

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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, keltainen liuos, joka ei sisällä säilytysaineita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkokarsinooma

Pienisoluinen keuhkokarsinooma tai oat cell -karsinooma.

Etoposidi voi olla tehokas myös muun solutyypin keuhkokarsinoomassa.

Akuutti leukemia

Akuutti myeloinen leukemia (akuutti monosyyttileukemia, akuutti myelomonosyyttileukemia).

Pahanlaatuiset lymfoomat

Hodgkinin tauti, non-Hodgkin-lymfooma.

Kivessyöpä

Yhdistelmähoitona muiden syöpälääkkeiden kanssa erityisesti potilaille, joiden kivessyöpä on aikaisemmasta kirurgisesta hoidosta, kemoterapiasta tai sädehoidosta huolimatta uusiutunut.

Suositus: Syöpätauteihin pe rehtyneiden erikoislääkäreiden määräyksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Etoposidin normaaliannos on määritettävä potilaan kliinisen ja hematologisen vasteen sekä sietokyvyn mukaan. Hoitokuuria ei pidä uusia, ennen kuin potilaan veriarvot ovat normaalirajoissa. Katso ennen hoidon aloittamista kohta 4.4.

Aikuiset

Annostus on 50 - 100 mg/m²/vrk laskimoinfuusiona viitenä peräkkäisenä päivänä tai 100 mg/m² vuorokaudessa 3 päivän ajan (päivät 1, 3 ja 5) 3 - 4 viikon välein yhdistelmähoitona muiden solunsalpaajien kanssa. Kokonaisannos ei yleensä saa olla yli 400 mg/m² hoitokuuria kohti. Etoposidi annetaan hitaana (yleensä 30 - 60 minuutin) laskimoinfuusiona, koska nopean laskimoinfuusion jälkeen on esiintynyt verenpaineen laskua. Pidempi infuusioaika voi olla tarpeen potilaan sietokyvyn perusteella.

Etoposidi on annettava vain laskimoinfuusiona eikä sitä saa antaa muilla antotavoilla. Etoposidi on laimennettava ennen käyttöä. Lääkkeen annon ja käsittelyn yhteydessä on noudatettava solunsalpaajien käsittelystä annettuja ohjeita (ks. kohta 6.6).

Yhdistelmähoito

Etoposidin annostusta voidaan joutua muuttamaan, jos samanaikaisesti annetaan toista solunsalpaajahoidoa.

Annoksen muuttaminen

Etoposide Pfizerin annostusta on muutettava huomioiden muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset sekä aikaisemman säde- tai solunsalpaajahoidon vaikutukset, jotka ovat voineet heikentää luuydinvarastoa.

Uutta hoitosykliä ei pidä aloittaa, jos neutrofiilimäärä on alle $1,5 \times 10^9/l$ tai jos verihiutalemäärä on alle $100 \times 10^9/l$, elleivät poikkeavat arvot aiheudu syöpäsairaudesta.

Aloitusannosta seuraavia annoksia tulee muuttaa seuraavissa tapauksissa:

- jos neutrofiilimäärä laskee alle $0,5 \times 10^9/l$ yli 5 päivän ajaksi tai jos tähän liittyy kuumetta tai infektiota
- jos verihiutalemäärä laskee alle $25 \times 10^9/l$
- jos kehityy mitä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuutta
- jos munuaispuhdistuma on alle 50 ml/min.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, aloitusannoksen muuttamista on harkittava seuraavan ohjeellisen taulukon mukaisesti perustuen määritettyyn kreatiinipuhdistumaan.

Määritetty kreatiinipuhdistuma	Annos
> 50 ml/min	100 %
15–50 ml/min	75 %

Aloitusannosta seuraavan annostuksen tulee perustua potilaan sietokykyyn ja kliiniseen vaikutukseen. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joiden kreatiinipuhdistuma on $< 15 \text{ ml/min}$. Näiden potilaiden kohdalla on harkittava annoksen pienentämistä edelleen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Valmistetta ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea maksan vajaatoiminta. Sitä ei myöskään saa antaa potilaalle, jolla on muusta kuin syövästä johtuva vaikea luuytimen vajaatoiminta (leukosyyttejä $< 2,0 \times 10^9/l$ tai trombosyyttejä $< 75 \times 10^9/l$). Akuutit infektiot. Keltakuumerokotteen tai muun eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen käyttö on vasta-aiheista potilaalle, joiden immuunivaste on heikentynyt, ks. kohta 4.5. Raskaus ja imetys, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Etoposidia saa käyttää vain syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin jatkuvassa valvonnassa ja vain silloin, kun hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Hoidon aikana on oltava riittävä valmius mahdollisten komplikaatioiden hoitoon.

