

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoposid Fresenius Kabi 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg etoposidia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg etoposidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg etoposidia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg etoposidia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg etoposidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Bentsyylialkoholi 30 mg/ml

Etanoli: 241,4 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, vaaleankeltainen tai kellertävä liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### **Kivessyöpä**

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

##### **Pienisolainen keuhkosityöpä**

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

##### **Hodgkinin lymfooma**

Etoposidia käytetään aikuisten ja pediatristen potilaiden Hodgkinin lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

##### **Non-Hodgkin-lymfooma**

Etoposidia käytetään aikuisten ja pediatristen potilaiden non-Hodgkin-lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

##### **Akuutti myeloinen leukemia**

Etoposidia käytetään aikuisten ja pediatristen potilaiden akuutin myelooisen leukemian hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

##### **Raskaanaikainen trofoblastikasvain**

Etoposidia käytetään aikuisten suuren riskin raskaudenaikaisen trofoblastikasvaimen ensilinjan ja toisen

linjan hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

### **Munasarjasyöpä**

Etoposidia käytetään aikuisten 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**

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

### **Annostus**

#### ***Aikuispotilaat***

Etoposidin suositusannos aikuisille on 50–100 mg/m<sup>2</sup>/vrk (määrä etoposidina) hoitosyklin päivinä 1–5 tai 100–120 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivinä 1, 3 ja 5 kolmen–neljän viikon välein yhdessä muiden saman sairauden hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa. Annostusta on säädettävä siten, että otetaan huomioon muiden, yhdistelmänä annettavien lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aiemman sädehoidon tai kemoterapian (ks. kohta 4.4) vaikutukset, jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Ensimmäisen annoksen jälkeisiä annoksia on säädettävä, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm<sup>3</sup> pitempään kuin 5 vuorokauden ajan. Annosta on säädettävä myös, jos potilaalla ilmenee kuumetta tai infektoita tai jos verihiutalemäärä laskee sairaudesta riippumattomasti alle 25 000 soluun/mm<sup>3</sup>. Aloitusannoksia seuraavia annoksia on säädettävä, jos kehittyä 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.

Antoa koskevat varotoimet: Kuten muitakin mahdollisesti toksisia valmisteita käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava etoposidiliuoksen käsittelyssä ja valmistelemissä. Ihoreaktioita voi ilmetä, jos etoposidia joutuu vahingossa iholle. Suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa. Jos etoposidiliuosta joutuu iholle tai limakalvoille, pese iho heti saippualla ja vedellä ja huuhtele limakalvoja vedellä (ks. kohta 6.6).

#### ***Iäkkäät potilaat***

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (> 65-vuotiaille) muutoin kuin munuaistoiminnan perusteella (ks. kohta 5.2).

#### **Pediatriset potilaat**

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

Pediatrisille potilaille on käytetty etoposidiannosta 75–150 mg/m<sup>2</sup>/vrk (määrä etoposidina) 2–5 päivän ajan yhdessä muiden antineoplastisten aineiden kanssa. Hoito-ohjelma valitaan paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan.

##### **Munasarjasyöpä; pienisolainen keuhkosityöpä; raskaudenaikainen trofoblastikasvain; kivessyöpä**

Etoposidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille ei ole varmistettu. Kohdassa 5.2 on tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot, mutta annostussuositusta ei voida antaa.

#### ***Munuaisten vajaatoiminta***

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

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

Jos dialyysihoitoa saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min, annostusta on todennäköisesti pienennettävä enemmän, sillä tällaisen potilaan etoposidipuhdistuma on edellä mainittuakin pienempi (ks. kohta 4.4). Aloitusannosta seuraava annostus potilaalle, jolla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, perustuu potilaan sietokykyyn ja hoidon kliiniseen tehoon (ks. kohta 4.4). Koska etoposidi ja sen metaboliitit eivät ole dialysoitavissa, etoposidi voidaan antaa joko ennen hemodialyysia tai sen jälkeen (ks. kohta 4.9).

