

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vepesid 50 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg etoposidia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 50 mg pehmeä kapseli sisältää:

- 0,93 mg natriumetyyliparahydroksibentsoattia (E215) ja
- 0,47 mg natriumpropyyli parahydroksibentsoattia (E217).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Läpikuultamaton, vaaleanpunainen

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Uusiutunut tai refraktaarinen kivessyöpä

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin kivessyövän hoitoon aikuisille.

Pienisolainen keuhkosityöpä

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille.

Hodgkinin tauti

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin Hodgkinin lymfooman hoitoon aikuisille.

Non-Hodgkinin lymfooma

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin non-Hodgkinin lymfooman hoitoon aikuisille.

Akuutti myeloinen leukemia

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa uusiutuneen tai refraktaarin akuutin myelooisen leukemian hoitoon aikuisille.

Munasarjasyöpä

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen solunsalpaajien kanssa epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon aikuisille.

Vepesid on tarkoitettu käytettäväksi platinaresistentin/refraktaarin, epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Vepesid-kapselit tulee antaa ja niiden käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Vepesid-annos perustuu suositeltuun suonensisäiseen annostukseen, huomioiden Vepesid-kapseleiden annosriippuvaisen biologisen hyötyosuuden. Suun kautta annettu 100 mg annos vastaa 75 mg suonensisäistä annosta; suun kautta annettu 400 mg annos vastaa 200 mg suonensisäistä annosta. Potilaan sisäinen altistumisen vaihtelu (*eli* syklien välinen vaihtelu) on suurempaa lääkettä annettaessa suun kautta kuin suonensisäisen annostuksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Monoterapia

Tavallinen, suun kautta annettu Vepesid-lääkkeen annos on 100–200 mg/m²/päivä päivinä 1–5 tai 200 mg/m²/päivä päivinä 1, 3 ja 5 kolmen tai neljän viikon välein. Yli 200 mg päivittäisannokset tulee jakaa ja lääke antaa kahdesti päivässä.

Yhdistelmähoito

Tavallinen, suun kautta annettu Vepesid-lääkkeen annos on 100–200 mg/m²/päivä päivinä 1–5 tai 200 mg/m²/päivä päivinä 1, 3 ja 5 kolmen tai neljän viikon välein yhdessä muiden hoidettavan sairauden hoitoon hyväksytyjen lääkkeiden kanssa.

Annosta tulee muuttaa huomioiden muiden yhdistelmähoidossa käytettyjen lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aikaisemman sädehoidon tai solunsalpaajien vaikutukset (ks. kohta 4.4), jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Ensimmäistä annosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm³ yli viiden päivän ajan. Lisäksi annosta tulee muuttaa toistuvien kuumeiden tai tulehdusten tapauksessa tai jos trombosyyttimäärä on alle 25 000 solua/mm³ ja tämä ei ole sairauden aiheuttamaa. Seuraavia annoksia tulee muuttaa luokan 3 tai 4 toksisuuden tapauksessa tai jos munuaisten kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Jos kreatiniinipuhdistuma on laskenut tasolle 15–50 ml/min, annoksen vähentämistä 25 %:lla suositellaan.

Vaihtoehtoinen annostusaikataulu

Vaihtoehtoinen annostusaikataulu Vepesid-kapseleille on 50 mg/m²/päivä 2–3 viikon ajan niin, että kuurit toistetaan yhden viikon lepojaksen jälkeen tai kun potilas on toipunut myelosuppressiosta.

Neutropenia ja trombosytopenia

Potilaiden ei tule aloittaa uutta hoitosykliä Vepesid-lääkkeellä, jos neutrofiilimäärä on alle 1 500 solua/mm³ tai jos verihitalemäärä on alle 100 000/mm³, ellei tämä johdu pahanlaatuisesta sairaudesta.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla tulee harkita seuraavaa aloitusannoksen muutosta mitatun kreatiniinipuhdistuman perusteella.

<u>Mitattu kreatiniinipuhdistuma</u>	<u>Etoposidiannos</u>
> 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 lisää. Munuaisten lievästä tai vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla myöhemmän annostuksen tulee perustua potilaan toleranssille ja lääkkeen kliiniseen 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

Kapselit tulee ottaa tyhjän vatsaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, natriumetyyliiparahydroksibentsoaatille (E215), natriumpropyyliiparahydroksibentsoaatille (E217) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keltakuumerokotteen tai muiden eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden käyttö immunosuppressoiduilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Imettäminen (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vepesid tulee antaa ja sen käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä. Kaikissa tilanteissa, joissa Vepesid-lääkkeen käyttöä harkitaan solunsalpaajahoidossa, 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. Vepesid-hoidon uudelleen aloittaminen tulee suorittaa varoen, ottaen riittävästi huomioon lääkkeen jatkuvan tarpeen ja seuraten tarkasti toksisuuden mahdollista uusiutumista.

Potilaan sisäinen vaihtelu

Etoposidin saatavilla olevat tehokkuustiedot eri käyttöaiheissa perustuvat pääosin tutkimuksiin, joissa etoposidia käytettiin suonensisäisesti. Potilaan sisäinen altistumisen vaihtelu (*eli* syklien välinen vaihtelu) on suurempaa lääkettä annettaessa suun kautta kuin suonensisäisen annostuksen jälkeen. Vaihtelun kerroin on noin 30 % suun kautta otettuna verrattuna 10 %:iin suonensisäisen annostuksen jälkeen (potilaiden välinen vaihtelu on yhtäläinen suun kautta otettuna tai suonensisäisesti annettuna *eli* 30–40 %). Suurempi potilaan sisäisen altistumisen vaihtelu voi johtaa annos-vaste-suhteen suurempaan vaihteluun *eli* suurempaan vaihteluun potilaan hoitoon liittyvän toksisuuden kokemisen herkkyydessä syklisiä toiseen, mikä voi mahdollisesti vaikuttaa hoidon kokonaistehokkuuteen joillakin

potilailla. Tästä syystä on erittäin tärkeää harkita tarkkaan suun kautta annetun hoidon etuja verrattuna altistumisen suuremman potilaan sisäisen vaihtelun haittoihin suun kautta annetun hoidon jälkeen. Suonensisäistä lääkemuotoa tulee käyttää kuratiivisessa tarkoituksessa annetussa hoidossa (ks. kohta 5.2).

