

## VALMISTEYHTEENVEO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoposide Accord 20 mg/ml Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 20 mg etoposidia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg etoposidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg etoposidia.

Yksi 12,5 ml:n injektiopullo sisältää 250 mg etoposidia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg etoposidia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg etoposidia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg etoposidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Bentsyylialkoholi: 30 mg/ml

Vedetön etanoli: 240,64 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Valmiste on kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos, jossa käytännöllisesti katsoen ei ole lainkaan hiukkasia.

pH: 3,0 – 4,0

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### **Kivessyöpä**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa uuden, uusiutuneen tai refraktaarisen kivessyövän hoidossa aikuisilla.

##### **Pienisolainen keuhkosityöpä**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa aikuisilla.

##### **Hodgkinin lymfooma**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa Hodgkinin lymfooman hoidossa aikuisilla ja pediatriisilla potilailla..

### **Non-Hodgkinin lymfooma**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa non-Hodgkinin lymfooman hoidossa aikuisilla ja pediatrisilla potilailla.

### **Akuutti myeloinen leukemia**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa akuutin myelooisen leukemian hoidossa aikuisilla ja pediatrisilla potilailla.

### **Raskausajan trofoblastinen neoplasia**

Etoposide Accord on tarkoitettu ensisijaiseksi ja toissijaiseksi hoidoksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa raskauden ajan suuren riskin trofoblastiseen neoplasiaan aikuisilla.

### **Munasarjasyöpä**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa ei-epiteeliaalisen munasarjasyövän hoidossa aikuisilla. Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi platinaresistentin/refraktaarisen, epiteeliaalisen munasarjasyövän hoidossa aikuisilla.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Etoposide Accord tulee antaa ja käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä (ks. kohta 4.4).

### *Aikuiset potilaat*

Etoposidin suositettu annos aikuisilla potilailla on  $50\text{--}100\text{ mg/m}^2$  päivässä päivinä 1-5 tai  $100\text{--}120\text{ mg/m}^2$  päivinä 1, 3 ja 5 yhdessä muiden hoidettavan sairauden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa. Annosta tulee muuttaa huomioiden muiden yhdistelmähoitossa käytettyjen lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aikaisemman sädehoidon tai kemoterapian vaikutukset (ks. kohta 4.4), jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Ensimmäistä annosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle  $500\text{ solua/mm}^3$  yli viiden päivän ajan. Lisäksi annosta tulee muuttaa toistuvien kuumeiden tai tulehdusten tapauksessa tai jos trombosyyttimäärä on alle  $25\ 000\text{ solua/mm}^3$  ja tämä ei ole sairauden aiheuttamaa. Seuraavia annoksia tulee muuttaa luokan 3 tai 4 toksisuuden tapauksessa tai jos munuaisten kreatiniinipuhdistuma on alle  $50\text{ ml/min}$ . Jos kreatiniinipuhdistuma on laskenut tasolle  $15\text{--}50\text{ ml/min}$ , annoksen vähentämistä 25 %:lla suositellaan.

Käyttöön liittyvät varoimet: Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten yhdisteiden kohdalla etoposidin käsittelyssä ja valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta. Epähuomiossa tapahtuneeseen altistumiseen etoposidille saattaa liittyä ihoreaktioita. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos Etoposide Accord joutuu kontaktiin ihon tai limakalvojen kanssa, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtele limakalvot vedellä (ks. kohta 6.6).

### *Pediatriset potilaat*

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Varoitukset ja varoimet, jotka on otettava huomioon ennen hoitosyklin aloittamista (ks. kohta 4.4).

### Hodgkinin lymfooma; non-Hodgkinin lymfooma; akuutti myeloinen leukemia

Etoposide Accordia käytetään pediatrisilla potilailla annostusalueella  $75\text{--}150\text{ mg/m}^2$  päivässä 2-5 päivän aikana yhdessä muiden antineoplastisten valmisteiden kanssa. Hoito-ohjelma olisi valittava paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

Munasarjasyöpä; pienisoluinen keuhkosyöpä; raskausajan trofoblastinen neoplasia; kivessyöpä

Etoposidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan, kohdassa 5.2 kuvatun tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

***Läkkäät potilaat***

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

***Munuaisten vajaatoiminta***

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on harkittava aloitusannoksen muutosta seuraavasti perustuen kreatiniinipuhdistuman mittaukseen.

