

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

Vepesid, 100 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 100 mg etoposiidi.

INN. *Etoposidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapslid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Väikeserakuline kopsuvähk, munandivähk, äge müeloidne leukeemia, Hodgkini ja mitte-Hodgkini lümfoomid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vepesid'i suukaudsel manustamisel on tavaline annus 100...200 mg/m²/ööpäevas esimesel 5 päeval või 200 mg/m²/ööpäevas 1, 3 ja 5 päeval 3...4 nädalaste vahedega kombineerituna teiste antud haiguse raviks sobivate ravimitega.

Biosaadavus suukaudsel manustamisel on erinevatel patsientidel erinev, millega tuleb selle ravimi määramisel arvestada. Varieeruva biosaadavuse tõttu erinevatel patsientidel või ka samal patsiendil eri aegadel võib osutada vajalikuks annuse kohandamine soovitud ravitoime saavutamiseks.

Annuse kohandamisel tuleb arvestada ka teiste ravimite luuüdi supresseeriva toime või eelneva kiiritusravi või kemoteraapia luuüdi pärssiva toimega.

Ööpäevased annused, mis ületavad 200 mg tuleb jagada manustamiseks kaks korda päevas.

Kapsleid tuleb võtta tühja kõhuga.

Annuse kohandamine

Etoposiidi annuse kohandamisel tuleb arvesse võtta teiste ravimkombinatsioonide müelosupressiivset toimet, samuti toimet enne kiiritusravi või kemoteraapiat, mis võib kahjustada luuüdi reservi.

Etoposiidi uut ravitsükli ei tohi alustada, kui neutrofiilide arv on alla 1,5x10⁹/l või trombotsüütide arv on alla 100x10⁹/l ning kui see pole põhjustatud pahaloomulisest haigusest.

Esimesele annusele järgnevat annuseid tuleb kohandada, kui neutrofiilide arv on rohkem kui 5 päeva jooksul alla 0,5x10⁹/l ning sellega kaasneb palavik või infektsioon, kui trombotsüütide arv on alla 25x10⁹/l, kui tekib 3. või 4. astme toksilisus või kui renaalne kliirens on alla 50 ml/min.

Kasutamine lastel.

Ohutust ja efektiivsust laste ravimisel ei ole kindlaks tehtud.

Neerupuudulikkus.

Neerukahjustusega patsientidel peab etoposiidi annust vähendama vastavalt kreatiniini kliirensile.

Kreatiniini kliirens	Etoposiidi annus (% soovitatud annusest)
> 50 ml/min	100% soovitatud annusest
15...50 ml/min	75% soovitatud annusest

Annustamine peab toimuma vastavalt talutavusele ja kliinilisele toimele. Patsientide kohta kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min puuduvad andmed, kuid neil patsientidel võib osutada vajalikuks annuse veel suurem vähendamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Kollapalaviku vaktsiini või mistahes teise elusvaktsiini kasutamine immunosupressiooniga patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused.

Vepesid'i võib määrata ainult kemoterapias kogenud arst.

Ravim võib tugevasti pärssida luuüdi funktsiooni, mille tagajärjeks võib olla infektsioon või verejooks.

Ravi ajal ja järel peab Vepesid'iga ravitavaid patsiente jälgima luuüdi supressiooni suhtes.

Annustamist piirav luuüdi supressioon on Vepesid'i kõige märkimisväärsem kõrvaltoime. Seetõttu peab enne ravi alustamist ja enne iga järgmise annuse manustamist tegema järgmised analüüsid: trombotsüüdid, hemoglobiin, leukotsüüdid ja valgeverre valem. Trombotsüütide arvu langus alla $50 \times 10^9/l$ või neutrofiilide absoluutarvu langus alla $0,5 \times 10^9/l$ on näidustuseks ravi katkestamiseks kuni verenäitajate piisava taastumiseni.