#### Antotapa

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Imetys (ks. kohta 4.6)

Keltakuumerokotteen tai muun eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista immuunipuutteisille potilaille (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Etoposidihoitoa saa antaa ja sen käyttöä seurata vain sellaisen 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 tällaisista haittavaikutuksista ovat korjautuvia, jos ne havaitaan ajoissa. Vaikeiden reaktioiden mahdollisesti ilmetessä lääkkeen annostusta on pienennettävä tai lääkkeen anto on keskeytettävä. Lisäksi on ryhdyttävä asianmukaisiin korjaaviin toimenpiteisiin lääkärin kliinisen harkinnan mukaan. Etoposidihoidon aloittamisessa uudelleen on noudatettava varovaisuutta, ja etoposidin tarve on arvioitava uudelleen riittävällä tavalla. Potilasta on myös seurattava tiiviisti toksisuuden mahdollisen uusiutumisen varalta.

#### *Myelosuppressio*

Etoposidihoitoon liittyvä merkittävin toksisuus on annosta rajoittava myelosuppressio. Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu etoposidin annon jälkeen. Etoposidihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti ja tiheään myelosuppression varalta sekä hoidon aikana että sen jälkeen. Seuraavat veriarvot on määritettävä ennen hoidon aloittamista sekä ennen jokaista etoposidiannoksen antoa: verihiutalemäärä, hemoglobiini, valkosolumäärä ja erittelylaskenta. Jos potilas on saanut sädehoitoa tai kemoterapiaa ennen etoposidihoidon aloittamista, on hoidossa pidettävä asianmukainen tauko luuytimen palautumista varten. Etoposidia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilimäärä on alle 1 500 solua/mm<sup>3</sup> tai verihiutalemäärä alle 100 000 solua/mm<sup>3</sup>, elleivät nämä arvot ole pahanlaatuisen sairauden aiheuttamia. Aloitusannosta seuraavia annoksia pitää muuttaa, jos neutrofiilimäärä laskee alle 500 soluun/mm<sup>3</sup> yli 5 päivän ajaksi tai jos tähän liittyy kuumetta tai infektiota; jos verihiutalemäärä laskee alle 25 000 soluun/mm<sup>3</sup>; jos kehittyä 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 kuvattu etoposidia sisältävien kemoterapiahoito-ohjelmien yhteydessä. Kumulatiivista riskiä tai sekundaarisen leukemian kehittymiselle altistavia tekijöitä ei tunneta. Sekä anto-ohjelmien että etoposidin kumulatiivisten annosten merkitystä on pohdittu, mutta näiden roolia ei ole määritelty selkeästi.

Kromosomin 11q23 poikkeavuus on havaittu joillakin sekundaarista leukemiaa sairastavista potilaista, jotka ovat saaneet epipodofylotoksiineja. Tätä poikkeavuutta on nähty myös potilailla, joille on kehittynyt sekundaarinen leukemia epipodofylotoksiinia sisältämättömien kemoterapiahoitojen jälkeen, sekä *de novo*-leukemiapotilailla. Toinen piirre, joka on yhdistetty epipodofylotoksiineja saaneiden potilaiden sekundaariseen leukemiaan, vaikuttaisi olevan taudin lyhyt latenssiaika: keskimääräinen mediaaniaika leukemian kehittymiseen on ollut noin 32 kuukautta.

### ***Yliherkkyys***

Lääkäreiden on tiedostettava, että etoposidin käytön yhteydessä voi ilmetä mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen reaktio, jonka ilmenemismuotoja ovat vilunväreet, kuume, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio. Hoito on oireenmukaista. Tällöin etoposidin anto on heti lopetettava, minkä jälkeen potilaalle on annettava verenpainetta kohottavia lääkkeitä, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalääjettä lääkärin arvion mukaan.

### ***Hypotensio***

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

### ***Pistoskohdan reaktiot***

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

### ***Matala seerumin albumiiniarvo***

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

### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Jos hemodialyysihoitoa saavan potilaan munuaisten vajaatoiminta on keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma, CrCl = 15–50 ml/min) tai vaikea (CrCl < 15 ml/min), etoposidiannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden veriarvot on määritettävä ja annosmuutoksia harkittava myöhempiä hoitosyklejä varten hematologisen toksisuuden ja kliinisen vaikutuksen perusteella.