Vaikeaa myelosuppressiota ja siitä johtuvia infektiota ja verenvuotoja saattaa ilmetä.

Hematologiset vaikutukset

Sytotoksiset aineet, mukaan lukien etoposidi, voivat aiheuttaa vaikeaa-asteista myelosuppressiota, johon voi liittyä mm. leukopeniaa, granulosityopeniaa, pansytopeniaa ja trombosytopeniaa. Etoposidin käytön jälkeen on raportoitu kuolemaan johtanutta myelosuppressiota. Etoposidilla hoidettuja potilaita on seurattava

myelosuppression varalta huolellisesti ja riittävän usein hoidon aikana ja sen jälkeen. Luuydinlama on merkittävin etoposidihoitoon liittyvä annosta rajoittava toksisuus.

Seuraavat laboratoriotestit on otettava ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa: verihiutaleet, hemoglobiini, valkosolumäärä ja valkosolujen erittelylaskenta. Jos potilas on saanut sädehoitoa tai kemoterapiaa ennen etoposidihoitoa, luuytimen toipumiselle on annettava riittävästi aikaa ennen etoposidihoidon aloittamista.

Jos leukosyyttimäärä laskee alle $2,0 \times 10^9/l$, hoito tulee keskeyttää, kunnes veriarvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle (leukosyytit yli $4,0 \times 10^9/l$). Tämä saavutetaan yleensä 10 päivässä.

Uutta hoitokuuria ei pidä antaa, jos neutrofiilimäärä on alle $1,5 \times 10^9/l$ tai jos verihiutalemäärä on alle $100 \times 10^9/l$, elleivät poikkeavat arvot aiheudu syöpäsairaudesta.

Aloituserannosta seuraavia annoksia tulee muuttaa seuraavissa tapauksissa: jos neutrofiilimäärä laskee alle $0,5 \times 10^9/l$ yli 5 päivän ajaksi tai jos tähän liittyy kuumetta tai infektio, jos verihiutalemäärä laskee alle $25 \times 10^9/l$, jos kehittyä mitä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuutta tai jos munuaispuhdistuma on alle 50 ml/min. Annostusta on muutettava huomioiden muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset sekä aikaisemman säde- tai solunsalpaajahoidon vaikutukset, jotka ovat voineet heikentää luuydinvarastoa.

Infektiot

Infektiot voivat olla vaikean myelosuppression kliinisiä seurauksia. Etoposidin käyttöön yksin tai yhdistelmäkemoterapiassa muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa voi liittyä paikallisten tai systeemisten virus-, bakteeri-, sieni- ja/tai loisinfektioiden ilmaantumista. Infektiot voivat olla lieviä, vaikeita tai joskus jopa kuolemaan johtavia.

Yleistyneet infektiot on saatava hallintaan ennen etoposidihoidon aloittamista.

Munuais- ja maksavaikutukset

Etoposidin on osoitettu saavuttavan suuret pitoisuudet maksassa ja munuaisissa, joten akkumulaatio on mahdollista, jos näiden elinten toimintakyky heikkenee. Maksan ja munuaisten toiminnan ajoittaista seuraamista suositellaan.

Koska huomattava osa etoposidista (n. 30 % laskimoon annetusta annoksesta) erittyy muuttumattomana virtsaan, annosta on ehkä muutettava munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2). Etoposidin erittymistä munuaisista on seurattava sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla etoposidihoidon myelotoksisuus voi olla tavallista vaikeampaa. Vaikea maksan vajaatoiminta on hoidon vasta-aihe, ja lievääkin tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavaa potilasta on seurattava huolellisesti.

Immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset

Anafylaktisen reaktion mahdollisuus on otettava huomioon. Sen merkkejä ovat vilunväristykset, kuume, bronkospasmi, takykardia, hengenahdistus ja verenpaineen lasku. Reaktio voi olla kuolemaan johtava. Hoito on oireenmukaista. Reaktiot ovat yleensä hävinneet nopeasti, kun infuusio on lopetettu ja potilaalle on annettu verenpainetta nostavaa lääkettä, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasman tilavuutta lisääviä aineita tarpeen mukaan.

Verenpaineen lasku

Infuusio tulisi antaa hitaasti 30–60 min aikana, koska verenpaineen laskua on raportoitu nopean infuusion haittavaikutuksena.

Sekundaarinen leukemia

Akuuttia leukemiaa, johon voi liittyä myelodysplastinen oireyhtymä, on raportoitu käytettäessä etoposidia sisältäviä kemoterapiahoito-ohjelmia. Kumulatiivista riskiä ja sekundaarisen leukemian kehittymiselle altistavia tekijöitä ei tunneta. Sekä annostuksen aikataulun 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 lyhyt latenssiaika (leukemian kehittymisen keskimääräinen mediaaniaika noin 32 kuukautta).

Injektiokohdan reaktiot ja ekstravasaatio

Injektiokohdan reaktioita voi ilmetä Etoposide Pfizerin annon aikana. Infuusion aikana on oltava varovainen, jotta vältytään ekstravasaatiolta. Ekstravasaalinen infuusio aiheuttaa voimakasta kudosaarsytystä. Infuusio kohtaa on tarkkailtava annon aikana. Jos ekstravasaatiota ilmenee, infuusio on heti keskeytettävä ja loput annoksesta on annettava toiseen laskimoon. Spesifistä hoitoa ekstravasaatioreaktioihin ei tunneta.

Muut varoitukset

Toksisuus

Etoposidin terapeutinen alue on pieni, eikä hoitovastetta todennäköisesti saavuteta ilman toksisia vaikutuksia. Hoitavan lääkärin on arvioitava lääkkeen tarve ja saatava hyöty haittavaikutusten riskiä vasten. Suurimmasta osasta haittavaikutuksia ei jää pysyvää haittaa, jos ne havaitaan ajoissa. Jos vakavia haittavaikutuksia ilmenee, lääkkeen annosta on vähennettävä tai sen käyttö on keskeytettävä ja ryhdyttävä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin lääkärin kliiniseen arvioon perustuen. Hoidon uudelleen aloittamisessa on oltava varovainen ja sen tarvetta on harkittava asianmukaisesti huomioiden tarkasti mahdollinen toksisuuden uusiutuminen.

Etoposidiin liittyvien toksisten vaikutusten riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on matala seerumin albumiini.

Mutageenisuus

Ks. kohta 4.6 ”Mutageenisuus”.

Käyttö lapsille

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole systemaattisesti tutkittu lapsilla.

Iäkkäät potilaat

Kuten muidenkin aikuispotilaiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava valmisteen käytössä iäkkäille potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Laboratoriokokeet

Seuraavat laboratoriokokeet on otettava ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa: verihiutaleet, hemoglobiini, valkosolumäärä ja valkosolujen erittelylaskenta. Ennen hoitoa sekä aika ajoin sen aikana on määritettävä myös täydellinen verenkuva ja seerumin uraatti sekä tutkittava maksan ja munuaisten toiminta.

Hyperurikemia

Hyperurikemiaa on kuvattu ensimmäisen etoposidikuurin jälkeen.

Apuaineet etanoli ja polysorbaatti 80

Valmiste sisältää apuaineena etanolia, mikä voi olla riskitekijä tietyissä tapauksissa. Etanoli voi olla haitallinen alkoholismissa. Otettava myös huomioon raskaana olevilla naisilla, lapsilla ja potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Etoposidi sitoutuu plasman proteiineihin 97 % *in vitro*. Etoposidilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden kanssa. Fenyylimbutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini voivat syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen etoposidin.

Suuri siklosporiiniannos, joka nostaa pitoisuuden 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.

Samanaikainen sisplatiinihoito on liitetty etoposidin kokonaispuhdistuman pienenemiseen.

Samanaikainen fenytoiinihoito on liitetty etoposidin puhdistuman suurenemiseen ja tehon heikkenemiseen.

Samanaikaisessa varfariinilääkityksessä varfariinin antikoagulanttivaikutus voi lisääntyä kliinisesti merkittävästi (INR-arvo voi suurentua). INR-arvon tarkkaa seuranta suositellaan.