Arstid peaksid arvestama ka anafülaktilise reaktsiooni võimalusega, mis avaldub külmavärinate, palaviku, tahhükardia, bronhospasmi, hingelduse ja hüpotensioonina. Selle ravi on sümptomaatiline. Vepesid'i manustamine tuleb koheselt lõpetada ning seejärel manustada vasopressoreid, glükokortikosteroide, antihistamiinikume ja lahuseid veremahu suurendamiseks.

Tuumori lüüsi sündroomi (mõnikord surmaga lõppenud) on täheldatud etoposiidi kasutamisel koos teiste kemoterapeutiliste ravimitega. Avastamiseks varakult märke tuumori lüüsi sündroomist on vajalik patsiendi jälgimine, eriti riskifaktorite esinemisel nagu ulatusliku ravi suhtes tundliku tuumori ning neerupuudulikkuse korral. Komplikatsiooniriskiga patsiendi puhul tuleb rakendada ennetavaid meetmeid.

Madala seerumi albumiiniga patsientidel võib olla suurem risk etoposiidiga seotud toksilisuse suhtes.

Arst peab võrdlevalt hindama ravimist oodatavat kasu selle võimalike kõrvaltoimetega. Enamik kõrvaltoimetest on varajase avastamise korral pöörduvad. Tõsiste kõrvaltoimete esinemisel tuleb annust vähendada või ravi lõpetada. Ravi taasalustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Kantserogeensus

Vepesid'i kantserogeensusust laboriloomadel ei ole uuritud. Toimemehhanismi arvestades ei saa välistada võimalikku kantserogeenset toimet inimesele. Kirjeldatud on üksikuid ägeda leukeemia juhtusid (nii preleukeemilise faasiga kui ka ilma) patsientidel, kes said Vepesid'i koos teiste kasvavajavastaste ravimitega.

Etoposiid on potentsiaalselt mutageenne (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Etoposiidi manustamine koos tsüklosporiini suurte annustega (kontsentratsioon üle 2000 ng/ml) viib etoposiidi ekspositsiooni (AUC) 80% tõusule. Üldkliirens alanes 38% võrra võrreldes ainult etoposiidi kasutamisega.

Samaaegne ravi tsisplatiiniga võib põhjustada etoposiidi üldkliirensi vähenemise.

Samaaegsel ravil fenütoiiniga suureneb etoposiidi kliirens ja väheneb efektiivsus.

Samaaegsel ravil varfariiniga võib suurened INR väärtus, soovitatav on selle hoolikas jälgimine.

Kollapalaviku vaktsiini kasutamisel on suurenenud risk letaalse süsteemse vaktsiinahaiguse tekkeks.

Immunosupressiooniga patsientidel on elusvaktsiinide kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Varasem või samaaegne etoposiidile sarnase toimega müelosupressandi kasutamine võib avaldada täiendavat või sünergilist toimet (vt. lõik 4.4).

Seotus plasmavalkudega *in vitro* on 97%. Fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaad ja atsetüülsalitsüülhappe võivad tõrjuda etoposiidi plasmavalkudest välja.

Prekliinilistes uuringutes on teatatud antratsükliinide ja etoposiidi ristuvast resistentsusest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vepesid'i kasutamine raseduse ajal võib kahjustada loodet.

Vepesid on rottidel ja hiirtel osutunud teratogeenseks. Vastavaid kontrollitud uuringud rasedatel ei ole läbi viidud. Kui ravimit siiski kasutatakse raseduse ajal või patsient rasestub ravi ajal, tuleb patsienti informeerida loote kahjustuse võimalusest. Fertiilses eas naistele peab soovitama hoiduda rasestumisest.

Võttes arvesse etoposiidi mutageenset potentsiaali peavad nii mehed kui naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii ravi ajal kui ka 6 kuud pärast ravi lõppu. Geneetiline nõustamine on vajalik, kui patsient soovib pärast ravi lõppu saada lapsi. Kuna etoposiid võib vähendada meeste fertiilsust, tuleb hilisema isaduse eesmärgil kaaluda sperma säilitamist.