Mitattu 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 laskemaan lisää, sillä näillä potilailla etoposidipuhdistuma heikkenee edelleen (ks. kohta 4.4). Munuaisten lievistä tai vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla myöhemmän annostuksen tulee perustua potilaan toleranssille ja lääkkeen kliiniselle vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Koska etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida, se voidaan antaa ennen hemodialyysia tai sen jälkeen (ks. kohta 4.9).

Antotapa

Etoposidi annetaan hitaasti suonensisäisellä infuusiolla (yleensä 30-60 minuutin jakson aikana) (ks. kohta 4.4).

Ohjeet lääkevalmisteiden laimentamisesta ennen antoa, ks. kohta 6.6.

**4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imettäminen (ks. kohta 4.6)
- Samanaikaisesti annettava keltakuumerokotus tai muu elävä rokote on kontraindisoitu immunosuppressoiduille potilaille (ks. kohta 4.5).

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Etoposidi tulee antaa ja sen käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä. Kaikissa tilanteissa, joissa etoposidin käyttöä harkitaan kemoterapiahoidossa, lääkärin tulee arvioida lääkkeen tarve ja hyödyllisyys haittavaikutusten riskiä vasten. Useimmat näistä haittavaikutuksista voidaan hoitaa, jos ne havaitaan aikaisessa vaiheessa. Jos haittavaikutukset ovat vakavia, lääkkeen annosta tulee pienentää tai sen käyttö lopettaa ja soveltuviin hoitotoimiin tulee ryhtyä lääkärin kliinisen harkinnan mukaan. Etoposidihoidon uudelleen aloittaminen tulee suorittaa varoen, ottaen riittävästi huomioon lääkkeen jatkuva tarve ja seuraten tarkasti toksisuuden mahdollista uusiutumista.

***Myelosuppressio***

Tärkein etoposidihoidon liittyvä toksisuus on annosta rajoittava luuydinsuppressio. Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Etopodilla hoidettavia potilaita tulee seurata tarkasti ja usein myelosuppression varalta sekä

hoidon aikana että sen jälkeen. Seuraavat hematologiset arvot tulee mitata hoidon alussa ja ennen jokaista seuraavaa etoposidiannosta: verihiutalemäärä, hemoglobiini, valkosolujen määrä ja niiden erittelylaskenta. Jos ennen etoposidihoidon aloittamista on annettu sädehoitoa tai solunsalpaajahoitoa, tulee odottaa riittävän kauan ennen hoidon aloittamista, jotta luuydin ehtii palautua. Etoposidia ei tule antaa potilaille, joiden neutrofiilimäärä on alle  $1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> tai jos verihiutalemäärä on alle  $100\,000$ /mm<sup>3</sup>, ellei tämä johdu pahanlaatuisesta sairaudesta. Aloitusannosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle  $500$  solua/mm<sup>3</sup> yli viiden päivän ajan tai jos siihen liittyy kuumetta tai tulehduksia, jos verihiutalemäärä on alle  $25\,000$  solua/mm<sup>3</sup>, jos potilaalle kehittyy mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus tai jos munuaispuhdistuma on alle  $50$  ml/min. Vakavaa myelosuppressiota ja siitä johtuvia tulehduksia tai verenvuotoa voi esiintyä. Bakteerien aiheuttamat tulehdukset tulee hoitaa ennen kuin etoposidihoito aloitetaan.

### ***Sekundaarinen leukemia***

Potilailla, joita on hoidettu etoposidia sisältävillä kemoterapiahoitolla, on esiintynyt akuuttia leukemiaa, jota voi esiintyä sekä yhdessä myelodysplastisen oireyhtymän kanssa että ilman.

Kumulatiivista riskiä tai sekundaarisen leukemian kehittymiseen liittyviä altistavia tekijöitä ei tunneta. Syiksi on ehdotettu etoposidin annosteluohjelmat ja kumulatiiviset annokset, mutta niitä ei ole selvästi määritetty.