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/etoposidifosfaatin 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.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Etoposidi voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Hiirillä ja rotilla tehdyissä eläinkokeissa etoposidilla on todettu teratogeenisiä ja embryotoksisia vaikutuksia. Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemista. Jos etoposidia annetaan raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, potilaalle on kerrottava valmisteen sikiölle mahdollisesti aiheuttamasta vaarasta.

Mutageenisuus

Etoposidin mutageenisen potentiaalin vuoksi sekä miesten että naisten 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 voi heikentää miesten hedelmällisyyttä, sperman talteenottoa on harkittava myöhempää isyyttä varten.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö etoposidi rintamaitoon. Koska useat lääkeaineet erittyvät rintamaitoon ja koska etoposidi voi mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle lapselle, on tehtävä päätös joko imetyksen keskeyttämisestä tai lääkkeen käytön lopettamisesta ottaen huomioon lääkityksen tärkeys imettävälle äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Systemaattisia tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, kuten väsymystä tai uneliaisuutta, ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittatapahtumat elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$).

RAPORTOIDUT HAITTATAPAHTUMAT (MedDRA-termein)		
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	Yleinen	Akuutti leukemia
<i>Veri ja imukudos*</i>	Hyvin yleinen	Myelosuppressio*, leukopenia, trombosytopenia, neutropenia, anemia
<i>Sydän</i>	Yleinen	Sydäninfarkti, arytmia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen	Anafylaktistyyppiset reaktiot**
<i>Hermosto</i>	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Perifeerinen neuropatia
	Harvinainen	Epileptinen kohtaus***, optinen neuriitti, ohimenevä kortikaalinen sokeus, neurotoksisuus (esim. uneliaisuus, väsymys)
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	Nopeaa laskimonsisäistä annostusta seuraava ohimenevä systolinen hypotensio, hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Harvinainen	Keuhkofibroosi, interstitiaalinen pneumoniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu, ruokahaluttomuus
	Yleinen	Mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja esofagiitti), ripuli
	Harvinainen	Dysfagia, dysgeusia
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleinen	Hepatotoksisuus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Hyvin yleinen	Alopesia, pigmentaatio
	Yleinen	Ihottuma, urtikaria, kutina
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, sädereaktion

		uusiutumisesta aiheutuva ihotulehdus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Astenia, huonovointisuus
	Yleinen	Ekstravasaatio****, flebiitti
<p>* Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota on raportoitu. ** Anafylaktistyyppiset reaktiot voivat olla kuolemaan johtavia. *** Epileptiseen kohtaukseen voi satunnaisesti liittyä allergisia reaktioita. **** Markkinoille tulon jälkeen ekstravasaation komplikaatioina on raportoitu paikallista pehmytkudostoksisuutta, turvotusta, kipua, selluliittia ja nekroosia mukaan lukien ihon nekroosi.</p>		

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

Hematologinen toksisuus

Etoposidin annon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtanutta myelosuppressiota. 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 tai etoposidifosfaatin annon jälkeen antotavasta ja hoitosuunnitelmasta riippuen. Laskimonsisäisen annon jälkeen alin taso saavutetaan yleensä aikaisemmin verrattuna annosteluun suun kautta.

Etoposidia/etoposidifosfaattia käytettäessä leukopeniaa havaittiin 60–91% :lla potilaista ja vaikeaa leukopeniaa (alle $1,0 \times 10^9/l$) 7–17 % :lla potilaista. Etoposidia/etoposidifosfaattia käytettäessä trombosytopeniaa todettiin 28–41% :lla potilaista ja vaikeaa trombosytopeniaa (alle $50 \times 10^9/l$) 4–20 % :lla potilaista. Etoposidilla/etoposidifosfaatilla hoidetuilla potilailla, joilla oli neutropenia, raportoitiin hyvin yleisesti kuumetta ja infektioita.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus

Etoposidin pääasialliset ruoansulatuskanavaan kohdistuvat toksisuudet ovat pahoinvointi ja oksentelu, jotka saadaan tavallisesti hallintaan pahoinvointilääkityksellä. Laskimonsisäistä etoposidihoitoa saaneista potilaista pahoinvointia ja oksentelua on esiintynyt 31–43 % :lla, ruokahaluttomuutta 10–13 % :lla ja stomatiittia 1–6 % :lla. Ripulia esiintyi 1–13 % :lla näistä potilaista.