Imetamine.

Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima ja olemas on tõsiste kõrvaltoimete tekke võimalus imikul, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või ravimi kasutamine, arvestades ravimi tähtsust emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Kui patsiendil esinevad kõrvaltoimed nagu väsimus ja unisus, tuleb autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa MedDRA terminoloogia järgi vastavalt esinemissagedusele, mille kategooriad on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$).

Organsüsteemi klassid	Sagedus	MedDRA termin
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Äge leukeemia

Organsüsteemi klassid	Sagedus	MedDRA termin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Müelosupressioon*, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia
Südame häired	Sage	Müokardi infarkt, arütmia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaksialaadne reaktsioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Perifeerne neuropaatia
	Harv	Krambid**, nägemisnärvipõletik, transitoorne kortikaalne pimedus, kesknärvisüsteemi nähud (unetus ja väsimus)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Kopsufibroos, interstitsiaalne pneumoniit
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, anoreksia
	Sage	Mukosiit (kaasaarvatud stomatiit ja ösofagiit), kõhulahtisus
	Harv	Düsfaagia, düsgeusia
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Hepatotoksilisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia, pigmentatsioon
	Sage	Lööve, urtikaaria, sügelus
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, kiiritusjärgne dermatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia, haiglane olek

* Teatatud on letaalse lõppega müelosupressioonist

** Krampe on mõnel juhul seostatud allergiliste reaktsioonidega

Alljärgnevalt toodud kõrvaltoimete esinemissagedus protsentides pärineb uuringutest, kus Vepesid'i kasutati monoterapiana.

Hematoloogilised kõrvaltoimed.

Kõige sagedasemaks annustamist piiravaks kõrvaltoimeks on müelosupressioon, granulotsüütide madalpunkt on 7...14 päeval, trombotsüütide madalpunkt 9...16 päeval pärast ravimi manustamist.

Luuüdi taastub tavaliselt täielikult 20. päevaks, kumulatiivset toksilisust ei ole täheldatud.

Etoposiidi manustamise järgselt on esinenud letaalse lõppega müelosupressiooni.

Leukopeeniat on täheldatud 60...91% patsientidest, rasket leukopeeniat ($<1 \times 10^9/l$) 7...17% patsientidest, kes said Vepesid'i monoterapiana.

Trombotsütopeeniat täheldati 28...41% ja rasket trombotsütopeeniat ($<50 \times 10^9/l$) 4...20% sama grupi patsientidest. Ägedat leukeemiat koos preleukeemilise faasiga või ilma on täheldatud patsientidel, kes said Vepesid'i kombinatsioonis teiste kasvaja ravimitega (vt lõik 4.4). Palavikku ja infektsioone on etoposiidiga ravitud neutropeeniaga patsientidel kirjeldatud väga sageli.

Seedetrakti kõrvaltoimed.

Peamisteks seedetrakti kõrvaltoimeteks on iiveldus ja oksendamine, mida on täheldatud 31...43% intravenoosset Vepesid'i saavatest patsientidest. Iiveldus ja oksendamine on enamasti kupeeritavad antiemeetikumidega. Anoreksiat on esinenud 10...13% ja stomatiiti 1...6% intravenoosset Vepesid'i saavatest patsientidest. Esinenud on ka kergekujuline või raske limaskestapõletik ja ösofagiit.

Diarröad täheldati 1...13% patsientidest.

Alopeetsia.

Mööduvat alopeetsiat, mis mõnel juhul progresseerus täieliku kiilaspäisuseni, täheldati kuni 66% patsientidest.