Kromosomaalinen poikkeavuus 11q23:ssa on havaittu joissakin sekundaarisen leukemian tapauksissa potilailla, joille annettiin epipodofyllotoksiineja. Tätä poikkeavuutta on myös todettu potilailla, joille kehittyi sekundaarinen leukemia kemoterapioiden jälkeen jotka eivät sisältäneet epipodofyllotoksiineja sekä *de novo* –leukemiapotilailla. Toinen sekundaariseen leukemiaan liittynyt luonteenomainen piirre epipodofyllotoksiineja saaneilla potilailla on ollut ilmeisesti lyhyt latenssiaika, jolloin keskimääräinen mediaaniaika leukemian kehittymiseen on ollut noin 32 kuukautta.

### ***Yliherkkyys***

Lääkärin tulee olla tietoisia anafylaktisen reaktion mahdollisuudesta etoposidin käytön yhteydessä. Sen oireita ovat vilunväreet, pyreksia, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio, ja se voi johtaa kuolemaan. Hoito on symptomaattista. Etoposidihoito tulee lopettaa välittömästi, jonka jälkeen oireita hoidetaan antamalla verenpainetta nostavia aineita, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalajaajentajia lääkärin harkinnan mukaisesti.

### ***Hypotensio***

Etoposidia tulee antaa ainoastaan hitaasti suonensisäisenä infuusiona (yleensä 30-60 minuutin jakson aikana), sillä nopean suonensisäisen injektion mahdollisena haittavaikutuksena on raportoitu hypotensiota.

### ***Injektiokohdan reaktiot***

Injektiokohdan reaktioita voi ilmetä etoposidin antamisen aikana. Ekstravasaation mahdollisuuden huomioiden suonensisäisen injektion alueen tarkkaa valvontaa suositellaan mahdollisen infiltraation varalta lääkkeen antamisen aikana.

### ***Matala seerumin albumiini***

Jatkuvaan etoposidialtistumiseen liittyy seerumin albumiinimäärän lasku. Tästä syystä potilailla, joiden seerumin albumiini on matala, voi olla suurempi etoposidiin liittyvän toksisuuden riski.

### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Potilaille, joilla on lievä (CrCl = 15-50 ml/min) tai vakava (CrCl < 15 ml/min) munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoitoa, tulee antaa pienennetty annos etoposidia (ks. kohta 4.2).

Hematologiset arvot tulee mitata ja annosmuutoksia seuraavissa sykleissä harkita hematologisen toksisuuden ja kliinisen tehon perusteella potilailla, joilla on lievä tai vakava munuaisten vajaatoiminta.

### ***Maksan vajaatoiminta***

Maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden maksan toimintaa tulee seurata etoposidin kumuloitumisen riskin takia.

### ***Tuumorilyysioireyhtymä***

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä käytetään yhdessä muiden kemoterapialääkkeiden kanssa. Potilaita tulee seurata tarkasti tuumorilyysioireyhtymän varhaisten merkkien havaitsemiseksi erityisesti sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on riskitekijöitä, kuten suuria, hoitoherkkiä tuumoreita tai munuaisten vajaatoimintaa. Soveltuvia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä tulee myös harkita potilailla, joilla on tämän hoitokomplikaation riski.

### ***Mutageenisuus***

Etoposidin mutageenisuus huomioiden sekä nais- että miespuolisten potilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintäänkuusi kuukautta sen lopettamisen jälkeen. Perinnöllisyyslääketieteellistä konsultaatiota suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon lopettamisen jälkeen. Koska etoposidi saattaa huonontaa miespuolisten potilaiden hedelmällisyyttä, sperman säilyttämistä myöhempää isyyttä varten voidaan harkita (ks. kohta 4.6).

### ***Kliinikon on oltava tietoinen seuraavasta (seuraavista) apuaineesta (apuaineista):***

Etanoli

Etoposide Accord sisältää 30,5 % alkoholia (etanolia), joka vastaa 240,64 mg:aa etanolia 1 millilitrassa konsentraattia, eli enintään 1,2 g etanolia 5 ml:n injektiopulloa kohden, vastaten 30 ml olutta tai 12,55 ml viiniä ja enintään 3 g etanolia 12,5 ml:n injektiopulloa kohden, vastaten 75 ml olutta tai 31,4 ml viiniä.