### ***Maksan vajaatoiminta***

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

### ***Tuumorilyysioireyhtymä***

Tuumorilyysioireyhtymää (toisinaan kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin ja muiden kemoterapia-aineiden yhdistelmähoidon yhteydessä. Tuumorilyysioireyhtymän varhaisten löydösten havaitsemiseksi potilasta on seurattava tiiviisti, etenkin jos hänellä on riskitekijöitä, kuten suurikokoisia hoitoon vastaavia kasvaimia, ja munuaisten vajaatoiminta. Asianmukaisia ehkäiseviä toimenpiteitä on harkittava myös potilaille, joilla on tämän hoitokomplikaation riski.

## ***Mutageenisuus***

Koska etoposidi voi olla mutageeninen, sekä mies- että naispotilaiden on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas haluaa hankkia lapsia hoidon päättymisen jälkeen. Koska etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä, siittiöiden säilömistä voidaan harkita myöhempää isyyttä varten (ks. kohta 4.6).

Apuaineet, joista lääkärin on oltava tietoinen:

### *Etanoli*

Tämä lääkevalmiste sisältää 30,5 tilavuus-% etanolia (alkoholia), mikä vastaa 241,4 mg:aa etanolia yhtä millilitraa konsentraattia kohden, mikä vastaa 6,1 ml:aa olutta tai 2,5 ml:aa viiniä. Potilas, jonka kehon pinta-ala on 1,73 m<sup>2</sup>, saa 120 mg:n/m<sup>2</sup> annoksesta 2,50 g etanolia, mikä vastaa 63,32 ml:aa olutta tai 25,95 ml:aa viiniä per annos.

Haitallinen alkoholismissa.

Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

### *Bentsyylialkoholi*

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuria määriä tulee käyttää vain varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia, kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”). Pienin bentsyylialkoholimäärää, jolla toksisuutta saattaa ilmetä, ei ole tiedossa.

### *Polysorbaatti 80*

Etoposid Fresenius Kabi -infuusiokonsentraatti sisältää polysorbaatti 80:tä. Keskosilla, jotka ovat saaneet polysorbaatti 80:tä sisältävän E-vitamiinivalmisteen pistoksena, on ilmoitettu henkeä uhkaava oireyhtymä, johon liittyy maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, hengitystoiminnan heikkenemistä, trombosytopeniaa ja askitesta.

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

### ***Muiden lääkkeiden vaikutus etoposidin farmakokinetikkaan***

Suurten (yli 2 000 ng/ml:n pitoisuuksiin plasmassa johtavien) siklosporiiniannosten samanaikainen käyttö suun kautta otetun etoposidin kanssa on suurentanut etoposidialtistusta (AUC) 80 % ja pienentänyt sen kokonaispuhdistumaa 38 % verrattuna pelkän etoposidin antoon.

Samanaikaiseen sisplatiinihoitoon liittyy etoposidin kokonaispuhdistuman pieneminen.

Samanaikaiseen fenytoiinihoitoon liittyy etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen. Muuhun entsyymejä indusoivaan epilepsiahoitoon voi liittyä etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa etoposidin kanssa samanaikaisesti etoposidin tehoa mahdollisesti heikentäviä lääkkeitä.

Lääke sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti *in vitro*. Fenylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyylisalisyylihappo saattavat syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen etoposidin.

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

Epilepsialääkkeiden ja etoposidin samanaikainen käyttö voi heikentää kohtausten hallintaa lääkkeiden välisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi.

Varfariinin ja etoposidin samanaikainen käyttö voi suurentaa INR (international normalized ratio) -arvoa. Tiivistä INR-arvon seuranta suositellaan.

### ***Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset***

Keltakuumerokotteen käytön yhteydessä on olemassa tavallista suurempi riski potilaan kuolemaan johtavalle, systeemiselle rokotteen aiheuttamalle sairaudelle. Immuniiputteisille potilaille ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. (Ks. kohta 4.3)

Jos potilas on saanut ennen etoposidia tai saa sen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joilla on samankaltainen myelosuppressiivinen vaikutus, näiden voi olettaa vaikuttavan additiivisesti tai synergistisesti (ks. kohta 4.4).

