

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoposide Pfizer 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg etoposidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Polysorbaatti 80: 80 mg/ml

Etoposide Pfizer sisältää 1310 mg vedetöntä etanolia per 5 ml:n kerta-annosinjektiopullo, mikä vastaa 262 mg/ml (26,2 % w/v).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, keltainen liuos, joka ei sisällä säilytysaineita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kivessyöpä

Etoposidia käytetään aikuisille ensilinjan, uusiutuneen tai refraktaarisen kivessyövän hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Pienisolainen keuhkosityöpä

Etoposidia käytetään aikuisille pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Hodgkinin lymfoomat

Etoposidia käytetään aikuisille Hodgkinin lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Non-Hodgkin-lymfooma

Etoposidia käytetään aikuisille non-Hodgkin-lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Akuutti myeloinen leukemia

Etoposidia käytetään aikuisille akuutin myelooisen leukemian hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Raskaudenaikainen trofoblastikasvain

Etoposidia käytetään aikuisille suuren riskin raskaudenaikaisen trofoblastikasvaimen ensilinjan ja toisen linjan hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Munasarjasyöpä

Etoposidia käytetään aikuisille muun kuin epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Etoposidia käytetään aikuisten platinaresistentin/refraktorisen epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Etoposidihoitoa saa antaa ja sen käyttöä seurata vain sellaisen erikoislääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä (ks. kohta 4.4).

Aikuispotilaat

Etoposidin suositusannos aikuispotilaille on 50–100 mg/m²/vrk hoitojakson päivinä 1–5 tai 100–120 mg/m²/vrk päivinä 1, 3 ja 5. Hoito toistetaan kolmen–neljän viikon välein yhdessä muiden saman sairauden hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa. Annostusta on säädettävä siten, että otetaan huomioon muiden yhdistelmähoidossa käytettävien lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aiemman sädehoidon tai kemoterapian (ks. kohta 4.4) vaikutukset, jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Aloitusannoksen jälkeisiä annoksia on säädettävä, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm³ yli 5 vuorokauden ajan. Annosta on säädettävä myös, jos potilaalle ilmaantuu kuumetta tai infektoita tai jos verihiutalemäärä laskee sairaudesta riippumattomasti alle 25 000 soluun/mm³. Aloitusannoksia seuraavia annoksia on säädettävä, jos ilmenee asteen 3 tai 4 toksisuutta tai jos munuaisten kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Jos kreatiniinipuhdistuma on 15–50 ml/min, suositellaan annoksen pienentämistä 25 %:lla.

Käytön varotoimenpiteet: Kuten muiden mahdollisesti toksisten aineiden kanssa, etoposidiliuoksen käsittelyssä ja valmistelussa tulee olla varovainen. Ihoreaktioita voi esiintyä, jos etoposidille altistuu vahingossa. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos etoposidiliuosta pääsee iholle tai limakalvolle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtelee limakalvot vedellä (ks. kohta 6.6).

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (> 65-vuotiaat), lukuun ottamatta munuaisten toiminnan vaatimia muutoksia (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Etoposide Pfizer -valmiste ei sovellu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, aloitusannoksen muuttamista on harkittava seuraavasti määritetyn kreatiniinipuhdistuman perusteella.

Määritetty kreatiniinipuhdistuma	Etoposidiannos
> 50 ml/min	100 % annoksesta
15 – 50 ml/min	75 % annoksesta

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa, annosta joudutaan todennäköisesti pienentämään lisää, sillä näillä potilailla etoposidipuhdistuma pienenee edelleen (ks. kohta 4.4). Munuaisten kohtalaisesta tai vaikeasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla myöhemmän annostuksen tulee perustua potilaan sietokykyyn ja lääkkeen kliiniseen vaikutukseen (ks. kohta 4.4). Koska etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida, etoposidi voidaan antaa ennen hemodialyysia tai sen jälkeen (ks. kohta 4.9).

Antotapa

Etoposidi annetaan vain hitaana (yleensä 30-60 minuutin kestoisena) infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.4). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Keltakuumerokotteen tai muun eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta 4.5).