Myelosuppressio

Tärkein Vepesid-lääkkeeseen liittyvä toksisuus on annosta rajoittava luuydinsuppressio. Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Vepesid-lääkkeellä 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 Vepesid-lääkkeen annosta: verihutalemäärä, hemoglobiini, valkosolujen määrä ja niiden erittelylaskenta. Jos ennen etoposidihoidon aloittamista on annettu sädehoitoa tai solunsalpaajahoidoa, tulee odottaa riittävän kauan ennen hoidon aloittamista, jotta luuydin ehtii palautua. Vepesid-lääkettä ei tule antaa potilaalle, joiden neutrofiilimäärä on alle 1 500 solua/mm³ tai jos verihutalemäärä on alle 100 000/mm³, ellei tämä johdu pahanlaatuisesta sairaudesta. Aloitusannosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm³ yli viiden päivän ajan tai jos siihen liittyy kuumetta tai tulehduksia, jos verihutalemäärä on alle 25 000 solua/mm³, 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 hoito Vepesid-lääkkeellä aloitetaan.

Sekundaarinen leukemia

Potilailla, joita on hoidettu etoposidia sisältävillä solunsalpaajahoidoilla, on esiintynyt akuuttia leukemiaa, jota voi esiintyä sekä yhdessä myelodysplastisen oireyhtymän kanssa että ilman. Sen enempää kumulatiivista riskiä kuin sekundaarisen leukemian syntyyn liittyviä, altistavia tekijöitä ei tunneta. Sekä etoposidin antoaikataulujen että kumulatiivisten annosten vaikutuksia on ehdotettu syyksi, mutta niitä ei ole määritelty selkeästi.

Joissakin sekundaarisen leukemian tapauksissa on havaittu poikkeavuus kromosomissa 11q23 potilailla, jotka ovat saaneet epipodofylloksiineja. Tämä poikkeavuus on havaittu myös potilailla, joille on kehittynyt sekundaarinen leukemia sen jälkeen, kun heitä on hoidettu solunsalpaajahoidoilla, jotka eivät sisällä epipodofylloksiineja, sekä potilailla, joille kehittyy leukemia ensisijaisena sairautena. Toinen epipodofylloksiineja saaneilla potilailla esiintyvään sekundaariseen leukemiaan liittyvä piirre on lyhyt latenssijakso, jossa keskimääräinen mediaaniaika leukemian kehittymiselle on noin 32 kuukautta.

Yliherkkyys

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

Matala seerumin albumiini

Matala seerumin albumiinitaso liittyy lisääntyneeseen etoposidialtistukseen. 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 < 15ml/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 kumuloitumisen riskin takia.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä käytetään yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Potilaita tulee seurata tarkasti tuumorilyysioireyhtymän varhaisten löydösten 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 ehkäisy menetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi 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).

Apuaineet

Vepesid sisältää natriumetyyliiparahydroksibentsoaattia ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoaattia

Vepesid-kapselit sisältävät natriumetyyliiparahydroksibentsoaattia ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.

Vepesid sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per pehmeä kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pediatriset potilaat

Vepesid-lääkkeen turvallisuutta ja tehoa pediatriassa potilailla ei ole tutkittu systemaattisesti.

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 kehosta tapahtuvan kokonaispuhdistuman aleneminen.

Samanaikaiseen fenytoiinihoitoon liittyy kohonnut etoposidipuhdistuma ja vähentynyt teho. Muihin entsyymejä indusoiviin antiepilepsiahoitoihin voi liittyä kohonnut Vepesid-lääkkeen puhdistuma ja vähentynyt teho.

In vitro plasmaproteiiniin sitoutuminen on tasoltaan 97 %. Fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyylisalisyylihappo voivat syrjäyttää etoposidin plasmaproteiiniin sitoutumisessa.

Etoposidin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Antiepileptisten lääkkeiden ja Vepesid-lääkkeen samanaikainen käyttö voi johtaa kouristuskohtausten hallinnan huonontumiseen lääkkeiden farmakokineettisten yhteisvaikutusten takia.