Prekliinisissä kokeissa on raportoitu ristiresistenssiä antrasykliinien ja etoposidin välillä.

### ***Pediatriset potilaat***

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

### ***Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten raskaudenehkäisy***

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaisia ehkäisymenetelmiä etoposidihoidon aikana raskauden ehkäisemiseksi. Etoposidin on osoitettu olevan teratogeeninen hiirille ja rotille (ks. kohta 5.3). Koska etoposidi voi olla mutageeninen, sekä mies- että naispotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon päättymisen jälkeen.

### **Raskaus**

Etoposidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai tietoa on rajoitetusti. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti ottaen raskaana olevalle naiselle annettu etoposidi voi olla haitaksi sikiölle. Etoposidia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan naisen kliininen tilanne edellytä etoposidihoidoa. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä etoposidihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos tätä lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta.

### **Imetys**

Etoposidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Etoposidi voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille imeväisille. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko etoposidihoido ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (ks. kohta 4.3).

Bentsyylialkoholi erittyy todennäköisesti ihmisen rintamaitoon ja voi imeytyä suun kautta imeväiseen.

### **Hedelmällisyys**

Koska etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä, sperman säilyttämistä voidaan harkita myöhempää isyyttä varten.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Etoposidi saattaa aiheuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn kohdistuvia vaikutuksia, kuten väsymystä, uneliaisuutta, pahoinvointia, oksentelua, kortikaalista sokeutta ja yliherkkyysoireita, joihin liittyy hypotensio. Jos potilaalla ilmenee näitä haittavaikutuksia, häntä on kehoitettava välttämään auton ajamista ja koneiden käyttämistä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

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

##### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu etoposidin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin. Esiintymistiheysten määritelmät ovat: *hyvin yleinen* ( $\geq 1/10$ ), *yleinen* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *melko harvinainen* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *harvinainen* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmän luokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus (MedDRA-termit)</b>
<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	myelosuppressio*, leukopenia, trombosytopenia, neutropenia, anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen	anafylaktiset reaktiot**
	Tuntematon	angioedeema, bronkospasmi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon	tuumorilyysioireyhtymä
<i>Hermosto</i>	Yleinen	huimaus
	Melko harvinainen	perifeerinen neuropatia
	Harvinainen	kouristuskohtaus***, näköhermon tulehdus, ohimenevä kortikaalinen sokeus, neurotoksisuudet (esim. uneliaisuus, väsymys)
<i>Sydän</i>	Yleinen	sydäninfarkti, rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	ohimenevä systolinen hypotensio liian nopean laskimonsisäisen annon jälkeen, hypertensio
	Melko	verenvuoto

	harvinainen	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Harvinainen	keuhkofibroosi, interstitiaalinen keuhkotulehdus
	Tuntematon	bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen	vatsakipu, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu, ruokahaluttomuus
	Yleinen	mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja esofagiitti), ripuli
	Harvinainen	nielemisvaikeudet, makuhäiriöt
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleinen	hepatotoksisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut alkalinen fosfataasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut bilirubiini
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Hyvin yleinen	alopesia, pigmentaatio
	Yleinen	ihottuma, urtikaria, kutina
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, radiation recall -dermatiitti
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Tuntematon	hedelmättömyys
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	voimattomuus, huonovointisuus
	Yleinen	ekstravasaatio****, flebiitti
	Harvinainen	kuume
<p>* Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu.</p> <p>** Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa potilaan kuolemaan.</p> <p>*** Kouristuskohtaus liittyy toisinaan allergisiin reaktioihin.</p> <p>**** Ekstravasaatioon liittyviä, markkinoille tulon jälkeen raportoituja komplikaatioita ovat olleet mm. paikallinen pehmytkudostoksisuus, turvotus, kipu, selluliitti ja nekroosi, myös ihon nekroosi.</p>		

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavissa kappaleissa esitetyt haittatapahtumien ilmaantuvuudet annettuna keskimääräisinä prosenttilukuina ovat peräisin tutkimuksista, joissa etoposidia annettiin ainoana lääkkeenä.