Allergilised reaktsioonid

Anafülaksialaadseid reaktsioone nagu külmavärinad, palavik, tahhükardia, bronhospasm, düspnoe ja/või hüpotensioon on täheldatud 0,7...2% patsientidest Vepesid'i intravenoosse manustamise ajal või vahetult pärast seda. Sagedamini on kirjeldatud anafülaksialaadseid reaktsioone Vepesid'i infusiooni saavatel lastel. Suukaudsete kapslitega ravitud patsientidel on anafülaksialaadseid reaktsioone esinenud väga harva. Reaktsioon allub kohesele Vepesid'i manustamise lõpetamisele ning järgnevale vasopressorite, glükokortikosteroidide, antihistamiinikumide ja veremahtu tõstvate ainete manustamisele vastavalt olukorrale. Esinenud on ägeda bronhospasmiga kulgenud letaalse lõppega reaktsioone. Esinenud on ka hüpertensiooni ja/või õhetust-punetust. Vererõhk normaliseerub tavaliselt mõne tunni jooksul pärast infusiooni lõpetamist. Anafülaksia-laadseid reaktsioone võib esineda ka Vepesid'i esmakordsel manustamisel. Etoposiidi infusiooni saavatel patsientidel on esinenud apnoed.

Neuropaatia.

Vepesid'i kasutamine on põhjustanud perifeerset neuropaatiat 0,7% patsientidest. Vinkristiinsulfaadi samaaegne kasutamine võib seda soodustada.

Muud kõrvaltoimed.

Harva on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid: kesknärvisüsteemi nähud (unisus ja väsimus), maksa kahjustus, kõrvalmaitse suus, palavik, lööve, pigmentatsioon, sügelus, urtikaaria, kõhuvalu, kõhukinnisus, düsfaagia, transitoorne kortikaalne pimedus, interstitsiaalne pneumoonia / kopsufibroos, krambid (aeg-ajalt seoses allergiliste reaktsioonidega) ja nägemisnärvipõletik. Ühel juhul on kirjeldatud dermatiidi taasteket eelnevat kiiritusravi saanud haigel. Steven-Johnson'i sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (teatatud on ühest letaalse lõppega juhust).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kolme päeva kestel manustatud summaarne annus 2,4...3,5 g/m² on põhjustanud rasket limaskestapõletikku ja müelotoksilisust.

Etoposiidi soovitatud annustest suuremaid saanud patsientidel on kirjeldatud metaboolset atsidoosi ja mõnel juhul rasket maksakahjustust.

Spetsiifilisi antidoote ei ole. Seetõttu peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ja immuunmoduleerivad ained/ taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained / podofüllotoksiini derivaadid. ATC-kood: L01CB01

Vepesid (etoposiid, tuntud ka VP-16-213 või VP-16) on teatud tüüpi kasvajate ravis kasutatava podofüllotoksiini poolsünteetiline derivaat. Vepesid põhjustab pidurduse kana fibroblastide

metafaasis. Tema põhitoime imetajate rakkudele ilmneb aga rakutsükli hilises S ja varases G₂ faasis. Kirjeldatud on kahte erinevat annusest sõltuvat toimemehhanismi. Kõrgete kontsentratsioonide kasutamisel (10 µg/ml või enam) täheldatakse mitoosi sisenevate rakkude lüüsi. Madala kontsentratsiooni juures (0,3...10 µg/ml) takistatakse rakkude sisenemine profaasi. Etoposiid ei mõjuta mikrotubulaarse võrgustiku kujunemist. Peamine Vepesid'i makromolekulaarne toime on DNA heeliksi lõhkumine DNA-topoisomeraas-II mõjustades või vabade radikaalide moodustamine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosel manustamisel võib etoposiidi jaotumist kirjeldada bifaasilise protsessina, jaotumise poolväärtusaeg on umbes 1,5 tundi ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg 4...11 tundi. Üldkliirens kõigub 33...48 ml/min või 16...36 ml/min/m², olles nagu ka lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg annusest sõltumatu annuste vahemikus 100-600 mg/m². Samas annuste vahemikus suureneb ka plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (kontsentratsiooni-aja graafikul) ning maksimaalne plasmakontsentratsioon lineaarselt manustatud annusega. Etoposiid ei kumuleeru plasmas 100 mg/m² annuse manustamisel 4...6 päeva kestel. Etoposiid penetreerub kesknärvisüsteemi vähesel määral.