Varfariinin ja etoposidin yhteiskäyttö voi johtaa INR-tasojen nousuun. INR-tasojen tarkkaa seuranta suositellaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Muiden samankaltaisia myelosuppressiivisia 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). Perinnöllisyyslääketieteellistä konsultaatiota suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Etoposidi käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa tai tietoa on rajoitetusti. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti etoposidi voi aiheuttaa vahinkoa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Vepesid-lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi etoposidihoitoa. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta raskaudenestoa hoidon aikana ja enintään kuusi kuukautta sen jälkeen. Jos lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkeshoidon aikana, potilaille tulee kertoa sikiöön kohdistuvista mahdollisista vaaroista.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Koska etoposidi saattaa huonontaa miespuolisten potilaiden hedelmällisyyttä, sperman säilyttämistä myöhempää isyyttä varten voidaan harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkein Vepesid-lääkkeeseen liittyvä toksisuus on annosta rajoittava luuydinsuppressio. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Vepesid-lääkettä annettiin ainoana lääkeaineena joko suun kautta tai suonensisäisesti, tavallisimmat, minkä tahansa vakavuusasteen haittavaikutukset olivat leukopenia (60–91 %), trombosytopenia (22–41 %), pahoinvointi ja/tai oksentaminen (31–43 %) ja alopesia (8–66 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin Vepesid-lääkkeen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa. 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* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *harvinainen* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus (MedDRA-termit)
<i>Infektiot</i>	tuntematon	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, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	harvinainen	anafylaktiset reaktiot
	tuntematon	angioedeema, bronkospasmi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	tuntematon	tuumorilyysioireyhtymä
<i>Hermosto</i>	yleinen	pyörtyys
	melko harvinainen	perifeerinen neuropatia
	harvinainen	ohimenevä, aivokuoresta johtuva sokeus, neurotoksisuudet (esim. uneliaisuus ja väsymys), optikusneuriitti, kouristuskohtaukset***

<i>Sydän</i>	yleinen	arytmia, sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	yleinen	hypertensio
	tuntematon	verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	harvinainen	interstitiaalinen pneumoniitti, keuhkofibroosi
<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	maksatoksisuus
	tuntematon	alaniiniaminotransferaasin nousu, alkalisen fosfaatin nousu, aspartaattiaminotransferaasin nousu, bilirubiinin nousu
<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>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	hyvin yleinen	astenia, huonovointisuus
	harvinainen	pyreksia
* mukaan lukien opportunistiset infektiot, kuten <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume		
** Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota on raportoitu		
*** Kouristuskohtaukset liittyvät joskus allergisiin reaktioihin.		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

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

Hematologinen toksisuus

Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota (ks. kohta 4.4) on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Myelosuppressio rajoittaa useimmiten annosta. Luuytimen palautuminen on useimmiten täydellistä päivään 20 mennessä, ja kumulatiivista toksisuutta ei ole raportoitu. Granulosyyttien ja verihiutaleiden alhaisimmat arvot ilmenevät yleensä 10–14 päivän kohdella etoposidin antamisen jälkeen riippuen antotavasta ja hoitoaikataulusta. Alhaisimmat arvot esiintyvät yleensä aikaisemmin suonsisäisesti annetun lääkkeen yhteydessä kuin suun kautta otetun lääkkeen yhteydessä. Leukopeniaa ja vakavaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm³) havaittiin 60–91 %:ssa tapauksista ja vakavaa leukopeniaa 3–17

%:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Trombositopeniaa (alle 50 000 verihiutaletta/mm³) havaittiin 22–41 %:ssa tapauksista ja vakavaa trombositopeniaa 1–20 %:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Kuumetta ja infektioita raportoitiin myös hyvin yleisesti neutropeniasta kärsivillä potilailla, joita hoidettiin etoposidilla.

Ruuansulatuselimistön toksisuus

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

Alopesia

Palautuvaa alopesiaa, joka eteni joskus täyteen kaljuuntumiseen, havaittiin 66 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista.

Hypertensio

Etoposidia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin hypertensiojaksoja. Jos etoposidia saavilla potilailla havaitaan kliinisesti merkittävää hypertensiota, soveltuva hoito tulee aloittaa.

Yliherkkyys

Anafylaktisia reaktiota, joihin liittyviä, mahdollisesti kuolemaan johtavia oireita ovat vilunväreet, kuume, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio, voi tapahtua etoposidin aloitusannoksen jälkeen. Etoposidin käytön yhteydessä on raportoitu akuutteja, kuolemaan johtavia reaktioita, joihin liittyy bronkospasmi. Etoposidia käytettäessä voi myös esiintyä pyörtymistä, kasvojen turvotusta, kielen turvotusta ja kielen paisumista.

Metaboliset haittavaikutukset

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä käytetään yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.4).

Vepesid sisältää natriumetyyliiparahydroksibentsoaattia ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoaattia

Vepesid-kapselit sisältävät natriumetyyliiparahydroksibentsoaattia ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Pediatriset potilaat

Vepesid-lääkkeen turvallisuutta ja tehokkuutta pediatrisilla potilailla ei ole tutkittu systemaattisesti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

Suonensisäisesti kolmen päivän aikana annetut 2,4 g/m² – 3,5 g/m² kokonaisannokset ovat johtaneet vakavaan mukosiittiin ja myelotoksisuuteen. Metabolista asidoosia ja vakavaa maksan toksisuutta on raportoitu potilailla, jotka saavat suositeltua suurempia, suonensisäisiä etoposidiannoksia. Vastaavaa toksisuutta voidaan odottaa suun kautta tapahtuvan käytön yhteydessä. Erityistä vastalääkettä ei ole saatavilla. Hoidon tulee siksi olla oireiden mukaista ja tukevaa, ja potilaita tulee seurata tarkasti. Etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaatit, kasvialkaloidit ja muut luontaistuotteet, podofyllotoksiinijohdannaiset, ATC-koodi: L01CB01

Vaikutusmekanismi

Etoposidin tärkein vaikutus näyttää olevan nisäkkäiden solusyklin myöhäiseen S-vaiheeseen ja aikaiseen G₂-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 metafaasin keskeytymistä kananpoikasten fibroblasteissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suonensisäisen liuoksen tai suun kautta otetun kapselin antamisen jälkeen C_{max}- ja AUC-arvoissa näkyy merkittävää potilaiden välistä ja potilaan sisäistä vaihtelua. Suun kautta annettuna biologinen hyötyosuus vaihtelee, mutta on keskimäärin 76 % 100 mg:n suun kautta otetun annoksen yhteydessä ja 48 % 400 mg:n suun kautta otetun annoksen yhteydessä.