### **Hematologinen toksisuus**

Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota (ks. kohta 4.4) on raportoitu etoposidin annon jälkeen. Myelosuppressio on useimmiten annosta rajoittava toksisuus. Luuytimen toiminta palautuu yleensä täysin päivään 20 mennessä. Kumulatiivista toksisuutta ei ole raportoitu. Granulosyytti- ja verihiutale määrät ovat tavallisesti pienimmillään päivien 10–14 kohdalla etoposidin annon jälkeen, antoreitin ja hoito-ohjelman mukaan. Solumäärät laskevat pienimmilleen yleensä aikaisemmin laskimonsisäisessä kuin suun kautta annostelussa. Leukopeniaa ja vaikeaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup>) on havaittu 91 %:lla ja 17 %:lla etoposidia saaneista potilaista. Trombosytopeniaa ja vaikeaa trombosytopeniaa (alle 50 000 solua/mm<sup>3</sup>) on puolestaan raportoitu 23 %:lla ja 9 %:lla etoposidia saaneista potilaista. Kuumetta ja infektioita on myös raportoitu hyvin yleisesti etoposidilla hoidetuilla neutropeenisilla potilailla. Verenvuotoa on raportoitu.

### **Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus**

Pahoinvointi ja oksentelu ovat etoposidin pääasialliset ruoansulatuselimistöön kohdistuvat toksisuudet. Pahoinvointia ja oksentelua pystytään yleensä hallitsemaan antiemeettisillä lääkkeillä.



### ***Alopesia***

Korjaantuvaa hiustenlähtöä, joka joskus saattaa edetä täydelliseen kaljuuteen saakka, on todettu jopa 44 %:lla etoposidia saaneista potilaista.

### ***Hypotensio***

Etoposidihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu nopean laskimonsisäisen annon jälkeen ohimenevää hypotensiota. Tähän reaktioon ei ole liittynyt kardiotoxisuutta eikä EKG-muutoksia. Hypotensio vastaa yleensä etoposidi-infuusion keskeyttämiseen ja/tai muuhun tilanteeseen sopivaan tukihoidon. Kun etoposidi-infuusio aloitetaan uudestaan, on infuusio annettava aiempaa hitaammalla nopeudella. Viivästynyttä hypotensiota ei ole todettu.

### ***Hypertensio***

Hypertensiokohtauksia on raportoitu kliinisten etoposiditutkimusten yhteydessä. Jos etoposidihoitoa saavilla potilailla ilmenee kliinisesti merkitsevää hypertensiota, asianmukainen tukihoido on aloitettava.

### ***Yliherkkyys***

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu etoposidin laskimonsisäisen annon aikana tai heti sen jälkeen. Lääkepitoisuuden ja infuusionopeuden mahdollinen merkitys anafylaktisten reaktioiden synnylle on epäselvä. Verenpaine normalisoituu yleensä muutaman tunnin kuluessa infuusion lopettamisesta. Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä myös etoposidin aloitusannoksen yhteydessä.

Anafylaktisia reaktioita, joiden ilmenemismuotoja ovat vilunväreet, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus, hikoilu, kuume, kutina, hypertensio tai hypotensio, pyörtyminen, pahoinvointi ja oksentelu, on raportoitu esiintyvän 3 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista. Kasvojen punetumista raportoitiin 2 %:lla potilaista ja ihottumia 3 %:lla potilaista. Infuusion lopettaminen ja verenpainetta nostavien lääkkeiden, kortikosteroidien, antihistamiinien tai plasmalääjäsentajien asianmukainen anto on tavallisesti tehonnut näihin reaktioihin nopeasti.

Akutteja kuolemaan johtaneita bronkospasmitapauksia on raportoitu etoposidin käytön yhteydessä. Myös apneaa, johon liittyy hengityksen spontaani korjaantuminen infuusion lopettamisen jälkeen, on raportoitu.

### ***Aineenvaihduntaan liittyvät komplikaatiot***

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin ja muiden kemoterapia-aineiden yhteisannon jälkeen (ks. kohta 4.4).