Alopesia

Ohimenevää hiustenlähtöä, joka etenee joskus täydelliseen kaljuuntumiseen, on havaittu jopa 66 % :lla potilaista. Hiustenlähdon aste riippuu annoksesta.

Verenpaineen muutokset

Hypotensio

Nopean laskimonsisäisen infuusion jälkeen potilailla on raportoitu ohimenevää hypotensiota, johon ei ole liittynyt sydäntoksisuutta eikä EKG:n 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

Etoposidin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu hypertensio-kohtauksia. Jos kliinisesti merkittävää hypertensiota ilmenee, tulee aloittaa sopiva tukihoito.

Allergiset reaktiot

Etoposidin laskimonsisäisen annon aikana tai heti annon jälkeen on raportoitu anafylaktistyyppisiä reaktioita. Tiedossa ei ole, onko infuusioliuoksen pitoisuudella tai infuusionopeudella vaikutusta anafylaktistyyppisten reaktioiden kehittymiseen. Verenpaine palautuu tavallisesti normaaliksi muutaman tunnin kuluttua infuusion lopettamisesta. Anafylaktistyyppisiä reaktioita voi esiintyä heti ensimmäisen annoksen yhteydessä.

Etoposidia käytettäessä on raportoitu äkillisiä bronkospasmiin liittyviä kuolemaan johtavia reaktioita.

Hypertensiota ja/tai punoitusta on myös raportoitu. Kasvojen punoitusta raportoitiin 2 %:lla ja ihottumia 3 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista.

Metaboliset komplikaatiot

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Väsymystä ja kuumetta on raportoitu. Etoposidin laskimonsisäisen annon jälkeen on ilmaantunut laskimotulehdusta, yleensä liian vähän laimennettuja liuoksia käytettäessä.

Infektiot

Septinen sokki, sepsis, neutropeeninen sepsis, keuhkokuume ja infektio.

Hermosto

Pienellä osalla etoposidihoitoa saaneista potilaista on ilmennyt perifeeristä neuropatiaa. Asiaa ei ole täysin varmistettu, mutta on esitetty, että perifeerisen neuropatian vaara ja/tai vaikeusaste saattaa kasvaa, jos etoposidia annetaan samanaikaisesti muiden mahdollisesti neurotoksisten lääkeaineiden (esim. vinkristiinin) kanssa. Uneliaisuutta ja jälkimakua on myös raportoitu.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hengityskatkoksia, joita seuraa spontaani hengityksen jatkuminen etoposidi-injektion keskeyttämisen jälkeen, on raportoitu.

Tutkimukset

Seerumin bilirubiinin, ASAT:n ja alkalisen fosfataasin kohoaminen. Nämä vaikutukset olivat ohimeneviä ja korjaantuivat ilman jälkivaikutuksia. Ureapitoisuuden suureneminen ja hyperurikemia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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.

Suosittelua 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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Podofyllotoksiini johdokset, ATC-koodi: L01CB01