Terveysriski on olemassa maksasairauspotilailla, alkoholisteilla, epileptikoilla, potilailla, joilla on elimellisiä aivosairauksia, raskaana olevilla ja imettävillä naisilla sekä lapsilla, muun muassa. Muiden lääkkeiden teho saattaa olla vähentynyt tai lisääntynyt.

Bentsyylialkoholi

Etoposide Accord sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Ei saa antaa vastasyntyneelle lapselle (enintään 4 viikon ikäiselle). Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille. Varovaisuutta tulee noudattaa raskaana olevien tai imettävien potilaiden kohdalla tai jos potilaalla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Polysorbaatti 80

Etoposide Accord sisältää polysorbaatti 80:aa. Vastasyntyneillä imeväisillä on havaittu hengenvaarallinen maksa- ja munuaisten vajaatoiminta, keuhkotoiminnan heikentyminen, trombosytopenia ja askites, joka on liittynyt polysorbaatti 80:aa sisältävään injektioitavaan E-vitamiinivalmisteeseen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### ***Muiden lääkkeiden vaikutukset etoposidin farmakokinetiikkaan***

Siklosporiini annettuna suurina annoksina, jotka johtavat yli 2 000 ng/ml plasma-arvoihin, yhdessä suun kautta annetun etoposidin kanssa on johtanut etoposidialtistuksen (AUC)

kasvuun 80 %:lla sekä 38 %:n laskuun etoposidin kokonaispuhdistumassa kehosta verrattuna hoitoon pelkästään etoposidilla.

Samanaikaiseen sisplatiinihoitoon liittyy etoposidin vähentynyt kokonaispuhdistuma kehosta.

Samanaikaiseen fenytoiini- tai fenobarbitaalihoitoon liittyy etoposidin lisääntynyt puhdistuma ja vähentynyt teho ja muihin entsyymejä indusoiviin antiepilepsiahoitoihin voi liittyä kohonnut etoposidin puhdistuma ja vähentynyt teho.

Plasman proteiinisidonnaisuus *in vitro* on 97 %. Fenylibutasoni, natriumsalisylaatti ja asetyyylisalisyylihappo saattavat syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen etoposidin.

#### ***Etoposidin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan***

Antiepileptisten lääkkeiden ja Etoposide Accordin samanaikainen käyttö voi johtaa kouristuskohtausten hallinnan huonontumiseen lääkkeiden farmakokineettisten yhteisvaikutusten takia.

Varfariinin ja etoposidin yhteiskäyttö saattaa nostaa kansainvälistä suhdelukua (INR). Suhdeluvun (INR) huolellista tarkkailua suositellaan.

#### ***Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset***

Kuolemaan johtavan, systeemisen rokotesairauden riski on olemassa keltakuumerokotetta käytettäessä. Eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden käyttö immunosuppressoituilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Muiden samankaltaisia myelosuppressiivisiä vaikutuksia omaavien lääkkeiden käytön ennen etoposidin käyttöä tai samanaikaisesti sen kanssa voidaan odottaa aiheuttavan additiivisia tai synergistisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinien ja etoposidin välillä on raportoitu ristiresistenssiä prekliinisissä kokeissa.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää soveltuvaa ehkäisymenetelmää raskauden välttämiseksi etoposidihoidon aikana. Etoposidin on todettu olevan teratogeenistä hiirillä ja rotilla (ks. kohta 5.3). Etoposidin mutageenisuuden huomioiden sekä nais- että miespuolisten potilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Geneettistä konsultaatiota suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon lopettamisen jälkeen.

#### **Raskaus**

Etoposidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa tai tietoa on rajoitetusti.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti ottaen etoposidi voi aiheuttaa vahinkoa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Etoposide Accordia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi etoposidihoidoa.

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen. Jos lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkeshoidon aikana, potilaalle tulee kertoa sikiöön kohdistuvista mahdollisista vaaroista.