### ***Pediatriiset potilaat***

Turvallisuusprofiili on odotettavasti samankaltainen pediatriisilla potilailla ja aikuisilla.

### **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 seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kokonaisannokset 2,4–3,5 g/m<sup>2</sup> annettuna laskimoon kolmen päivän aikana ovat aiheuttaneet vaikeaa mukosiittia ja myelotoksisuutta. Suositeltua suurempia laskimonsisäisiä etoposidiannoksia saaneilla potilailla on raportoitu metabolista asidoosia ja vakavaa maksatoksisuutta. Suun kautta otettavalla lääke muodolla on

odotettavasti samankaltaisia toksisuuksia. Spesifistä vastalääkettä ei ole olemassa. Hoidon on siksi oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa, ja potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti. Etoposidi ja sen metaboliitit eivät ole dialysoitavissa.

## 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 säikeiden kasvuun (assembly) 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 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

$C_{max}$ - ja AUC-arvoissa ilmenee huomattavaa yksilöiden sisäistä 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 terveillä tutkittavilla (ks. kohta 4.4). Etoposidin sitoutumaton fraktio korreloi merkitsevästi bilirubiinimäärän kanssa syöpäpotilailla.

#### Biotransformaatio

Laktonirenkaan avautuessa muodostuu hydroksihappometaboliittia [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 O-etylideeni-β-D-glukopyranosidi)], jota 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 katekolin.

#### Eliminaatio

Laskimonsisäisessä annossa etoposidin eliminaatiota kuvaa parhaiten kaksivaiheinen prosessi, jossa jakautumisen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika 4–11 tuntia. Kokonaispuhdistuma elimistöä on 33–48 ml/min tai 16–36 ml/min/m<sup>2</sup>; terminaalisen eliminaation puoliintumisajan tavoin kokonaispuhdistuma ei ole annosriippuvainen annosvälillä 100–600 mg/m<sup>2</sup>. <sup>14</sup>C-etoposidin (100–124 mg/m<sup>2</sup>) laskimoon annon jälkeen annoksen radioaktiivisuudesta on 120 tunnin jälkeen mitattu virtsasta keskimäärin 56 % (45 % annoksesta erittyi etoposidina) ja ulosteista 44 %.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaispuhdistuma elimistöstä ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika eivät ole annosriippuvaisia annosvälillä 100–600 mg/m<sup>2</sup>. Tällä samalla annosvälillä plasman pitoisuus–aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC) ja enimmäispitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) suurenevät lineaarisesti annoksen mukaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Etoposidia saavilla potilailla, joilla munuaistoiminta on heikentynyt, on ilmennyt kokonaispuhdistuman pienenemistä, AUC-arvon suurenemista ja vakaan tilan jakautumistilavuuden suurenemista (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

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

### Iäkkäät potilaat

Vaikka pieniä farmakokineettisten parametrien eroja on havaittu potilailla, joiden ikä on ≤ 65 vuotta ja > 65 vuotta, eroja ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

### Pediatriset potilaat

Lapsilla noin 55 % annoksesta erittyy virtsaan etoposidina 24 tunnissa. Etoposidin keskimääräinen munuaispuhdistuma on 7–10 ml/min/m<sup>2</sup> tai noin 35 % elimistön kokonaispuhdistumasta annosvälillä 80–600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposidi siis poistuu elimistöstä sekä munuaisteitse että muiden prosessien kautta eli metaboloitumalla ja erittymällä sappeen. Munuaissairauden vaikutusta lasten plasman etoposidipuhdistumaan ei tunneta. Lasten suurentuneet seerumin ALAT-arvot liittyvät lääkkeen pienentyneeseen kokonaispuhdistumaan. Sisplatiinin aikaisempi käyttö saattaa myös pienentää etoposidin kokonaispuhdistumaa.

Plasman albumiinipitoisuuden ja etoposidin munuaispuhdistuman välinen suhde on lapsilla todettu käänteiseksi.