Vaikutusmekanismi: Etoposidi on podofyllotoksiinin puolisynteettinen johdos. Etoposidin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta sen sytotoksinen vaikutus näyttää perustuvan kykyyn vaurioittaa DNA:ta ja siten estää tai muuttaa DNA-synteesiä. Etoposidi vaikuttaa solujen jakautumiskiertyöön faasispesifisesti. Se pysäyttää G₂-vaiheen ja tuhoaa soluja G₂-vaiheessa ja S-vaiheen lopussa. Toisin kuin podofyllotoksiini, etoposidi ei estä mikrotubulusten ryhmittymistä. Etoposidilla on todettu kaksi erilaista annoksesta riippuvaista vastetta. Suuret pitoisuudet (vähintään 10 mikrog/ml) pysäyttävät solunjakautumisen ennen mitoosia. Pienet pitoisuudet (0,3 - 10 mikrog/ml) estävät solujen jakautumiskierron etenemisen profaasiin. Etoposidin aiheuttama DNA-vaurio korreloi hyvin lääkkeen sytotoksisuuden kanssa. Etoposidi aiheuttaa välillisesti yksisäikeisen DNA:n katkoksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen yksilölliset erot plasman huippupitoisuudessa ja AUC-arvoissa ovat suuret. Etoposidin jakautumista ihmisen elimistön kudoksiin ja nesteisiin ei ole täysin selvitetty. Laskimonsisäisessä annossa etoposidi jakautuu nopeasti. Vakaan tilan jakautumistilavuus on aikuisilla 7 - 17 l/m² ja lapsilla 5 - 10 l/m². Laskimonsisäisen annon jälkeen etoposidi jakautuu pleuranesteeseen hyvin vähäisessä määrin ja sitä on todettu syljessä, maksassa, pernassa, munuaisissa, kohtulihaksessa, terveessä aivokudoksessa sekä aivokasvainkudoksessa. Tutkimukset viittaavat siihen, että jakautuminen sappeen on vähäistä. Etoposidin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Tutkimukset osoittavat, että etoposidi läpäisee eläinten istukan. Etoposidi kulkeutuu heikosti keskushermostoon. Selkäydinnesteen etoposidipitoisuus on alle 5 % samanaikaisesta pitoisuudesta plasmassa tai pitoisuus ei ole lainkaan mitattavissa. Tietoja on rajoitetusti, mutta ne viittaavat siihen, että etoposidi jakautuu aivokasvainkudokseen helpommin kuin terveeseen aivokudokseen. Terveestä keuhkokudoksesta mitatut etoposidipitoisuudet ovat olleet suurempia kuin keuhkojen etäpesäkkeistä mitatut pitoisuudet, mutta kohtulihaksen primaarikasvaimissa saavutetut pitoisuudet vastaavat terveen kohtulihaskudoksen pitoisuuksia. *In vitro* noin 94 % etoposidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Metabolia

Etoposidin metaboliaa ja sen metaboliittien farmakologisia ominaisuuksia ei tarkoin tunneta. *In vitro* -tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että etoposidi saattaa metaboloitua maksassa oksidatiivisen orto-demetylaation kautta mm. orto-dihydroksi- (katekoli-)johdoksi sekä orto-kinoniksi. Nämä metaboliitit voivat vaurioittaa DNA:ta ja olla keskeisiä lääkeaineen vaikutuksen kannalta.

Eliminaatio

Laskimonsisäisessä annossa etoposidin käyttäytymistä kuvataan parhaiten kaksivaiheisena prosessina, jossa jakautumisen puoliintumisaika on keskimäärin 1 - 2 tuntia ja eliminaation terminaalinen puoliintumisaika 5 - 11 tuntia. Lapsilla eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 3 - 6 tuntia. Kun valmisteen annosta oli kulunut 72 tuntia, annoksesta oli erittynyt virtsaan 42 - 67 %, josta 8 - 35 % muuttumattomana lääkeaineena. Ulostesta 3 päivän aikana mitatut pitoisuudet vaihtelivat 0 %:sta 16 %:iin. Plasman kokonaispuhdistumaksi on raportoitu aikuisilla keskimäärin 16 - 36 ml/min/m² ja lapsilla keskimäärin 18 - 39 ml/min/m², silloin kun munuaiset ja maksa toimivat normaalisti. Munuaispuhdistuma on 30 - 40 % plasman kokonaispuhdistumasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa etoposidi on todettu potentiaalisesti mutageeniseksi, teratogeeniseksi ja sikiötoksiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 300
Sitruunahappo, vedetön
Polysorbaatti 80
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Etoposide-infuusiokonsentraattia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa. Muovisten, akryylista tai ABS-terpolymeeristä (akrylonitriili, butadieeni ja styreeni) valmistettujen infuusiövälineiden 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 injektiopullo on tarkoitettu kerta-antoon. Annoksesta ylijäänyt liuos on hävitettävä. Käyttövalmis liuos: 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 injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5 ml:n injektiopullo kerta-antoon.

Polypropyleeninen injektiopullo, 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 suojausta, 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 1100 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi saattaminen

Etoposidi on laimennettava ennen käyttöä. Ennen infuusiota Etoposide Pfizer -infuusiokonsentraatti laimennetaan 5-prosenttisella glukoosi- tai 0,9-prosenttisellä 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.

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 1100 °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: 7.10.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2016