Imetys, ks. kohdat 4.4 ja 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Etoposidihoitoa saa antaa ja sen käyttöä seurata vain sellaisen erikoistuneen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten valmisteiden käytöstä. Kaikissa tapauksissa, joissa etoposidikemoterapiaa harkitaan, lääkärin on arvioitava etoposidin tarvetta ja hyödyllisyyttä lääkkeestä aiheutuvien haittavaikutusten riskiä vastaan. Useimmat haittavaikutuksista voidaan hoitaa, jos ne havaitaan aikaisessa vaiheessa. Jos ilmaantuu vaikeita reaktioita, lääkkeen annostusta tulee pienentää tai sen käyttö lopettaa ja ryhtyä asianmukaisiin korjaaviin toimenpiteisiin lääkärin kliinisen harkinnan mukaan. Etoposidihoidon uudelleenaloittamisessa on oltava varovainen, ja lääkkeen käytön jatkamisen tarvetta on harkittava asianmukaisesti ja huomioitava tarkasti mahdollinen toksisuuden uusiutuminen.

Myelosuppressio

Myelosuppressio on merkittävin etoposidihoitoon liittyvä annosta rajoittava toksisuus. Etoposidin käytön jälkeen on raportoitu kuolemaan johtanutta myelosuppressiota. Etoposidilla hoidettuja potilaita on seurattava myelosuppression varalta huolellisesti ja tiheään hoidon aikana ja sen jälkeen. Seuraavat veriarterit on määritettävä ennen hoidon aloittamista sekä sen jälkeen ennen jokaista etoposidiannoksen antoa: verihiutalemäärä, hemoglobiini, valkosolunäärä ja valkosolujen erittelylaskenta. Jos potilas on saanut sädehoitoa tai kemoterapiaa ennen etoposidihoitoa, luuytimen toipumiselle on annettava riittävästi aikaa. Etoposidia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilimäärä on alle $1\,500\text{ solua/mm}^3$ tai verihiutalemäärä alle $100\,000\text{ solua/mm}^3$, elleivät nämä arvot ole syöpäsairauden aiheuttamia. Aloitusannosta seuraavia annoksia pitää muuttaa, jos neutrofiilimäärä laskee alle 500 soluun/mm^3 yli 5 päivän ajaksi tai jos tähän liittyy kuumetta tai infektiota; jos verihiutalemäärä laskee alle $25\,000\text{ soluun/mm}^3$; jos kehittyy mitä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuutta tai jos munuaispuhdistuma on alle 50 ml/min .

Vaikeaa myelosuppressiota ja siitä aiheutuvia infektiota tai verenvuotoja voi ilmetä. Bakteeri-infektiot on saatava hallintaan ennen etoposidihoidon aloittamista.

Sekundaarinen leukemia

Akuuttia leukemiaa, johon voi liittyä myelodysplastinen oireyhtymä, on kuvailtu potilailla, joita hoidettiin etoposidia sisältävillä kemoterapiahoito-ohjelmilla. Kumulatiivista riskiä tai sekundaarisen leukemian kehittymiselle altistavia tekijöitä ei tunneta. Sekä annon aikataulujen että etoposidin kumulatiivisten annosten merkitystä on ehdotettu selitykseksi, mutta näiden merkitystä ei tiedetä varmuudella.

Sekundaarista leukemiaa sairastavilla epipodofyllotoksiineja saaneilla potilailla on joissakin tapauksissa havaittu kromosomaalinen poikkeavuus 11q23:ssa. Tätä poikkeavuutta on havaittu myös potilailla, joille on kehittynyt sekundaarinen leukemia myös muun kuin epipodofyllotoksiinia sisältävän kemoterapiahoito-ohjelman jälkeen, sekä *de novo* -leukemiapotilailla. Epipodofyllotoksiineja saaneiden potilaiden sekundaariseen leukemiaan on liitetty myös lyhyt latenssiaika; leukemian kehittymisen keskimääräinen mediaaniaika on noin 32 kuukautta.