## Imetys

Etoposidi erittyy äidinmaitoon. On olemassa riski imeväisten vakavista haittavaikutuksista etoposidin takia. On päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Etoposide Accord -lääkkeellä suoritettava hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (katso kohta 4.3).

Bentsyylialkoholi ilmeisesti erittyy rintamaitoon ja voi imeytyä imetettävään lapseen.

## Hedelmällisyys:

Koska etoposidi voi heikentää miesten hedelmällisyyttä, sperman talteenottoa on harkittava myöhempää isyyttä varten.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Etoposidi voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, kuten väsymystä, uneliaisuutta, pahoinvointia, oksentamista, aivokuoresta aiheutuvaa sokeutta, yliherkkyysoireita ja niihin liittyvää hypotensiota. Potilaita, joilla on tällaisia haittavaikutuksia, tulee neuvota välttämään ajamista tai koneiden käyttöä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkein etoposidihoidon liittyvä toksisuus on luuydinsuppressiota rajoittava annos.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa etoposidia annettiin ainoana vaikuttavana aineena

kokonaisannoksella  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , tavallisimmat, minkä tahansa vakavuustason haittavaikutukset olivat leukopenia (91 %), neutropenia (88 %), anemia (72 %), trombositopenia (23 %), astenia (39 %), pahoinvointi ja/tai oksentaminen (37 %), alopesia (33 %) ja viluväreet ja/tai kuume (24 %).

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

**Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin etoposidin kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisissä kokemuksissa. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinluokan ja esiintymistiheyden mukaisesti, joka on määritelty seuraavien kategorioiden mukaisesti:**

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ),

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus (MedDRA-termit)
<i>Infektiot</i>	yleinen	infektio
<i>Hyvälaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät (mukaan lukien kystat ja polyypit) kasvaimet</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 ravitseminen</i>	tuntematon	tuumorilyysioireyhtymä
<i>Hermosto</i>	yleinen	pyöritys
	melko harvinainen	perifeerinen neuropatia
	harvinainen	ohimenevä, aivokuoresta johtuva sokeus, neurotoksisuudet (esim. uneliaisuus ja väsymys), optinen neuritti, kouristuskohtaukset***
<i>Sydän</i>	yleinen	arytmia, sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	yleinen	hypertensio, ohimenevä systolinen hypotensio seurauksena nopeasta suonensisäisestä lääkkeen antamisesta
	melko harvinainen	verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	harvinainen	interstitiaalinen pneumoniitti, keuhkofibroosi
	tuntematon	bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	hyvin yleinen	vatsakipu, anoreksia, ummetus, pahoinvointi ja oksentaminen
	yleinen	ripuli, mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja ruokatorventulehdus)
	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	sädehoidon aiheuttama dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	tuntematon	hedelmättömyys
<i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	hyvin yleinen	astenia, huonovointisuus
	yleinen	ekstravasaatio****, flebitis
	harvinainen	pyreksia
<p>* Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota on raportoitu  ** Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan  ***Kouristuskohtaukset liittyvät joskus allergisiin reaktioihin.  ****Myyntiluvan saamisen jälkeen raportoituja ekstravasaatio-ongelmia ovat mm. paikallinen pehmytkudoksen toksisuus, turvotus, kipu, selluliitti ja nekroosi, mukaan lukien ihon nekroosi.</p>		

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Alla olevissa kappaleissa haittavaikutusten esiintyvyydet, annettuna keskimääräisinä prosenttilukuina, perustuvat tutkimuksiin, joissa etoposidia käytettiin ainoana hoitavana aineena.



#### *Hematologinen toksisuus:*

Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota (ks. kohta 4.4) on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Myelosuppressio rajoittaa useimmiten annosta. 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.

Leukopeniaa havaittiin 91 %:ssa tapauksista ja vakavaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup>) 17 %:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Trombosytopeniaa havaittiin 23 %:ssa tapauksista ja vakavaa trombosytopeniaa (alle 50 000 verihiutaletta/mm<sup>3</sup>) 9 %:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Kuumetta ja tulehduksia raportoitiin myös hyvin yleisesti neutropeniasta kärsivillä potilailla, joita hoidettiin etoposidifosfaatilla. Verenvuotoa on raportoitu.