### Sukupuoli

Vaikka sukupuolten välillä on havaittu pieniä farmakokineettisten parametrien eroja, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin muiden terapeuttisten aineiden vaikutuksia <sup>14</sup>C-etoposidin sitoutumiseen ihmisen seerumin proteiineihin *in vitro*, vain fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyylisalisyylihappo syrjäyttivät proteiineihin sitoutuneen etoposidin pitoisuuksina, jotka yleensä saavutetaan *in vivo* (ks. kohta 4.5).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### ***Pitkäaikaistoksisuus***

Rotilla ja hiirillä havaittiin anemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa ja koirilla puolestaan maksan ja munuaisten toiminnan lievää, korjaantuvaa heikkenemistä. Näiden löydösten annoskerroin (perustuen mg/m<sup>2</sup>-annoksille) pitoisuudella, jolla haittavaikutuksia ei havaita, oli prekliinisissä tutkimuksissa noin ≥ 0,05-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen annokseen. Aiemmissä prekliinisissä tutkimuksissa käytetyt eläinlajit ovat olleet ihmistä herkempiä sytotoksisille aineille. Rotilla ja hiirillä raportoitii kivesten surkastumista, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

### ***Mutageenisuus***

Etoposidi on mutageeninen nisäkässoluille.

### ***Lisääntymistoksisuus***

Eläintutkimuksissa etoposidiin yhdistettiin annokseen liittyvää alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta.

## ***Karsinogeenisuus***

Vaikutusmekanisminsa vuoksi etoposidia on pidettävä mahdollisena karsinogeeninä ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogoli 300

Polysorbaatti 80 (E433)

Bentsyylialkoholi (E1519)

Etanoli

Vedetön sitruunahappo (E330)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Akryylista tai ABS-polymeereista valmistettujen muovilaitteiden on raportoitu särkyvän, kun niitä on käytetty laimentamattoman etoposidin kanssa. Tätä vaikutusta ei ole raportoitu etoposidilla sen jälkeen, kun infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettu ohjeiden mukaan.

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

### **6.3 Kestoaika**

#### *Avaamaton injektiopullo*

2 vuotta.

#### *Laimentamisen jälkeen*

Laimennetun (0,2 mg/ml tai 0,4 mg/ml) liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 15–25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen laimennettu valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos näin ei tehdä, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa olla yli 12 tuntia 15–25 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä laimennettua valmistetta jääkaapissa (2–8 °C), sillä siitä voi aiheutua liuoksen saostumista. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on saostumisen merkkejä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas 5 ml:n, 10 ml:n, 30 ml:n ja 50 ml:n injektiopullo (puristelasia, tyyppi I), jossa on 20 mm:n bromobutyylikumisuljin ja 20 mm:n alumiininen repäisyseinä (injektiopullon koon mukaan vihreä, sininen, punainen tai keltainen).

**Pakkauskoot:** Etoposid Fresenius Kabi on saatavilla pakkauksissa, joissa on yksi 5 ml:n, 10 ml:n, 25 ml:n tai 50 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Etoposid Fresenius Kabi on laimennettava vasta juuri ennen käyttöä joko 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, niin että loppupitoisuudeksi saadaan 0,2–0,4 mg/ml. Tätä suuremmilla pitoisuuksilla etoposidi saattaa saostua. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on saostumisen merkkejä. Etoposidia EI SAA ANTAA NOPEANA INJEKTIONA LASKIMOON.

Jätteiden hävittämiseen ja turvallisuuteen liittyvissä asioissa on noudatettava antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä koskevia ohjeita. Kaikenlaista kosketukseen joutumista nesteiden kanssa on vältettävä. Valmisteluissa ja käyttökuntoon saattamisessa on käytettävä ehdottoman aseptista työskentelymenetelmää. Suojatomiin kuuluu käsineiden, kasvosuojuksen, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttö. Pystyvirtauslaminaarikaapin käyttämistä suositellaan.

Lääkettä annettaessa pitää käyttää käsineitä. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä sytotoksisia aineita. Tätä ainetta hävitettäessä on otettava huomioon sen sytotoksisuus.

Jos etoposidia joutuu kosketuksiin ihon, limakalvojen tai silmien kanssa, pese heti huolellisesti vedellä. Ihon puhdistukseen voidaan käyttää saippuaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB  
75174 Uppsala  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30279

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.8.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.03.2019