Yliherkkyys

Lääkäreiden on tiedostettava, että etoposidin käytön yhteydessä voi ilmetä mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen reaktio. Sen oireita ovat vilunväreet, kuume, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja

hypotensio. Hoito on oireenmukaista. Etoposidin anto on lopetettava heti, minkä jälkeen potilaalle on annettava verenpainetta kohottavia lääkkeitä, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalaaajentajia lääkärin arvion mukaan.

Hypotensio

Etoposidia saa antaa ainoastaan hitaana (yleensä 30-60 minuutin kestoisena) infuusiona laskimoon, koska hypotensiota on raportoitu nopean laskimonsisäisen injektion mahdollisena haittavaikutuksena.

Pistoskohdan reaktio

Etoposidin annon aikana voi ilmetä pistoskohdan reaktioita. Ekstravasaattoriskin vuoksi suositellaan infuusiokohdan huolellista tarkkailua mahdollisen infiltraation varalta koko lääkkeen annon ajan.

Matala seerumin albumiiniarvo

Matalaan seerumin albumiiniarvoon liittyy etoposidialtistuksen suureneminen. Siksi etoposidiin liittyvän toksisuuden riski saattaa olla suurentunut potilailla, joiden seerumin albumiiniarvo on matala.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on kohtalainen ($\text{CrCl} = 15\text{--}50 \text{ ml/min}$) tai vaikea ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoitoa, tulee antaa pienempi annos etoposidia (ks. kohta 4.2). Hematologiset arvot tulee mitata ja annosmuutoksia seuraavissa hoitajaksoissa tulee harkita hematologisen toksisuuden ja kliinisen tehon perusteella potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen kertymisriskin vuoksi on maksan toimintaa arvioitava säännöllisesti potilailta, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä on käytetty yhdessä muiden kemoterapialääkkeiden kanssa. Potilaita tulee seurata tarkasti tuumorilyysioireyhtymän aikaisten merkkien havaitsemiseksi erityisesti sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on riskitekijöitä, kuten suuria, hoitoherkkiä tuumoreita ja munuaisten vajaatoimintaa. Soveltuvia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä tulee myös harkita potilaille, joilla on riski saada tämä hoitokomplikaatio.

Mutageeninen potentiaali

Etoposidin mutageenisen potentiaalin vuoksi sekä mies- että naispotilaiden on huolehdittava tehokkaasta ehkäisystä hoidon aikana ja vielä 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas toivoo saavansa lapsia hoidon päättymisen jälkeen. Koska etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä, siittiöiden säilömistä voidaan harkita myöhempää isyyttä varten (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Etoposide Pfizer -valmiste ei sovellu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille sen sisältämien apuaineiden (etanoli ja polysorbaatti 80) vuoksi.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Raskaana olevalle naiselle annettu Etoposide Pfizer voi vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 4.6).

Tietoja apuaineista

Etoposide Pfizer sisältää 1310 mg vedetöntä etanolia per 5 ml:n kerta-annosinjektiopullo (ks. kohta 2), mikä vastaa alle 33 ml olutta tai 14 ml viiniä.

Esimerkki etanolialtistuksesta suurimman vuorokaudessa annettavan kerta-annoksen perusteella (ks. kohta 4.2) on seuraava:

- 10,32 ml Etoposide Pfizer -valmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 38,63 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 6,44 mg/100 ml.

Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä etanolimäärällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin tai nuoriin, eivätkä vaikutukset lapsiin todennäköisesti ole havaittavia. Vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla saattaa esiintyä joitain vaikutuksia, kuten uneliaisuutta.

Tämän lääkevalmisteen etanolisisältö pitää ottaa tarkoin huomioon seuraavissa potilasryhmissä, joilla saattaa olla tavanomaista suurempi etanoliiin liittyvien haittavaikutusten riski:

- raskaana olevat tai imettävät naiset (ks. kohta 4.6)
- potilaat, joilla on alkoholiriippuvuus.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä etanolimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

Valmiste sisältää polysorbaatti 80:tä. Injektionuotoisen polysorbaatti 80:tä sisältävän E-vitamiinivalmisteen käyttö on aiheuttanut keskosille henkeä uhkaavan oireyhtymän (maksan ja munuaisten vajaatoiminta, keuhkojen toiminnan huonontuminen, trombositopenia ja askites).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutus etoposidin farmakokinetiikkaan

Suuri siklosporiiniannos, joka nostaa pitoisuuden plasmassa yli 2000 ng:aan/ml, annettuna yhdessä suun kautta otettavan etoposidin kanssa on johtanut etoposidin altistuksen (AUC-arvon) suurenemiseen 80 % ja etoposidin kokonaispuhdistuman pienenemiseen 38 % verrattuna etoposidin antoon yksinään.

