümptomaatiline. Ravi VEPESID'iga tuleb katkestada kohe, alustades pressoorsete ravimite, kortikosteroidide, antihistamiinikumide või veremahtu suurendavate ainete manustamisega arsti otsuse järgi.

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 (kreatiniini kliirens 15 kuni 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 ja 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 mutageensust, vajavad nii nais- kui meespatsiendid ravi ajal ning kuni 6 kuud pärast ravi lõppu 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

VEPESID sisaldab naatriumetüülparahüdroksübensoati ja naatriumpropüülparahüdroksübensoati

VEPESID kapslid sisaldavad naatriumetüülparahüdroksübensoati ja naatriumpropüülparahüdroksübensoati, mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

VEPESID sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi pehmekapslis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Lapsed

VEPESID’i ohutust ning efektiivsust lastel ei ole süstemaatiliselt uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime etoposiidi 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 VEPESID’i kliirensi ja toime suurenemisega.

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

Etoposiidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Epilepsiavastaste ravimite ning VEPESID’i koosmanustamine võib vähendada kontrolli krampihoogude üle ravimite farmakokineetiliste koosmõjude tõttu.

Varfariini ja etoposiidi koosmanustamine võib põhjustada rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) tõusu. Soovitav 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).

Etoposiidiga 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

Koostoitmete 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 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. VEPESID'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud 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 VEPESID'iga võimalikud tõsised kõrvaltoimed. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine VEPESID'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Annust piirav luuüdi supressioon on kõige olulisem toksilisus ravis VEPESID'iga. Kliinilistes uuringutes, milles VEPESID'i manustati monoterapiiana kas suu kaudu või süste teel, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed iga raskusastmega leukopeenia (60 kuni 91%), trombotsütopeenia (22 kuni 41%), iiveldus ja/või oksendamine (31 kuni 43%) ja alopeetsia (8 kuni 66%).

Kõrvaltoimete kokkuvõte

Kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgsest kogemusest on VEPESID'iga 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 $< 1/100$), *harv* ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), *teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (MedDRA terminid)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	teadmata	infektsioon
<i>Hea- , pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (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>	harv	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, krampihoog**
<i>Südame häired</i>	sage	rütmihäired, müokardiinfarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	sage	hüpertensioon
	teadmata	hemorraagia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	harv	interstitsiaalne pneumoniit, kopsufibroos
<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	hepatotoksilisus
	teadmata	alaniin-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini taseme tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	väga sage	alopeetsia, pigmentatsioon
	sage	kihelus, lööve, urtikaaria

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (MedDRA terminid)
	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
	harv	püreeksia
<p>*Teatatud on surmaga lõppevast müelosupressioonist **Krambihoogu seostatakse mõnikord allergiliste reaktsioonidega.</p>		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevatel lõikudes on toodud keskmine kõrvaltoimete esinemissagedus protsentides, mis on saadud ainult VEPESID'i ravi uuringutest.

Hematoloogiline toksilisus

Etoposiidi manustamise järgselt on teatatud surmaga lõppevast 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 etoposiidi manustamist, olenevalt manustamisviisist ja -skeemist. Madalseis tekib varem intravenoosse manustamise kui suukaudse manustamise korral. Leukopeeniat ja rasket leukopeeniat (vähem kui 1000 rakku/mm³) täheldati etoposiidi korral vastavalt 60 kuni 91% ja 3 kuni 17%. Trombotsütopeeniat ja rasket trombotsütopeeniat (vähem kui 50 000 trombotsüüti/mm³) kirjeldati etoposiidi korral vastavalt 22 kuni 41% ja 1 kuni 20%. Samuti olid etoposiidiga ravitud neutropeeniaga patsientidel väga sageli palaviku ja infektsiooni juhte.

Seedetrakti toksilisus

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

Alopeetsia

Pöörduvat alopeetsiat, mis mõnikord progresseerus täieliku kiilanemiseni, täheldati kuni 66% etoposiidiga ravitud patsientidest.