Etoposiidi kontsentratsioon on normaalses kopsukoes kõrgem kui kopsu metastaaaside, samas on võrdne normaalses müomeetriumis ja müomeetriumi primaarsetes tuumorites. *In vitro* on 97% etoposiidist seotud plasmavalkudega. Fenüülbutasoon, naatriumsalitsülaad ja aspiriin tõrjuvad *in vivo* saavutatavates kontsentratsioonides proteiiniga seotud etoposiidi välja.

Alla 50% intravenoossest annusest eritub uriini muutumatul kujul, 24-tunni jooksul eritub keskmine 8...35%.

Lastel eritub 55% annusest muutumatul kujul uriini 24-tunni jooksul. Etoposiid eritub seega nii renaalsel kui mitterenaalsel teel (st. metaboliseerumine ja eritumine sapiga). Neeruhaiguste mõju etoposiidi plasmakliirensile ei ole teada.

Etoposiidi biliaarne ekskretsioon on vähene, peamise osa mitterenaalsest kliirensist moodustab metabolism.

Nii intravenoosse kui suukaudse manustamise korral varieeruvad C_{max} ja AUC nii erinevatel patsientidel kui ka samal patsiendil eri aegadel. Seetõttu on suukaudsete kapslite hinnanguline bioaadavus kõikuv.

Suukaudsete kapslite manustamisel annuses kuni 250 mg on C_{max} ja AUC väärtused umbes samasugused kui suukaudsest annusest poole väiksema intravenoosse annuste korral. Suukaudsete kapslite keskmine bioaadavus on umbes 50% (25...76%).

Uuringus selgus, et 100 mg suukaudse annuse keskmine bioaadavus oli 76±22%, 400 mg annuse bioaadavus aga 48±18%.

Etoposiidi puhul ei ole andmeid esmase maksapassaazi kohta. Puuduvad ka tõendeid erinevustest metabolismis ja eritumises suukaudse ja intravenoosse manustamise vahel.

Täiskasvanutel korreleerub etoposiidi üldkliirens kreatiniinkliirensiga, madala albumiini kontsentratsiooniga ja mitterenaalse kliirensiga. Täiskasvanud kahjustunud maksafunktsiooniga vähihaigetel ei ole etoposiidi üldkliirens vähenenud. Lastel seostub GPT aktiivsuse tõus ravimi üldkliirensi langusega. Ka eelnev tsisplatiini kasutamine võib lastel põhjustada üldkliirensi langust. Annuse kohandamise vajalikkuse selgitamiseks langenud etoposiidi üldkliirensiga patsientidel on vaja täiendavaid uuringuid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole teostatud, kuid Vepesid'i toimemehhanismi põhjal võib järeldada, et see omab inimesele võimalikku kartsinogeenset ja genotoksilist toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhape (veevaba)
Puhastatud vesi
Glütserool (85%)
Polüetüleenglükool 400
Zelatiin
Titaandioksiid
Raudoksiid, punane pigment
Naatriumetüülhüdrosübensoaat
Naatriumpropüülhüdrosübensoaat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Tsütostaatilisi ravimeid tuleb käsitseda ettevaatusega. Kandke alati hoolt et ei toimuks otsest kokkupuudet. See hõlmab vastavaid vahendeid, nagu näiteks kaitsekindad aga samuti ka käte pesemist vee ja seebiga pärast selliste ravimitega toimetamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/ACLR ja alumiiniumfoolium blisterpakend või klaaspurk keeratava plastikkorgiga.
100 mg kapslid, 10 kapslit blisterpakendis või 60 kapslit klaaspurgis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Järgima peab vähivastaste ravimite käsitlemise ja hävitamise nõudeid.
Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Lövőház u. 39
1024, Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

319400

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23.08.2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.09.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014