

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vepesid 50 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää: 50 mg etoposidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Opaali, vaaleanpunainen, pitkänomainen (50 mg kapseli noin 20x8 mm), pehmeä liivatekapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Keuhkokarsinoma: Pienisoluinen keuhkosityöpä tai okasolusyöpä. Alustavien tulosten mukaan etoposidilla voi olla tehoa myös muuta solutyyppejä olevaan keuhkokarsinomaan.

Akuutti leukemia: Nonlymfoblastinen leukemia, akuutti monosyyttileukemia, akuutti myelomonosyyttileukemia, akuutti myeloinen leukemia.

Malignit lymfooma: Hodgkinin tauti, retikkelisolusarkooma, lymfosarkooma.

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

4.2. Annostus ja antotapa

100-200 mg/m² päivässä viiden päivän ajan (päivät 1-5), tai 200 mg/m² päivässä kolmen päivän ajan (1, 3 ja 5) 3-4 viikon välein yhdistelmähoitona muiden sytostaattien kanssa. Annostusta on muutettava ottaen huomioon muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset.

Tavallisesti vaaditaan kolme tai neljä hoitokuuria ennen kuin etoposidihoidon tehoa voidaan arvioida. Lääkeannosta ja hoitokuurien lukumäärää voidaan lisätä tai vähentää luuytimen toiminnan tai hoitovasteen mukaan.

Kapselit otetaan tyhjään mahaan.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys etoposidille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suositus: Syöpätauteihin perehtyneiden erikoislääkäreiden määräyksellä.

Leukosyytit on määritettävä ennen jokaista lääkekuuria. Hoidon aloittaminen edellyttää, että leukosyyttien määrä on normaali tai nousemassa. Mikäli leukosyyttien määrä on alle $2 \times 10^9/l$ etoposidihoidon aikana, hoito on keskeytettävä kunnes leukosyyttien määrä on normaali, mikä tavallisesti tapahtuu 10 päivässä. Säännöllinen verenkuvan seuranta mukaanlukien trombosyyttilaskenta on välttämätön. Jos trombosyyttiarvo on $<50 \times 10^9/l$ tai neutrofiiliarvo $<0,5 \times 10^9/l$, on hoito keskeytettävä, kunnes veriarterit ovat toipuneet riittävästi. Mikäli potilas on saanut sädehoitoa tai muuta systostaattia ennen etoposidia, on muista hoidoista kuluneen ajan oltava riittävän pitkä luuytimen toipumiseen.

Anafylaktisessa reaktiossa, joissa on oireina vilunväreet, kuume, takykardia, bronkospasmi, dyspnea ja hypotensio, on etoposidin anto keskeytettävä ja aloitettava oireenmukainen hoito tarvittaessa. Pahoinvointi ja oksentelu ovat yleensä hoidettavissa antiemeeteillä. Bakteri-infektiot tulee olla hallinnassa ennen etoposidihoidoa. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Sekundaari leukemiaa on raportoitu harvoin potilailla, joita on hoidettu etoposidilla yhdessä muiden antineoplastisten aineiden kanssa.

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.6. Raskaus ja imetys

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisiä muutoksia. Vepesidiä ei tule antaa raskauden aikana ennen kuin äidille mahdollisesti koitua hyöty on punnittu suhteessa sikiölle koituvaan vaaraan.

Ei tiedetä, erittykö etoposidi äidinmaitoon. Imettäminen on kontraindikoitu valmisteen käytön aikana.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Tavalliset ($>1/100$) *Hematologiset:* Annoksesta riippuvainen leukopenia ja/tai trombosytopenia
Iho: Palautuvaa alopesiaa
Ruoansulatuskanava: Pahoinvointi ja oksentelu

Harvinaiset *Ruoansulatuskanava:* Ripuli, vatsakipu, mukosiitti, stomatiitti ja anoreksia.

Erittäin harvinaiset ($<1/1000$) *Yleiset:* Kutina ja ihottuma. Väsymys ja pyörtyminen.
Anafylaktistyyppiset reaktiot. Hypertensio.
Punoitus. Apnea.
Maksa: Ensyymien nousu.
Neurologiset: Parestesiat. Tilapäinen kortikaalinen sokeus.
Ruoansulatuskanava: Ummetus. Dysfagia.

4.9 Yliannostus

Kokonaisannokset $2,4 - 3,5 \text{ g/m}^2$ annettuna laskimoon kolmen päivän aikana ovat aiheuttaneet vaikeaa mukosiittia ja myelotoksisuutta. Metabolista asidoosia ja vakavaa hepaattista toksisuutta on raportoitu

potilailla, jotka ovat saaneet suositeltuja annoksia suurempia annoksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: L01C B01

Etoposidi on podofyllotoksiinin puolisynteettinen johdos. Etoposidin päävaikutus näyttää olevan DNA:n kaksoisrihmakatkosten aiheuttaminen reaktiossa DNA-topoisomeraasi II:n kanssa, tai vapaiden radikaalien muodostumisen tuloksena.

5.2. Farmakokinetiikka

Suun kautta otettavan kapselin keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 50 % (25-75 %). 100 mg:n oraalinen annos on verrattavissa 75 mg:n laskimon sisäiseen annokseen ja 400 mg:n oraalinen annos on verrattavissa 200 mg:n laskimon sisäiseen annokseen.

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen plasmapitoisuus laskee kaksivaiheisena prosessina, jossa terminaalinen puoliintumisaika on 4-11 tuntia. Kokonaispuhdistuma on 16-36 ml/min/m² ja kuten puoliintumisaika, se on annoksesta riippumaton alueella 100-600 mg/m². Etoposidi ei kumuloidu plasmaan annettaessa 100 mg/m² päivässä 4-6 päivän ajan.

Etoposidin eliminaatio on sekä renaalista että ei-renaalista. Annettaessa ³H-etoposidia (70-290 mg/m²) laskimonsisäisesti keskimääräinen radioaktiivisuus virtsassa oli 42-67 % ja ulosteessa 0-16 % annoksesta. 8-35 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana etoposidina 24 tunnin aikana. Etoposidin ei-renaalinen eliminaatio tapahtuu pääasiassa metaboloitumalla. Korkeintaan 6 % annoksesta erittyy sappeen. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 7-17 l/m².

Etoposidi pääsee likvoriin huonosti. *In vitro*, etoposidi sitoutuu suuressa määrin ihmisen plasmanproteiineihin (97 %).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisyystutkimuksia etoposodilla ei ole tehty. Vaikutusmekanismin perusteella mahdolliset genotoksiset ja karsinogeeniset vaikutukset ihmiseen tulee ottaa huomioon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Vedetön sitruunahappo
Glyseroli 85%
Puhdistettu vesi
Makrogoli 400
Liivate
Natriumetyyli-parahydroksibentsoaatti (E215)
Natriumpropyylihydroksibentsoaatti (E217)
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus (PVC/Aclar ja alumiinifolio)
20 kapselia

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Solunsalpaajien ja sytostaattien käsittely- ja hävittämisohjeita on noudatettava.

Solunsalpaajien käsittelyssä on aina noudatettava varovaisuutta. Altistuminen on pyrittävä estämään asianmukaisin toimenpitein. Näihin kuuluvat asianmukaiset suojarusteet, kuten suojakäsineiden käyttö, sekä käsien peseminen saippualla ja vedellä tällaisten valmisteiden käsittelyn jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb AB
Box 15200
SE-167 15 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10950

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.5.1993/14.01.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.7.2009