Jakautuminen

Jakautumisen keskimääräiset tilavuudet vakaassa tilassa ovat noin 18–29 litraa tai 7–17 l/m². Etoposidilla on huono pääsy CSF:ään. *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.

Biotransformaatio

Hydroksihappometaboliitti [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 0-etylideeni-β-D-glukopyranosidi)], 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. Maksan ensikierrosvaikutuksesta ei ole etoposidin yhteydessä näyttöä. Etoposidikapselien absoluuttisen, oraalisen biologisen hyötyosuuden ja ei-munuaispuhdistuman välillä ei ole korrelaatiota. Näyttää

mistään muista eroista etoposidimetabolian ja erittymisen välillä suun kautta otettavien kapselien annon jälkeen verrattuna suonensisäiseen liuokseen ei ole.

Eliminaatio

Suonensisäisen annon yhteydessä etoposidin jakautumista 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/m² välillä, ja kuten terminaalisen eliminaation puoliintumisaika, ne ovat annoksesta riippumattomia annosvälillä 100–600 mg/m². Kun ¹⁴C-etoposidia on annettu suonensisäisesti (100–124 mg/m²), keskimääräinen radioaktiivisuuden palautuminen virtsassa oli 56 % (45 % annoksesta eritettiin etoposidina) ja radioaktiivisuuden palautuminen ulosteessa oli 44 % annetusta annoksesta 120 tunnin kohdalla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaispuhdistuman arvot ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ovat annoksesta riippumattomia annosvälillä 100–600 mg/m². 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 ≤ 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/m² tai noin 35 % kehon kokonaispuhdistumasta annosalueella 80–600 mg/m². 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 ¹⁴C-etoposidin in vitro -sitoutumiseen

ihmisen seerumiproteiineihin, vain fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini 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 löydösten annoskerroin (perustuen mg/m²-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 kivesten pientymistä, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

Mutageenisuus

Etoposidi on nisäkäsoluille mutageenista.

Lisääntymistoksisuus

Eläintutkimuksissa etoposidi liittyy annosriippuvaan alkio- ja teratogeenisuuteen.

Karsinogeeninen potentiaali

Huomioiden etoposidin vaikutusmekanismi sitä tulee pitää mahdollisena ihmisen karsinogeeninä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Sitruunahappo, vedetön (E330)
Makrogoli 400 (E1521)
Glyseroli (85 %) (E422)
Vesi, puhdistettu

Kapselin kuori

Glyseroli (85 %) (E422)
Liivate (E441)
Natriumetyyliparahydroksibentsoaatti (E215)
Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E217)
Titaanioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 pehmeää kapselia.

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. Tämä käsittää asianmukaiset varusteet, kuten käsineiden käytön, ja käsien pesun saippualla ja vedellä tällaisten tuotteiden käsittelyn jälkeen. Jos etoposidi pääsee kosketuksiin ihon, limakalvojen tai silmien kanssa, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtelee limakalvot tai silmät vedellä.

Älä avaa läpipainopakkausta, jossa näkyy merkkejä kapselin vuotamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10950

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.5.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.01.2024

Produktresumé

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vepesid 50 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 50 mg etoposid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 50 mg kapsel, mjuk innehåller:

- 0,93 mg av natriumetylparahydroxybensoat (E215) och
- 0,47 mg av natriumpropylparahydroxybensoat (E217).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel
Ogenomskinlig rosa

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Recidiverande eller refraktär testikelcancer

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av recidiverande eller refraktär testikelcancer hos vuxna.

Småcellig lungcancer

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av småcellig lungcancer hos vuxna.

Hodgkins lymfom

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för andra linjens behandling av Hodgkins lymfom hos vuxna.

Non-Hodgkins lymfom

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av recidiverande eller refraktär non-Hodgkins lymfom hos vuxna.

Akut myeloisk leukemi

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av recidiverande eller refraktär akut myeloisk leukemi hos vuxna.

Ovarialcancer

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av icke-epitelial ovarialcancer hos vuxna.

Vepesid är indicerat för behandling av platinumresistent/refraktär epitelial ovarialcancer hos vuxna.

4.2. Dosering och administreringsätt

Vepesid kapslar ska endast administreras och monitoreras under överinseende av en kvalificerad läkare som har erfarenhet av att använda anti-neoplastiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

Dosering

Dosen med Vepesid kapslar är baserad på den rekommenderade intravenösa dosen inberäknat den dosberoende biotillgängligheten av Vepesid kapslar. En 100 mg peroral dos är jämförbar med en 75 mg intravenös dos; en 400 mg peroral dos är jämförbar med en 200 mg intravenös dos. Variabilitet av exponering hos en och samma patient (d.v.s. mellan cykler) är större vid peroral administrering än efter intravenös administrering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Monoterapi

Den vanliga dosen av Vepesid som administreras peroralt är 100 till 200 mg/m²/dag på dag 1 till 5 eller 200 mg/m²/dag på dag 1, 3 och 5 var tredje till var fjärde vecka. Dagliga doser högre än 200 mg ska ges uppdelat på två doseringstillfällen.

Kombinationsbehandling

Den vanliga dosen med Vepesid som administreras peroralt är 100 till 200 mg/m²/dag på dag 1 till 5 eller 200 mg/m²/dag på dag 1, 3 och 5 var tredje till var fjärde vecka i kombination med andra läkemedel som godkänts för användning för den sjukdom som ska behandlas.