#### *Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus*

Pahoinvointi ja oksentelu ovat etoposidin tärkeimmät ruoansulatuselimistön toksisuudet. Pahoinvointia ja oksentelua voidaan yleensä hallita antiemeettisillä hoidoilla.

#### *Alopesia:*

Palautuvaa alopesiaa, joka eteni täydelliseen kaljuuntumiseen, havaittiin jopa 66 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista.

#### *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 tukihoidoa. Hitaampaa antonopeutta tulee käyttää aloitettaessa infuusio uudelleen. Viivästynyttä hypotensiota ei ole ilmennyt.

#### *Hypertensio:*

Etoposidin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu hypertensiojaksoja. Jos kliinisesti merkittävää hypertensiota ilmenee etoposidihoidon aikana, tulee aloittaa sopiva tukihoido.

#### *Yliherkkyys*

Etoposidin laskimonsisäisen annon aikana tai heti annon jälkeen on raportoitu anafylaktisia reaktioita. On epäselvää, onko infuusioliuoksen pitoisuudella tai infuusionopeudella vaikutusta anafylaktisten reaktioiden kehittymiseen. Verenpaine palautuu tavallisesti normaaliksi muutaman tunnin kuluttua infuusion lopettamisesta. Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä heti ensimmäisen annoksen yhteydessä.

Anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.4), joiden oireita voivat olla vilunväreet, takykardia, bronkospasmit, hengenahdistus, diaforeesi, pyreksia, kutina, hypertensio tai hypotensio, pyörtyminen, pahoinvointi ja oksentaminen, on raportoitu 3 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista (seitsemällä potilaalla 245:stä etoposidilla hoidetusta potilaasta seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa). Naaman punoitusta raportoitiin 2 %:lla potilaista ja ihottumia 3 %:lla potilaista. Nämä reaktiot lakkasivat yleensä nopeasti, kun suonensisäinen hoito lopetettiin ja annettiin verenpainetta nostavia valmisteita, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalajentajia tarpeen mukaan.

Etoposidin käytön yhteydessä on raportoitu akuutteja, kuolemaan johtavia reaktioita, joihin liittyy bronkospasmi. Myös apneaa yhdistettynä spontaaniin hengittämisen uudelleen aloittamiseen suonensisäisen hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu.

### **Metaboliset komplikaatiot:**

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

### Pediatriset potilaat

Pediatristen ja aikuisten potilaiden turvallisuusprofiilin odotetaan olevan samanlainen.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Etoposidin 2,4-3,5 g/m<sup>2</sup> :n kokonaisannokset annettuna 3 vuorokauden kuluessa laskimoon ovat aikaansaaneet limakalvotulehdusta ja luuydintoksisuutta. Suositeltuja annoksia ylittäviä annoksia annettaessa on raportoitu metabolista asidoosia ja vaikeaa maksatoksisuutta. Erityistä vasta-ainetta ei ole saatavissa. Hoidon on sen vuoksi oltava oireenmukainen ja potilasta tukeva, ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaatit, kasvi-alkaloidit ja muut luontaistuotteet - Podofyllotoksiinijohdokset, ATC-koodi: L01CB01

#### Vaikutusmekanismi

Etoposidin tärkein vaikutus näyttää olevan nisäkkäiden solusyklin myöhäiseen S-vaiheeseen ja aikaiseen G<sub>2</sub>-vaiheeseen. Kaksi annosriippuvaista reaktiota on havaittu: Korkeilla pitoisuuksilla (10 mcg/ml tai enemmän) mitosisin aloittavat solut hajoavat. Matalilla pitoisuuksilla (0,3-10 mcg/ml) solujen profaasi estyy. Vaikutusta mikrotubuluksen kokoamiseen ei ole. Etoposidin tärkein makromolekyylinen vaikutus vaikuttaa olevan kaksoisjuosteen hajoaminen DNA-topoisomeraasi II:een vaikuttamalla tai vapaita radikaaleja muodostamalla. Etoposidin on osoitettu aiheuttavan metafasiin keskeytymistä kananpoikasten fibroblasteissa.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Jakautuminen

Jakautumisen keskimääräiset tilavuudet vakaassa tilassa ovat noin 18-29 litraa. Etoposidilla on huono pääsy aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). *In vitro* etoposidi on erittäin (97 %) sitoutuva ihmisen plasmaproteiineihin. Etoposidin sitoutumissuhde korreloi suoraan seerumin albumiinimäärän kanssa syöpäpotilailla ja normaaleilla vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.4). Etoposidin sitoutumaton määrä korreloi merkittävästi bilirubiinimäärän kanssa syöpäpotilailla.