Samanaikaiseen sisplatiinihoitoon liittyy etoposidin kokonaispuhdistuman pieneneminen.

Samanaikaiseen fenytoiinihoitoon liittyy etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen, ja muihin entsyymejä indusoiviin epilepsiahoitoihin voi liittyä etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen.

Etoposidi sitoutuu plasman proteiineihin 97 % *in vitro*. Fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini voivat syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen etoposidin.

Etoposidin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeiden ja etoposidin samanaikainen käyttö voi johtaa huonompaan kouristuskohtausten hallintaan näiden lääkkeiden välisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten takia.

Varfariinin ja etoposidin samanaikainen anto voi suurentaa international normalized ratio (INR) –arvoa. INR-arvon tarkkaa seuranta suositellaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Keltakuumerokotteen käyttöön liittyy systeemisen kuolemaan johtavan rokotuksesta aiheutuvan taudin riski. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Etoposidin kanssa samantapaista luuydinlammaa aiheuttavien muiden lääkkeiden edeltävällä tai samanaikaisella käytöllä voi olla additiivisia tai synergisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Prekliinisissä kokeissa on raportoitu ristiresistenssiä antrasykliinien ja etoposidin välillä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Etoposidin on todettu olevan teratogeeninen hiirillä ja rotilla (ks. kohta 5.3). Potentiaalisen genotoksisuuden, teratogeenisuuden ja alkiotoksisuuden vuoksi naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään kuuden kuukauden ajan viimeisen etoposidiannoksen jälkeen.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemistä etoposidihoidon aikana.

Miehet

Potentiaalisen genotoksisuuden vuoksi miespotilaita, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen etoposidiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tai on vain vähän tietoja etoposidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti ottaen etoposidi voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Jos etoposidia annetaan raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, potilaalle on kerrottava valmisteen sikiölle mahdollisesti aiheuttamasta vaarasta.

Raskaana olevien naisten hoidossa pitää ottaa huomioon Etoposide Pfizer -valmisteen etanolimäärä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että etoposidi erittyy ihmisen rintamaitoon. On mahdollista, että etoposidi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle lapselle. On tehtävä päätös joko imetyksen keskeyttämisestä hoidon ajaksi ja 3 päiväksi viimeisen etoposidiannoksen jälkeen tai etoposidin käytön lopettamisesta ottaen huomioon rintaruokinnasta koituva hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty naiselle (ks. kohta 4.3).

Imettävien naisten hoidossa pitää ottaa huomioon Etoposide Pfizer -valmisteen etanolimäärä (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Etoposidi saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä. Mutageenisen potentiaalin vuoksi lääke voi vaurioittaa ihmisen siittiöiden kromosomeja, joten etoposidihoitoa saavien miesten pitää käyttää erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla). Koska miehen hedelmällisyys voi vaarantua, lapsen saamista etoposidihoidon jälkeen toivovaa miestä on kehotettava keskustelemaan hedelmällisyyden säilyttämistä koskevista vaihtoehdoista ja hakeutumaan ennen hoitoa yksilölliseen perinnöllisyysneuvontaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Etoposidi voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, kuten väsymystä, uneliaisuutta, pahoinvointia,