Dosering ska justeras utifrån den myelosuppressiva effekten av andra läkemedel i kombinationen eller utifrån effekterna av tidigare strål- eller cytostatikabehandling (se avsnitt 4.4) som kan ha påverkat benmärgsreserven. Doserna efter den initiala dosen ska justeras om neutrofilantalet är lägre än 500 celler/mm³ under mer än 5 dagar. Dessutom ska dosen justeras i händelse av förekomst av feber, infektioner eller ett trombocytvärde lägre än 25 000 celler/mm³ som inte orsakas av sjukdomen. Efterföljande doser ska justeras i händelse av att grad 3 eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurkreatininclearance är lägre än 50 ml/min. För patienter med nedsatt kreatininclearance på 15 till 50 ml/min så rekommenderas en dosreduktion med 25 %.

Alternativt doseringsschema

Ett alternativt doseringsschema för Vepesid kapslar är 50 mg/m²/dag under 2 till 3 veckor, med upprepade behandlingsskurer efter en period med en veckas vila eller efter återhämtning från myelosuppression.

Neutropeni och trombocytopeni

Patienten ska inte påbörja en ny behandlingscykel med Vepesid om neutrofilvärdet är lägre än 1 500 celler/mm³ eller om trombocytvärdet är lägre än 100 000 celler/mm³, såvida detta inte är orsakat av en malign sjukdom.

Äldre

Inga doseringsjusteringar är nödvändiga för äldre patienter (ålder > 65 år), annat än på grund av njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Vepesid hos barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion ska följande modifiering av initialdosen övervägas, baserat på uppmätt kreatininclearance.

<u>Uppmätt kreatininclearance</u>	<u>Dos av etoposid</u>
>50 ml/min	100 % av dosen
15-50 ml/min	75 % av dosen

Hos patienter med en kreatininclearance lägre än 15 ml/min och som står på dialys så krävs troligtvis en ytterligare dosreduktion eftersom etoposidclearance är sänkt ytterligare hos dessa patienter. Efterföljande doser vid måttlig och svår nedsatt njurfunktion ska baseras på patientens tolerans och kliniska effekt (se avsnitt 4.4). Eftersom etoposid och dess metaboliter inte kan dialyseras så kan det administreras innan och efter hemodialys (se avsnitt 4.9).

Administreringssätt

Kapslarna ska intas på fastande mage.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, natriumetylparahydroxybensoat (E215), natriumpropylparahydroxybensoat (E217) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med gula febern-vaccin eller andra levande vacciner hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.5).

Amning (se avsnitt 4.6)

4.4. Varningar och försiktighet

Vepesid ska endast administreras och monitoreras under överinseende av en kvalificerad läkare som har erfarenhet av att använda anti-neoplastiska läkemedel. I alla fall där användning av Vepesid övervägs för cytostatikabehandling ska läkaren väga behovet och nyttan av läkemedlet mot risken för biverkningar. De flesta sådana biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. Vid svåra biverkningar, ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga korrigerande åtgärder vidtas baserat på läkarens kliniska bedömning. Återinsättande av behandling med Vepesid ska ske med försiktighet efter adekvat övervägande av det fortsatta behovet av läkemedlet och med skärpt uppmärksamhet för eventuellt recidiv av toxicitet.

Variabilitet hos en och samma patient

Tillgängliga effektdata för etoposid vid olika indikationer är i allmänhet grundat på studier där etoposid använts intravenöst. Variabilitet av exponering hos en och samma patient (*d.v.s.* mellan cykler) är större vid peroral administrering än efter intravenös administrering. Koefficienten av variation är ungefär 30 % efter peroral administrering jämfört med 10 % efter intravenös administrering (variabilitet hos en och samma patient är liknande efter intravenös eller peroral administrering, *d.v.s.* 30 till 40 %). Ökad variabilitet av exponering hos en och samma patient kan leda till större variabilitet i förhållandet dos-respons, *d.v.s.* leder till större variabilitet beträffande patienters känslighet för att uppleva behandlingsrelaterad toxicitet från cykel till cykel och potentiellt påverka generell behandlingseffekt hos vissa patienter. Av detta skäl är det avgörande att fördelarna med peroral administreringsväg noggrant vägs mot nackdelarna med större variabilitet hos en och samma patient med avseende på exponering efter peroral administrering. I de fall där avsikten är att bota ska intravenös läkemedelsform användas (se avsnitt 5.2).

Myelosuppression

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med Vepesid. Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposid. Patienter som behandlas med Vepesid måste övervakas noga och regelbundet för myelosuppression, både under och efter behandlingen. Följande hematologiska parametrar ska mätas vid behandlingsstart och inför varje efterföljande dos med Vepesid: trombocytantal, hemoglobinvärde, antal vita blodkroppar och differentialräkning. Om strålbehandling eller cytostatika givits före etoposidbehandlingen påbörjas ska tillräckligt långt uppehåll göras för att tillåta benmärgen att återhämta sig. Vepesid ska inte administreras om neutrofilvärdet är lägre än $1\,500$ celler/mm³ eller om trombocytvärdet är lägre än $100\,000$ celler/mm³, såvida detta inte är orsakat av en malign sjukdom. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 cells/mm³ under mer än 5 dagar eller är förknippat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än $25\,000$ celler/mm³, om någon annan grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurclearance är lägre än 50 ml/min.

Allvarlig myelosuppression som orsakar infektion eller blödning kan inträffa. Bakteriella infektioner ska hållas under kontroll innan behandling med Vepesid.

Sekundär leukemi

Förekomst av akut leukemi, som kan uppstå med eller utan närvaro av myeloplastiskt syndrom, har beskrivits hos patienter som behandlades med etoposid innehållande kemoterapeutiska regimer. Varken den kumulativa risken eller de predisponerande faktorerna relaterade till utvecklingen av sekundär leukemi är kända. Betydelsen av både administreringsscheman och kumulativa doser med etoposid har föreslagits, men har inte klart kunnat fastställas.