Suonensisäisen infuusion antamisen jälkeen  $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa näkyy merkittävää potilaiden välistä ja potilaan sisäistä vaihtelua.

#### Biotransformaatio

Hydroksihappometaboliitti [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 0-etylideeni- $\beta$ -Dglukopyranosidi)], joka muodostuu laktonirenkaan avautuessa, löytyy aikuisten ja lasten virtsasta. Se on myös läsnä 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 katekolin.

#### Eliminaatio

Suonensisäisen annon yhteydessä etoposidin toimintoa voi parhaiten kuvata kaksiosaisena prosessina, jossa jakautumisen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 4-11 tunnin välillä. Täyden puhdistuman arvot kehosta vaihtelevat arvojen 33-48 ml/min tai 16-36 ml/min/m<sup>2</sup> välillä ja kuten terminaalisen eliminaation puoliintumisaika, ne ovat annoksesta riippuvaisia alueella 100-600 mg/m<sup>2</sup>. Kun etoposidia on annettu suonensisäisesti <sup>14</sup>C (100-124 mg/m<sup>2</sup>), keskimääräinen radioaktiivisuuden palautuminen virtsassa oli 56 % (45 % annoksesta eritettiin etoposidina) ja radioaktiivisuuden palautuminen ulosteessa oli 44 % annetusta annoksesta 120 tunnin kohdalla.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Täyden puhdistuman arvot ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ovat annoksesta riippuvaisia alueella 100-600 mg/m<sup>2</sup>. Samalla annosalueella plasmatasojen määrät verrattuna aikakäyriin (AUC) ja plasman enimmäistasoon ( $C_{\max}$ ) arvoihin kasvavat lineaarisesti annoksen mukana.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Etoposidia saavilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on nähty vähentynyttä kokonaispuhdistumaa kehosta, kohonneita AUC-arvoja ja korkeampia vakaan tilan jakautumistilavuuksia (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Aikuisilla syöpäpotilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa, etoposidin kokonaispuhdistuma kehosta ei laske.

#### Iäkkäät potilaat

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä tekijöissä on havaittu  $\leq$  65-vuotiaiden ja  $>$  65-vuotiaiden potilaiden välillä, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

#### Pediatriset potilaat

Lapsissa noin 55 % annoksesta erittyy etoposidina virtsaan 24 tunnin sisällä. Keskimääräinen etoposidin munuaispuhdistuma on 7-10 ml/min/m<sup>2</sup> tai noin 35 % kehon kokonaispuhdistumasta annosalueella 80-600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposidi puhdistuu näin ollen sekä munuaisten että kehon muiden prosessien kautta eli metabolisesti ja sappierityksen kautta. Munuaissairauksien vaikutus plasman etoposidipuhdistumaan lapsissa on tuntematon. Lapsissa kohonneet SGPT-tasot liittyvät vähentyneeseen lääkkeen kokonaispuhdistumaan kehosta. Myös aikaisempi sisplatiinihoito johtaa alentuneeseen etoposidin kokonaispuhdistumaan kehosta lapsissa. Lapsilla on käänteinen suhde plasman albumiinitasojen ja etoposidin munuaispuhdistuman välillä.