oksentelua, kortikaalista sokeutta, yliherkkyyssreaktioita ja niihin liittyvää hypotensiota. Potilaita, joilla ilmenee tällaisia haittavaikutuksia, on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Myelosuppressio on merkittävin etoposidihoitoon liittyvä annosta rajoittava toksisuus. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa etoposidia annettiin ainoana lääkeaineena kokonaisannoksena $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, yleisimmin ilmenneet minkä tahansa asteen haittavaikutukset olivat leukopenia (91 %), neutropenia (88 %), anemia (72 %), trombositopenia (23 %), voimattomuus (39 %), pahoinvointi ja/tai oksentelu (37 %), alopesia (33 %) ja vilunväreet ja/tai kuume (24 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu etoposidin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina seuraavasti: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$), *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinainen* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *harvinainen* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmän luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset (MedDRA-termit)
<i>Infektiot</i>	Yleinen	Infektio
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	Yleinen	Akuutti leukemia
<i>Veri ja imukudos*</i>	Hyvin yleinen	Anemia, leukopenia, myelosuppressio*, neutropenia, trombositopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen	Anafylaktiset reaktiot**
	Tuntematon	Angioedeema, bronkospasmi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon	Tuumorilyysioireyhtymä
<i>Hermosto</i>	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Perifeerinen neuropatia
	Harvinainen	Ohimenevä kortikaalinen sokeus, neurotoksisuudet (<i>esim.</i> uneliaisuus ja väsymys), optinen neuriitti, kouristuskohaus***
<i>Sydän</i>	Yleinen	Rytmihäiriöt, sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	Hypertensio, nopeaa laskimonsisäistä antoa seuraava ohimenevä systolinen hypotensio
	Melko harvinainen	Verenvuoto

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Harvinainen	Interstitiaalinen pneumoniitti, keuhkofibroosi
	Tuntematon	Bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ruokahaluttomuus, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleinen	Ripuli, mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja esofagiitti)
	Harvinainen	Dysgeusia, dysfagia
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, aspartaattiaminotransferaasin nousu, bilirubiinin nousu, hepatotoksisuus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Hyvin yleinen	Alopesia, pigmentaatio
	Yleinen	Kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	Sädereaktion uusiutumisesta aiheutuva ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Tuntematon	Hedelmättömyys
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Astenia, huonovointisuus
	Yleinen	Ekstravasaatio *****, flebiitti
	Harvinainen	Kuume
* Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota on raportoitu. ** Anafylaktiset reaktiot voivat olla kuolemaan johtavia. *** Kouristuskohtaus voi satunnaisesti liittyä allergiseen reaktioon. **** Markkinoilletulon jälkeen ekstravasaation komplikaatioina on raportoitu paikallista pehmytkudostoksisuutta, turvotusta, kipua, selluliittia ja nekroosia, mukaan lukien ihon nekroosi.		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavissa kappaleissa esitetyt haittatapahtumien esiintymistiheydet (% keskiarvo) ovat peräisin tutkimuksista, joissa etoposidia annettiin ainoana lääkkeenä.

Hematologinen toksisuus

Etoposidin annon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtanutta myelosuppressiota (ks. kohta 4.4). Myelosuppressio on yleisin annosta rajoittava tekijä. Luuytimen toiminta palautuu yleensä normaaliksi päivään 20 mennessä eikä kumulatiivista toksisuutta ole raportoitu. Granulosyytit ja verihiutaleet ovat useimmiten alimmillaan noin 10–14 vuorokautta etoposidin annon jälkeen antotavasta ja hoitosuunnitelmasta riippuen. Laskimonsisäisen annon jälkeen alin taso saavutetaan yleensä aikaisemmin verrattuna annosteluun suun kautta. Etoposidia käytettäessä leukopeniaa havaittiin 91 %:lla potilaista ja vaikeaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm³) 17 %:lla potilaista. Etoposidifosfaattia käytettäessä trombositopeniaa todettiin 23 %:lla potilaista ja vaikeaa trombositopeniaa (alle 50 000 verihiutaletta/mm³) 9 %:lla potilaista. Etoposidifosfaatilla hoidetuilla potilailla, joilla oli neutropenia, raportoitiin hyvin yleisesti kuumetta ja infektioita. Verenvuotoa on raportoitu.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus

Etoposidin pääasialliset ruoansulatuskanavaan kohdistuvat toksisuudet ovat pahoinvointi ja oksentelu, jotka saadaan tavallisesti hallintaan pahoinvointilääkityksellä.