En kromosomavvikelse på 11q23 har observerats vid vissa fall av sekundär leukemi hos patienter som har fått epipodofylltoxiner. Denna avvikelse har också setts hos patienter som har utvecklat sekundär leukemi efter behandling med cytostatikaregimer som inte innehåller epipodofylltoxiner och vid de novo leukemi. En annan egenskap, som har satts i samband med sekundär leukemi hos patienter som har behandlats med epipodofylltoxiner, verkar vara en kort latenstid, med en genomsnittlig mediantid för utveckling av leukemi på cirka 32 månader.

Överkänslighet

Läkare bör vara medvetna om den möjliga risken för anafylaktisk reaktion vid behandling med Vepesid. Den visar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Vepesid ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av pressor-medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymexpanderande medel enligt läkarens bedömning.

Lågt serumalbumin

Låga serumalbuminvärden är förknippade med ökad exponering för etoposid. Därför kan patienter med låga serumalbuminvärden ha en ökad risk för toxicitet förknippad med etoposid.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med måttlig (kreatininclearance = 15 till 50 ml/min) eller svår (kreatininclearance <15 ml/min) nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys ska etoposid administreras i minskad dos (se avsnitt 4.2). Hematologiska parametrar ska mätas och dosjusteringar i efterföljande cykler övervägas baserat på hematologisk toxicitet och klinisk effekt för patienter med måttlig och svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas regelbundet med avseende på leverfunktionen på grund av risken för ackumulering.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (i vissa fall fatalt) har rapporterats efter behandling med etoposid tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel. Noggrann övervakning av patienter krävs för att upptäcka tidiga tecken på tumörlyssyndrom, i synnerhet hos patienter med riskfaktorer som utbredda, behandlingskänsliga tumörer och njursvikt. Lämpliga förebyggande åtgärder ska också övervägas hos patienter som löper risk för denna behandlingskomplikation.

Mutagen potential

På grund av etoposids mutagena potential krävs en effektiv preventivmetod för både män och kvinnor under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling. Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling. Eftersom etoposid kan minska fertiliteten hos män bör konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Vepesid innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat

Vepesid kapslar innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat vilka kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Vepesid innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per mjuk kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrisk population

Säkerhet och effektivitet med Vepesid hos pediatrika patienter har inte studerats systematiskt.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på etoposids farmakokinetik

Högdosbehandling med ciklosporin, som ger plasmakoncentrationer över 2 000 ng/ml, administrerad tillsammans med peroralt etoposid har givit upphov till en ökning av etoposidexponeringen (AUC) med 80 % och en 38 % minskning av total kroppsclearance av etoposid, jämfört med etoposid givet som enda läkemedel.

Samtidig cisplatinbehandling är förknippad med minskad total kroppsclearance av etoposid.

Samtidig behandling med fenytoin är förknippat med ökad etoposidclearance och minskad effekt och andra enzyminducerande antiepileptika kan förknippas med ökad clearance och minskad effekt av Vepesid.

Plasmaproteinbindning *in vitro* är 97 %. Fenylobutason, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra kan tränga undan etoposid från plasmaproteinbindning.

Effekter av etoposid på andra läkemedels farmakokinetik

Samtidig behandling med antiepileptika och Vepesid kan leda till minskad krampanfallskontroll på grund av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedlen.

Samtidig behandling med warfarin och etoposid kan resultera i förhöjda PK(INR)-värden. Noggrann övervakning av PK(INR)-värden rekommenderas.

Farmakodynamiska interaktioner

Det föreligger en ökad risk för dödlig systemisk vaccinsjukdom vid användning av gula febern-vaccin. Levande vacciner är kontraindicerade hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.3).

Tidigare eller samtidig behandling med läkemedel med liknande myelosuppressiv effekt som etoposid kan förväntas ha additiv eller synergistisk effekt (se avsnitt 4.4).

Korsresistens mellan antracykliner och etoposid har rapporterats i prekliniska experiment.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda lämpliga preventivmedelsmetoder för att undvika graviditet under etoposidbehandling. Etoposid har visat sig vara teratogent hos möss och råttor (se avsnitt 5.3). På grund av etoposids mutagena potential krävs ett effektivt preventivmedel för både män och kvinnor under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängder data från användning av etoposid för gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). I allmänhet kan etoposid orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. Vepesid ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med etoposid. Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika bli gravida. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter

behandling. Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Etoposid utsöndras i mänsklig bröstmjölk. Det finns en möjlig risk för allvarliga biverkningar av Vepesid på ammande spädbarn. Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandlingen med Vepesid ska avbrytas baserat på nyttan med amning för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Eftersom etoposid kan försämra manlig fertilitet så kan konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats. Etoposid kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner som exempelvis utmattning, sömnhet, illamående, kräkningar, kortikal blindhet samt överkänslighetsreaktioner med blodtrycksfall. Patienter som upplever sådana biverkningar ska rekommenderas att undvika att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med Vepesid. I kliniska studier där Vepesid administrerades som ensamt läkemedel, antingen peroralt eller via injektion, var de vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader leukopeni (60 till 91 %), trombocytopeni (22 till 41 %), illamående och/eller kräkningar (31 till 43 %) och alopeci (8 till 66 %).