#### Sukupuoli

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä tekijöissä on havaittu sukupuolien välillä, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin muiden lääkeaineiden vaikutusta <sup>14</sup>C-etoposidin in vitro -sitoutumiseen ihmisen seerumiproteiineihin, vain fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyylibisalisyylihappo syrjäyttivät proteiinisitoutuneen etoposidin pitoisuuksissa, jotka yleensä saavutetaan in vivo (ks. kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### ***Krooninen toksisuus***

Anemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa havaittiin rotissa ja hiirissä, kun taas koirilla esiintyi lievää, palautuvaa maksan ja munuaisten toimintojen heikentymistä. Näiden löydöksen annoskerroin (perustuen mg/m<sup>2</sup>-annoksille) haittavaikutusten ei-havaintotasolla prekliinisissä tutkimuksissa oli suurempi tai yhtä suuri kuin noin 0,05 kertaa verrattuna korkeimpaan kliiniseen annokseen. Prekliiniset lajit ovat olleet historiallisesti ihmisiä herkempiä sytotoksisille aineille. Rotissa ja hiirissä raportoitiin kiven pienentymistä, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

#### ***Mutageenisuus***

Etoposidi on nisäkässoluille mutageenista.

#### ***Lisääntymistoksisuus***

Eläintutkimuksissa etoposidi liittyi annosriippuaiseen alkiotoksisuuteen ja teratogeenisuuteen.

#### ***Karsinogeeninen potentiaali***

Huomioiden etoposidin vaikutusmekanismi sitä tulee pitää mahdollisena ihmisen karsinogeeninä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappo, vedetön  
Bentsyylialkoholi  
Polysorbaatti 80  
Makrogoli 300  
Etanoli, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Etoposide Accordia ei saa annon yhteydessä sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6

### **6.3 Kesto aika**

**Avaamaton injektio-pullo:** 3 vuotta

#### **Laimentamisen jälkeen:**

Liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilius, kun se on laimennettu 0,2 mg/ml:n ja 0,4 mg/ml:n pitoisuuteen, on osoitettu olevan natriumkloridi-injektionesteellä (0,9

% w/v) enintään 96 tuntia ja glukoosi-injektionesteellä (5 % w/v) enintään 48 tuntia 20°- 25° C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Älä säilytä laimennettua valmistetta jääkaapissa (2-8 °C) sillä se voi aiheuttaa liuoksen saostumisen.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Ei saa säilyttää jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytysohjeet, ks. kohta 6.3

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Konsentraatti on pakattu kirkkaasta lasista valmistettuihin 5 ml:n, 10 ml:n, 12,5 ml:n, 20 ml:n, 25 ml:n tai 50 ml:n injektiopulloihin, joissa on Teflon-kumikorkit ja alumiiniset repäisyseinät.

Pakkauskoot:

- 1 × 5 ml:n injektiopullo
- 1 × 10 ml:n injektiopullo
- 1 × 12,5 ml:n injektiopullo
- 1 × 20 ml:n injektiopullo
- 1 × 25 ml:n injektiopullo
- 1 × 50 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Syöpälääkkeitä tulee käsitellä ja ne tulee hävittää asianmukaisella tavalla.

Sytostaattisten tuotteiden käsittelyssä tulee aina olla varovainen. Noudata aina varotoimia altistumisen välttämiseksi. Kuten muiden mahdollisesti myrkyllisten aineiden kanssa, etoposidiliuosten käsittelyssä ja valmistelussa tulee olla varovainen. Etoposidille vahingossa altistumisen yhteydessä voi esiintyä ihoreaktioita. Hansikkaiden käyttöä suositellaan. Jos etoposidi pääsee kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtele limakalvot vedellä..

Jos liuoksessa näkyy merkkejä saostumisesta tai se sisältää näkyviä hiukkasia, se pitää hävittää.

Etoposide Accord täytyy laimentaa ennen käyttöä natriumkloridi-injektionesteellä (0,9 % w/v) tai glukoosi-injektionesteellä (5 % w/v) pitoisuuteen 0,2 mg/ml–0,4 mg/ml (1 ml tai 2 ml konsentraattia 100 ml:ssa laimenninta, jolloin vastaavat pitoisuudet ovat 0,2 mg/ml ja 0,4 mg/ml). Laimennetun liuoksen pitoisuus ei saa olla suurempi kuin 0,4 mg/ml saostumisriskin vuoksi. Valmistuksen ja käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä tulee noudattaa tarkasti aseptista tekniikkaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 31358

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.08.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.05.2019