Alopesia

Korjaantuvaa alopesiaa, joka etenee joskus täydelliseen kaljuuntumiseen, havaittiin jopa 44 %:lla etoposidihoitoa saaneista potilaista.

Hypotensio

Nopean laskimonsisäisen infuusion jälkeen etoposidihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ohimenevää hypotensiota, johon ei ole liittynyt sydäntoksisuutta eikä elektrokardiografisia muutoksia. Hypotensio häviää yleensä, kun etoposidi-infuusio keskeytetään ja/tai annetaan muuta sopivaa tukihoitoa. Hitaampaa antonopeutta tulee käyttää aloitettaessa infuusio uudelleen. Viivästynyttä hypotensiota ei ole ilmennyt.

Hypertensio

Etoposidia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu hypertensiokohtauksia. Jos etoposidia saavilla potilailla ilmenee kliinisesti merkittävää hypertensiota, tulee aloittaa sopiva tukihoito.

Yliherkkyys

Etoposidin laskimonsisäisen annon aikana tai heti annon jälkeen on raportoitu anafylaktisia reaktioita. Tiedossa ei ole, onko infuusioliuoksen pitoisuudella tai infuusionopeudella vaikutusta anafylaktisten reaktioiden kehittymiseen. Verenpaine palautuu tavallisesti normaaliksi muutaman tunnin kuluttua infuusion lopettamisesta. Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä myös etoposidin aloitusannoksen yhteydessä.

Anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.4), joiden oireita ovat vilunväreet, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus, diaforeesi, kuume, kutina, hypertensio tai hypotensio, pyörtyminen, pahoinvointi ja oksentaminen, on raportoitu 3 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista (7 potilaalla 245:stä etoposidilla hoidetusta potilaasta 7 kliinisessä tutkimuksessa). Kasvojen punoitusta raportoitiin 2 %:lla potilaista ja ihottumia 3 %:lla. Nämä reaktiot ovat yleensä hävinneet nopeasti, kun infuusio lopetetaan ja annetaan verenpainetta nostavia aineita, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalääjentyä tarpeen mukaan.

Etoposidia käytettäessä on raportoitu äkillisiä bronkospasmiin liittyviä kuolemaan johtavia reaktioita. Hengityskatkoksia, joita seuraa spontaani hengityksen jatkuminen etoposidi-infuusion keskeyttämisen jälkeen, on raportoitu.

Metaboliset komplikaatiot

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on ilmoitettu, kun etoposidia on käytetty muiden kemoterapia-aineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Laskimonsisäiset kokonaisannokset 2,4–3,5 g/m² annettuna kolmen päivän aikana ovat aiheuttaneet vakavaa mukosiittia ja myelotoksisuutta. Suositeltua suurempia laskimonsisäisiä etoposidiannoksia saaneilla potilailla on raportoitu metabolista asidoosia ja vakavia maksatoksisuustapauksia.

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Hoito on siksi oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa. Potilasta on seurattava tarkoin.

Etoposidia ja sen metaboliitteja ei voi dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet, podofyllotoksiinijohdokset, ATC-koodi: L01CB01

Vaikutusmekanismi

Etoposidin päävaikutus näyttäisi kohdistuvan nisäkässoluissa solusyklin myöhäiseen S-vaiheeseen ja varhaiseen G₂-vaiheeseen. Todettavissa on kaksi annoksesta riippuvaista vastetta; kun pitoisuus on suuri (vähintään 10 mikrog/ml), solut hajoavat siirtyessään mitoosivaiheeseen. Kun pitoisuus on pieni (0,3–10 mikrog/ml), solujen pääsy profaasiin estyy. Mikrotubulusten rakentamiseen ei kohdistu vaikutusta. Etoposidin vallitseva makromolekulaarinen vaikutus näyttäisi olevan kaksoisjuosteen katkeaminen vaikuttamalla DNA-topoisomeraasi II:een tai vapaiden radikaalien muodostumiseen. Etoposidin on osoitettu aiheuttavan metafaasin pysähtymisen kanan fibroblasteissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

C_{max}- ja AUC-arvoissa ilmenee huomattavaa yksilöidensistä ja -välistä vaihtelua sekä laskimoinfuusion että suun kautta otetun kapselin annon jälkeen.

Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 18–29 litraa. Etoposidin on osoitettu siirtyvän aivo-selkäydinnesteeseen vähäisessä määrin. Etoposidi sitoutuu *in vitro* ihmisen plasman proteiineihin suuressa määrin (97 %).

Etoposidin sitoutumissuhde korreloi suoraan seerumin albumiinimäärän kanssa syöpäpotilailla ja normaaleilla tutkittavilla (ks. kohta 4.4). Etoposidin sitoutumaton fraktio korreloi merkitsevästi bilirubiinipitoisuuden kanssa syöpäpotilailla.

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että etoposidi erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Laktonirenkaan avautuessa muodostuvaa hydroksihappometaboliittia [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 0-etylideeni-β-D-glukopyranosidi)] löytyy aikuisten ja lasten virtsasta. Sitä on myös ihmisen plasmassa, oletettavasti transisomeerina. Myös etoposidin glukuronidi- ja/tai sulfaattikonjugaatit erittyvät ihmisen virtsaan. Lisäksi dimetoksifenolirenkaan O-demetylaatio tapahtuu CYP450 3A4 -isoentsyymireitin kautta ja tuottaa vastaavan katekolini.

Eliminaatio

Laskimonsisäisessä annossa etoposidin jakautumista ja eliminaatiota kuvaa parhaiten kaksivaiheinen prosessi, jossa jakautumisen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika 4–11 tuntia. Kokonaispuhdistuma elimistöstä on 33–48 ml/min tai 16–36 ml/min/m²; terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan tavoin kokonaispuhdistuma ei ole annosriippuvainen annosvälillä 100–600 mg/m². ¹⁴C-etoposidin (100–124 mg/m²) laskimoon annon jälkeen annetun annoksen radioaktiivisuudesta on 120 tunnin jälkeen mitattu virtsasta keskimäärin 56 % (45 % annoksesta erittyi etoposidina) ja ulosteista 44 %.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaispuhdistuma elimistöstä ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ovat annoksesta riippumattomia alueella 100–600 mg/m². Samalla annosalueella plasman pitoisuus–aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC) ja enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) suurenevät lineaarisesti annoksen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Etoposidia saavilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on havaittu elimistön kokonaispuhdistuman pienentymistä, kohonneita AUC-arvoja ja suurempia vakaan tilan jakautumistilavuuksia (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Aikuisilla syöpäpotilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, etoposidin kokonaispuhdistuma elimistöstä ei pienene.

Ikäkkäät potilaat

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä arvoissa on havaittu ≤ 65-vuotiaiden ja > 65-vuotiaiden potilaiden välillä, niitä ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.

Sukupuoli

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä arvoissa on havaittu sukupuolten välillä, niitä ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin muiden terapeuttisten aineiden vaikutusta ¹⁴C-etoposidin *in vitro* -sitoutumiseen ihmisen seerumin proteiineihin, vain fenyylimbutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini syrjäyttivät proteiineihin sitoutuneen etoposidin pitoisuuksilla, jotka yleensä saavutetaan *in vivo* (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

Rotilla ja hiirillä havaittiin anemiasia, leukopeniasia ja trombositopeniasia ja koirilla puolestaan maksan ja munuaisten toiminnan lievää, korjaantuvaa heikkenemistä. Näiden löydösten annoskerroin (perustuen mg/m²-annoksille) pitoisuudella, jolla haittavaikutuksia ei havaita, oli prekliinisissä tutkimuksissa noin ≥ 0,05-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen annokseen. Aiemmissa prekliinisissä tutkimuksissa käytetyt eläinlajit ovat olleet ihmistä herkempiä sytotoksiksille aineille. Rotilla ja hiirillä raportoitiin kivesten surkastumista, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

Mutageenisuus

Etoposidi on mutageeninen nisäkäsoluille.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa etoposidiin yhdistettiin annokseen liittyvää alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta.