Tabell över sammanfattning av biverkningar

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med Vepesid samt efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Dessa biverkningar listas efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande kategorier: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<i>Infektioner och infestationer</i>	ingen känd frekvens	infektion*
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	vanliga	akut leukemi
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	mycket vanliga	anemi, leukopeni, myelosuppression**, neutropeni, trombocytopeni

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<i>Immunsystemet</i>	sällsynta	anafylaktiska reaktioner
	ingen känd frekvens	angioödem, bronkospasm
<i>Metabolism och nutrition</i>	ingen känd frekvens	tumörlyssyndrom
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	vanliga	yrsel
	mindre vanliga	perifer neuropati
	sällsynta	övergående kortikal blindhet, neurotoxicitet (t.ex. somnolens, utmattning), optikusneurit, krampanfall***
<i>Hjärtat</i>	vanliga	arytmier, hjärtinfarkt
<i>Blodkärl</i>	vanliga	hypertoni
	ingen känd frekvens	blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	sällsynta	interstitiell pneumoni, lungfibros
<i>Magtarmkanalen</i>	mycket vanliga	buksmärta, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	vanliga	diarré, mukositt (innefattande stomatit och esofagit)
	sällsynta	smakförändringar, dysfagi
<i>Lever och gallvägar</i>	mycket vanliga	levertoxicitet
	ingen känd frekvens	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mycket vanliga	alopeci, pigmentering
	vanliga	klåda, utslag, urtikaria
	sällsynta	dermatit efter tidigare strålning (radiation recall dermatit), Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	ingen känd frekvens	infertilitet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<i>vid administreringsstället</i>	sällsynta	feber
*inklusive opportunistiska infektioner såsom <i>pneumocystis jiroveci</i> -pneumoni **Fatal myelosuppression har rapporterats ***Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner.		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna med en genomsnittlig procentsats utifrån studier där Vepesid använts ensamt som behandling.

Hematologisk toxicitet

Myelosuppression (se avsnitt 4.4) med fatal utgång har rapporterats efter administrering av etoposid. Myelosuppression är oftast en dosbegränsande biverkning. Benmärgen har oftast återhämtat sig fullständigt efter 20 dagar och ingen kumulativ toxicitet har rapporterats. De lägsta värdena med granulocyter och trombocyter tenderar att uppträda omkring 10 till 14 dagar efter administreringen av etoposid beroende på administreringsväg och behandlingsschema. Lägsta värden har en tendens att uppträda tidigare vid intravenös administration jämfört med vid peroral administrering. Leukopeni och svår leukopeni (mindre än 1 000 celler/mm³) observerades hos 60 till 91 % respektive 3 till 17 % för etoposid. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm³) observerades hos 22 till 41 % respektive 1 till 20 % för etoposid. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposid.

Gastrointestinal toxicitet

Illamående och kräkningar är de huvudsakliga gastrointestinala toxiciteterna med etoposid. Illamående och kräkningar kan i regel lindras med antiemetika.

Alopeci

Reversibel alopeci, ibland utvecklat till fullständig skallighet, har observerats hos upp till 66 % av patienterna som behandlades med etoposid.

Hypertoni

I kliniska prövningar med etoposid har episoder med hypertoni rapporterats. Om kliniskt signifikant hypertoni uppträder hos patienter som får etoposid ska lämplig stödjande behandling initieras.

Överkänslighet

Anafylaktiska som uppträder som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotension som kan vara fatal kan uppstå i samband med den initiala dosen med etoposid. Akuta fatala reaktioner förknippade med bronkospasm har rapporterats med etoposid. Synkopé, ansiktsödem, svullnad i ansikte, tungödem och svullen tunga kan också förekomma med etoposid.

Metaboliska komplikationer

Tumörlyssyndrom (i vissa fall fatalt) har rapporterats efter behandling med etoposid tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

Vepesid innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat

Vepesid kapslar innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat vilka kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Pediatrisk population

Säkerhet och effektivitet med Vepesid hos pediatrika patienter har inte studerats systematiskt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Totaldoser på 2,4 g/m² till 3,5 g/m² givna intravenöst under loppet av tre dagar resulterade i svår mukositet och myelotoxicitet. Metabolisk acidosis och fall av allvarlig levertoxicitet har rapporterats hos patienter som erhållit högre intravenösa doser av etoposid än de som rekommenderats. Liknande toxiciteter kan förväntas för peroral läkemedelsform. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen ska därför vara symptomatisk och stödjande och patienterna bör övervakas noga. Etoposid och dess metaboliter kan inte dialyseras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, växtalkaloider och andra naturprodukter, podofyllotoxinderivater, ATC-kod: L01CB01

Verkningsmekanism

Huvudeffekten av etoposid verkar vara på sen S- och tidig G₂-del av cellcykeln i mammaliska celler. Två dosberoende responser ses: Vid höga koncentrationer (10 mikrog/ml eller mer) lyseras celler som går in i mitosen; vid låga koncentrationer (0,3 till 10 mikrob/ml), hämmas celler från att gå in i profas. Uppbyggnad av mikrotubuli påverkas inte. Den dominerande makromolekylära effekten av etoposid verkar vara brytning av dubbelsträngen genom en interaktion med DNA-topoisomeras II eller genom bildande av fria radikaler. Etoposid har visat sig orsaka stopp av metafasen av fibroblaster hos kycklingar.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter antingen intravenös infusion eller administrering av perorala kapslar, visar värden på C_{max} och AUC markant variabilitet hos en och samma person samt mellan individer. Peroral biotillgänglighet varierar men är i genomsnitt 76 % vid 100 mg peroral dos och 48 % vid 400 mg peroral dos.

Distribution

Medeldistributionsvolymerna vid jämviktskoncentration (steady-state) är inom intervallet 18 till 29 liter eller 7 till 17 l/m². Etoposid visar låg övergång till CSV. Etoposid är höggradigt bundet (97 %) till mänskliga plasmaproteiner *in vitro*.