Hüpertensioon

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

Ülitundlikkus

Külmaväriinate, palaviku, tahhükardia, bronhospasmi, düspnoe ja hüpotensioonina avalduvad anafülaktilised reaktsioonid, mis võivad olla eluohtlikud, võivad ilmned etoposiidi esimese annusega.

Etoposiidiga seoses on kirjeldatud bronhospasmiga seotud surmaga lõppevaid ägedaid reaktsioone. Minestus, näoturse ja -paistetus, keeleturse ja -paistetus võivad samuti esineda seoses etoposiidiga.

Metaboolsed tüsistused

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

VEPESID sisaldab naatriumetüülparahüdroksübensoaati ja naatriumpropüülparahüdroksübensoaati

VEPESID kapslid sisaldavad naatriumetüülparahüdroksübensoaati ja naatriumpropüülparahüdroksübensoaati, mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Lapsed

VEPESID'i ohutust ning efektiivsust lastel ei ole süstemaatiliselt uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Koguannused 2,4 g/m² kuni 3,5 g/m² manustatuna intravenoosselt kolme päeva jooksul on põhjustanud rasket mukosiiti ja müelotoksilisust. Soovituslikust suurema etoposiidi intravenoosse annuse saanud patsientidel on kirjeldatud metaboolset atsidoosi ja tõsise hepatotoksilisuse juhte. Sarnast toksilisust võib eeldada suukaudse ravimvormi puhul. Spetsiifilist antidooti saadaval ei ole. Seetõttu peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav 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. Ilmnunud 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 indiviididevahelist varieeruvust. Suukaudne biosaadavus on varieeruv, kuid keskmiselt 76% 100 mg suukaudse annuse ja 48% 400 mg suukaudse annuse kohta.

Jaotumine

Keskmiised jaotusruumalad rahuolekus jäävad vahemikku 18 kuni 29 liitrit või 7 kuni 17 l/m². 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 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. Puuduvad tõendid etoposiidi esmase maksapassaaži kohta. Puudub korrelatsioon etoposiidi kapslite absoluutse suukaudse biosaadavuse ja mitte-renaalse kliirensi vahel. Puuduvad tõendid muude erinevuste osas etoposiidi metabolismis ja eritumises pärast suukaudsete kapslite manustamist, võrreldes intravenoosse infusiooniga.

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 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 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 etoposiidi 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 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 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 $\geq 0,05$ 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.

Reproduktsoonitoksilisus

Loomkatsetes seostati etoposiidi annusest sõltuva embrüotoksilisuse ja teratogeensusiga.

Kantserogeensus

Arvestades toimemehanismi, tuleb etoposiidi pidada inimeste jaoks võimalikuks kantserogeeniks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Veevaba sidrunhape (E330)
Makrogool 400 (E1521)
Glütserool (85%) (E422)
Puhastatud vesi

Kapsli kest

Glütserool (85%) (E422)
Želatiin (E441)

Naatriumetüülparahüdrosübensoaat (E215)
Naatriumpropüülparahüdrosübensoaat (E217)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg kapslid, blisterpakendis 10 või 60 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Järgida tuleb nõuetekohaseid vähivastaste ainete käsitlemise ja hävitamise nõudeid.

Tsütostaatiliste ainete käsitlemisel peab alati olema ettevaatlik. Alati rakendage meetmeid kokkupuute vältimiseks. See hõlmab vastavat varustust, nagu kinnaste kandmine ning käte pesemine seebi ja veega pärast selliste ravimite käitlemist. Kui etoposiid puutub kokku naha, limaskestast või silmadega, tuleb kohe nahka pesta vee ja seebiga ning loputada limaskestast või silmi veega.

Ärge avage ühtegi blisterpakendit, mille puhul on tõendeid kapslite lekke kohta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Ideal Trade Links
Kerupės g. 17, Zapyškis
LT-53431 Kauno r.
Leedu

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

1132723

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

07.11.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2023