Karsinogeenisuus

Ottaen huomioon etoposidin vaikutusmekanismiin sitä tulee pitää mahdollisena ihmisen karsinogeeninä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 300
Sitruunahappo, vedetön
Polysorbaatti 80
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Muovisten, akryylista tai ABS-terpolymeeristä (akrylonitriili, butadieeni ja styreeni) valmistettujen infuusi välineiden murtumista ja vuotamista on raportoitu, kun niitä on käytetty laimentamattoman etoposidi-infuusiokonsentraatin antoon.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta

Avattu pakkaus: 5 ml:n injektio pullo on tarkoitettu kerta-antoon. Annoksesta ylijäänyt liuos on hävitettävä.

Laimentamisen jälkeen: Laimennettu infuusioliuos säilyy huoneenlämmössä normaalissa valaistuksessa joko lasi- tai muovisäiliössä. Mikrobiologisen säilyvyyden varmistamiseksi infuusioliuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa käyttöönvalmistamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml:n injektio pullo kerta-antoon.

Polypropyleeninen injektio pullo, jossa on halogenoidusta butyylikumista valmistettu suljin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Etoposidi on sytotoksinen lääke, joten sen käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia varotoimia. Etoposide Pfizer -infuusiokonsentraatin saa laimentaa vain tehtävään perehtynyt henkilökunta. Valmiste laimennetaan tähän tarkoitukseen erikseen varatussa työskentelytilassa (luokan II suojakaapissa). Etoposidia käsiteltäessä on käytettävä suojatakia, kasv suojaainta, suojakäsineitä ja asianmukaisia suojalaseja. Ihoreaktioita voi ilmetä, jos liuosta joutuu vahingossa iholle. Jos liuosta joutuu vahingossa iholle tai limakalvoille, pese saastunut alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Raskauden aikana ei suositella sytotoksisten lääkeaineiden (kuten etoposidin) käsittelyä.

Valmisteen antoon suositellaan luer-lock-ruiskua ja sisähalkaisijaltaan suurta injektioneulaa paineen ja mahdollisen aerosolimuodostuksen minimoimiseksi.

Etoposidin laimentamisessa käytetyt ja elimistön eritteiden kanssa kosketuksiin joutuneet välineet suljetaan polyeteenipussiin, joka poltetaan 1 100 °C:ssa.

Laimentaminen

Etoposidi on laimennettava ennen käyttöä. Ennen infuusiota Etoposide Pfizer -infuusiokonsentraatti laimennetaan 5-prosenttisella glukoosi- tai 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infuusionesteellä pitoisuuteen 0,2 - 0,4 mg/ml. Käyttövalmiin infuusioliuoksen etoposidipitoisuus ei saa olla yli 0,4 mg/ml, koska tätä suuremmat pitoisuudet voivat aiheuttaa liuoksen saostumista. Etoposidi lisätään yleensä 250 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-infuusionestettä tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Infuusiokonsentraattia ei saa sekoittaa puskuroituihin vesiliuoksiin, joiden pH on yli 8.

Parenteraalisesti annettavat valmisteet tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen antamista. Jos värimuutoksia tai hiukkasia havaitaan, liuos täytyy hävittää.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kerta-antoon. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Roiskeet ja hävittäminen

Jos injektiopullo vuotaa, eristä saastunut alue. Käytä kaksia (lateksikumisia) suojakäsineitä päällekkäin, hengityssuojainta sekä suojatakkia ja -laseja. Rajoita roiskeiden leviäminen imeyttämällä aine imukykyiseen materiaaliin, kuten paperiin. Roiskeita voidaan käsitellä 5-prosenttisella natriumhydroksidilla. Kerää käytetty imeytysmateriaali ja muu jäte ehjään muovisäiliöön ja kiinnitä siihen asianmukainen SYTOSTAATTIJÄTE-varoitustarra. Jättemateriaali on poltettava 1 100 °C:ssa vähintään sekunnin ajan. Puhdista alue lopuksi huolellisesti runsaalla vedellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12243

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. lokakuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.4.2023