Bindningsförhållandet för etoposid står i direkt relation till serumalbumin hos cancerpatienter och friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4). Obundna fraktioner av etoposid står signifikant i relation till bilirubin hos cancerpatienter.

Metabolism

Hydroxysyrametaboliten [4' dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden-β-D-glukopyranosid)], bildat av öppningen i laktoringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i mänsklig plasma, antagningsvis som en transisomer. Glukuronid och/eller sulfatkonjugat av etoposid utsöndras också i mänsklig urin. Dessutom förekommer O-demetylering av dimetoxifenolringen via CYP450 3A4-isoenzymets väg för att producera motsvarande katekol. Det finns inga bevis på hepatisk förstapasserings-effekt för etoposid. Inga samband finns mellan absolut peroral biotillgänglighet av etoposidkapslar och icke-njurseclearance. Inga bevis föreligger för några andra skillnader i etoposidmetabolism och utsöndring efter administration av perorala kapslar jämfört med intravenös infusion.

Eliminering

Vid intravenös administrering, beskrivs dispositionen av etoposid bäst som en bifasisk process med en distribueringshalveringstid på ungefär 1,5 timmar och terminal eliminationshalveringstid varierande mellan 4 till 11 timmar. Totala kroppsclearancevärden varierar mellan 33 till 48 ml/min eller 16 till 36 ml/min/m² och, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, är dosoberoende inom intervallet 100 till 600 mg/m². Efter intravenös administrering av ¹⁴C-etoposid (100 till 124 mg/m²), var medelåterhämtningen av radioaktivitet i urin 56 % (45 % av dosen utsöndrades som etoposid) och medelåterhämtningen av radioaktivitet i avföring var 44 % av den administrerade dosen vid 120 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Total kroppsclearance och slutlig elimineringshalveringstid är oberoende av dos inom intervallet 100 till 600 mg/m². Inom samma dosintervall ökar områden under plasmakoncentration gentemot tidskurvor (AUC) och maximal plasmakoncentrationsvärden (C_{max}) linjärt med dos.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med försämrad njurfunktion som får etoposid har uppvisat minskad total kroppsclearance, ökat AUC och en högre jämviktskoncentrationsvolym (steady-state volume) av distribution (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos vuxna cancerpatienter med nedsatt leverfunktion minskas inte total kroppsclearance av etoposid.

Äldre population

Trots att smärre skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan patienter ≤ 65 år och > 65 år har observerats så anses inte dessa som kliniskt signifikanta.

Pediatrik population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid på 24 timmar. Medelvärdet på njureclearance av etoposid är 7 till 10 ml/min/m² eller ungefär 35 % av total kroppsclearance över ett dosintervall på 80 till 600 mg/m². Etoposid är därför renat genom både njur- och icke-njurprocesser, d.v.s. metabolism och biliär utsöndring. Effekten av njursjukdom på etoposidclearance i plasma är inte känd hos barn. Hos barn är förhöjda ALAT-nivåer (SGPT) förknippade med minskad total kroppsclearance. Tidigare användning av cisplatin kan också leda till en minskning av total kroppsclearance av etoposid hos barn.

Ett inverterat förhållande mellan plasmaalbuminnivåer och njureclearance av etoposid observeras hos barn.

Kön

Trots att smärre skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan könen har observerats så anses dessa inte som kliniskt signifikanta.

Läkemedelsinteraktioner

I en studie av effekterna av andra läkemedel på bindning in vitro av ¹⁴C-etoposid till mänskliga serumproteiner, var det endast fenylobutason, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra som rubbade proteinbundet etoposid vid koncentrationer som i allmänhet uppnåddes in vivo (se avsnitt 4.5).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Anemi, leukopeni och trombocytopeni observerades hos råttor och möss, emedan hundar hade en lätt reversibel försämring av lever- och njurfunktioner. Dosmultipeln (baserad på mg/m²-doser) för dessa fynd vid nivån för icke observerad biverkning i prekliniska studier var \geq ungefär 0,05 gånger jämfört med högsta kliniska dos. Historiskt sett har prekliniska arter varit mer känsliga jämfört med människor mot cytotoxiska ämnen. Testikelatrofi, upphörd spermieproduktion och tillväxthämning rapporterades hos råttor och möss.

Mutagenicitet

Etoposid är mutagent i mammaliska celler.

Reproduktionstoxicitet

I djurstudier förknippades etoposid med dosrelaterad embryotoxicitet och teratogenicitet.

Carcinogen potential

På grund av dess verkningsmekanism ska etoposid betraktas som en möjlig carcinogen för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Vattenfri citronsyra (E330)
Makrogol 400 (E1521)
Glycerol (85 %) (E422)
Renat vatten

Kapselns hölje

Glycerol (85 %) (E422)
Gelatin (E441)
Natriumetylparahydroxybensoat (E215)
Natriumpropylparahydroxybensoat (E217)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

20 mjuka kapslar.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Gällande föreskrifter för korrekt hantering och avfallshantering av cytostatika bör följas.

Försiktighet måste iakttas vid all hantering av cytostatika. Vidtag alltid åtgärder för att förhindra exponering. Detta omfattar ändamålsenlig utrustning, såsom användning av handskar, samt handtvätt med tvål och vatten efter hantering av sådana produkter. Om etoposid skulle komma i kontakt med hud, slemhinnor eller ögon, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten och skölj slemhinnan eller ögon med vatten.

Öppna inte någon blisterkarta där det finns tecken på kapselläckage.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10950

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.5.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 14.1.2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN