

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Etopofos 100 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 113,6 mg etoposidfosfat som motsvarar 100 mg etoposid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 8,05 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.
Vitt till benvitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Testikelcancer

Etopofos är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av första linjens, recidiverande eller refraktär testikelcancer hos vuxna.

Småcellig lungcancer

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

Hodgkins lymfom

Etopofos är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av Hodgkins lymfom hos vuxna och pediatrika patienter.

Non-Hodgkins lymfom

Etopofos är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av non-Hodgkins lymfom hos vuxna och pediatrika patienter.

Akut myeloisk leukemi

Etopofos är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av akut myeloisk leukemi hos vuxna och pediatrika patienter.

Gestationell trofoblastneoplasi

Etopofos är indicerat som första linjens behandling och andra linjens behandling i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av högrisk gestationell trofoblastneoplasi hos vuxna.

Ovarialcancer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Vuxen population

Den rekommenderade dosen av Etopofos för vuxna patienter är 50 till 100 mg/m²/dag (motsvarande etoposid) på dag 1 till 5 eller 100 till 120 mg/m² på dag 1, 3 och 5, var tredje till var fjärde vecka i kombination med andra läkemedel som är indicerade för den sjukdom som ska behandlas. Dosering ska justeras utifrån den myelosuppressiva effekten av andra läkemedel i kombinationen eller utifrån effekterna från 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 %.

Försiktighetsåtgärder vid administrering: Precis som med andra potentiellt toxiska substanser så ska försiktighet vidtas vid hantering och beredning av lösningen med Etopofos. Hudreaktioner förknippade med oavsiktlig exponering för Etopofos kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas. Om lösning med Etopofos kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska huden omedelbart och noga rengöras med tvål och vatten och slemhinnan sköljas med vatten (se avsnitt 6.6).

Äldre

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

Pediatrik population

Hodgkins lymfom; non-Hodgkins lymfom; akut myeloisk leukemi

Etopofos hos pediatrika patienter har använts inom intervallet 75 till 150 mg/m²/dag (motsvarande etoposid) under 2 till 5 dagar i kombination med andra anti-neoplastiska medel. Behandlingsregim ska väljas utifrån lokala behandlingsriktlinjer.

Ovarialcancer; småcellig lungcancer; gestationell trofoblastneoplasi; testikelcancer

Säkerhet och effekt för Etopofos 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.

Uppmätt kreatininclearance

>50 ml/min
15-50 ml/min

Dos av etoposid

100 % av dosen
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 (se avsnitt 4.4). 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

Infusion.

Etoposidfosfat administreras som långsam intravenös infusion (vanligtvis under en period på 30 till 60 minuter) (se avsnitt 4.4).

För anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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

Etopofos 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 Etopofos 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 Etopofos ska ske med försiktighet efter adekvat övervägande av det fortsatta behovet av läkemedlet och med skärpt uppmärksamhet för eventuellt recidiv av toxicitet.

Myelosuppression

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med Etopofos. Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposidfosfat. Patienter som behandlas med Etopofos 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 Etopofos: 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. Etopofos 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 Etopofos.

Sekundär leukemi

Förekomst av akut leukemi, som kan uppstå med eller utan närvaro av myeloplastiskt syndrom, har beskrivits hos patienter som behandlades med etoposidinnehållande 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 epipodofyllotoxiner. Denna avvikelse har också setts hos patienter som har utvecklat sekundär leukemi efter behandling med cytostatikaregimer som inte innehåller epipodofyllotoxiner och vid de novo leukemi. En annan egenskap, som har satts i samband med sekundär leukemi hos patienter som har behandlats med epipodofyllotoxiner, 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 Etopofos. Den visar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Etopofos ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av pressor-medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymexpanderande medel enligt läkarens bedömning.

Hypotension

Etopofos ska endast ges som långsam intravenös infusion (vanligtvis under en period på 30 till 60 minuter) eftersom hypotension har rapporterats som en möjlig biverkning av snabb intravenös injektion.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället kan uppstå under administrering av Etopofos. På grund av möjlighet för extravasering så rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället för möjlig infiltration under administrering av läkemedlet.

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.

Akut njursvikt

Framför allt hos barn har reversibel akut njursvikt rapporterats när högdos (2220 mg/m² eller 60 mg/kg) Etopofos och helkroppsbestrålning har använts inför hematopoetisk stamcellstransplantation.

Njurfunktion ska utvärderas före och efter administrering av Etopofos tills njurfunktionen är helt återställd (se avsnitt 4.8).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på etoposidfosfats 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 förknippad med ökad etoposidclearance och minskad effekt och andra enzyminducerande antiepileptika kan förknippas med ökad clearance och minskad effekt av Etopofos.

Eftersom etoposidfosfat omvandlas *in vivo* till etoposid genom fosforylering ska försiktighet vidtas när etoposidfosfat administreras med läkemedel som är kända för att hämma fosfatasaktiviteten eftersom en sådan kombination kan minska effekten av etoposidfosfat.

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

Effekter av etoposidfosfat på andra läkemedels farmakokinetik

Samtidig behandling med antiepileptika och Etopofos 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.

Pediatrisk 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 etoposidfosfat 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. Etopofos 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 Etopofos på ammande spädbarn. Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandlingen med Etopofos 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. Etoposidfosfat kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som exempelvis utmattning, sömnlighet, 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 Etopofos. I kliniska studier där Etopofos administrerades som ensamt läkemedel med en total dos av ≥ 450 mg/m² var de vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader leukopeni (91 %), neutropeni (88 %), anemi (72 %), trombocytopeni (23 %), asteni (39 %), illamående och/eller kräkningar (37 %), alopeci (33 %) och frossa och/eller feber (24 %).

Tabell över sammanfattning av biverkningar

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med Etopofos 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* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10\,000$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<i>Infektioner och infestationer</i>	vanliga	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
<i>Immunsystemet</i>	vanliga	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

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<i>Blodkärl</i>	vanliga	hypertoni, övergående systolisk hypotoni efter snabb intravenös administrering
	mindre vanliga	blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	sällsynta	interstitiell pneumoni, lungfibros
	ingen känd frekvens	bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	mycket vanliga	buksmärta, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	vanliga	diarré, mukosit (innefattande stomatit och esofagit)
	sällsynta	smakförändringar, dysfagi
<i>Lever och gallvägar</i>	mycket vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin, hepatotoxicitet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mycket vanliga	alopeci, pigmentering
	vanliga	klåda, utslag, urtikaria
	sällsynta	dermatit efter tidigare strålning (radiation recall reaction (dermatological)), Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<i>Njurar och urinvägar</i>	ingen känd frekvens	akut njursvikt
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	ingen känd frekvens	infertilitet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	vanliga	extravasering****, flebit
	sällsynta	feber
<p>*inklusive opportunistiska infektioner såsom <i>pneumocystis jiroveci</i>-pneumoni **Fatal myelosuppression har rapporterats ***Anafylaktisk reaktion kan vara fatal ****Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner. *****Komplikationer rapporterade för extravasering efter att läkemedlet godkänts för försäljning innefattande lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärta, cellulit och nekros, inklusive hudnekros.</p>		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna med en medelvärdesprocentsats utifrån studier där Etopofos 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 etoposidfosfat 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 91 % respektive 17 %, för etoposidfosfat. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm³) observerades hos 23 % respektive 9 % för etoposidfosfat. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposidfosfat. Blödning har rapporterats.

Gastrointestinal toxicitet

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

Alopeci

Reversibel alopeci, ibland utvecklat till fullständig skallighet, har observerats hos upp till 44 % av patienterna som behandlades med etoposidfosfat.

Hypotension

Övergående hypotoni efter snabb intravenös administrering har rapporterats hos patienter som behandlats med etoposidfosfat och har inte förknippats med hjärttoxicitet eller EKG-förändringar. Hypotoni svarar vanligtvis på avbruten infusion av etoposidfosfat och/eller annan lämplig stödjande behandling. När infusionen återupptas, bör en lägre administreringshastighet användas. Ingen fördröjd hypotoni har observerats.

Hypertoni

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

Överkänslighet

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats inträffa under eller omedelbart efter intravenös administrering av etoposidfosfat. Det är osäkert vilken roll som koncentration eller infusionshastighet spelar för utveckling av anafylaktiska reaktioner. Blodtrycket normaliserar sig vanligen inom några få timmar efter att infusionen avbrutits. Anafylaktiska reaktioner kan inträffa i samband med den första dosen av etoposidfosfat.

Anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4) i form av frossa, takykardi, bronkospasm, dyspné, diafores, feber, pruritus, hypertoni eller hypotoni, synkopé, illamående, och kräkningar har rapporterats för 3 % (7 av 245 patienter som behandlades med Etopofos i 7 kliniska studier) av patienterna som behandlades med Etopofos. Ansiktsrodnad rapporterades för 2 % av patienterna och hudutslag hos 3

% . Dessa reaktioner har vanligtvis svarat snabbt på avbruten infusion och administrering av pressor-medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymökande medel beroende på vad som är lämpligt.

Akuta fatale reaktioner förknippade med bronkospasm har också rapporterats med etoposidfosfat. Apné med spontan återhämtning av andning efter avbruten infusion har också rapporterats.

Metaboliska komplikationer

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

Akut njursvikt

Reversibel akut njursvikt har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter och vuxna förväntas vara densamma.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter, podofyllotoxinderivat, ATC-kod: L01CB01

Verkningsmekanism

Etoposidfosfat metaboliseras *in vivo* till den aktiva substansen etoposid genom en defosforeringsprocess. Verkningsmekanismen med etoposidfosfat anses vara densamma som för etoposid.

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.

Distribution

Medeldistributionsvolymerna vid jämviktskoncentration (steady-state) är inom intervallet 18 till 29 liter. Etoposid visar låg övergång till CSV. Etoposid är högggradigt 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

Hydroxisyrametaboliten [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 katakol.

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 to 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.

Pediatrisk population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid på 24 timmar. Medelvärden på njurclearance 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 njurclearance 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 fenylbutason, 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 etoposidfosfat betraktas som en möjlig carcinogen för människor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Dextran 40

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Förvaringsförhållanden efter beredning av läkemedlet

Efter beredning: kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 15 °C–30 °C och i 7 dagar vid 2 °C–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda lösningen antingen användas omedelbart utspädd eller så ska den spädas. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 7 dagar vid 2 °C–8 °C, såvida inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning: när den beredda lösningen genast späds, har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning för den spädda infusionslösningen visats i 24 timmar vid 15 °C–30 °C och i 7 dagar vid 2 °C–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas typ I med butylgummipropp och försegling med aluminiumkapsyl.

Förpackningar med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Försiktighet måste iakttagas vid all hantering av cytostatika. Vidtag alltid åtgärder för att förhindra exponering. Precis som med andra potentiellt toxiska substanser så ska försiktighet vidtas vid hantering och beredning av lösningar med Etopofos. Hudreaktioner förknippade med oavsiktlig exponering för Etopofos kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas. Om etoposidfosfat skulle komma i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten och skölj slemhinnan med vatten.

Lösningar med Etopofos måste beredas under aseptiska förhållanden.

Beredning av Etopofos 100 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Innan användning måste innehållet i varje injektionsflaska rekonstitueras med 5 ml eller 10 ml av:

- vatten för injektionsvätskor eller,
- glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller,
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Detta ger en rekonstituerad grundlösning innehållande 20 mg/ml eller 10 mg/ml etoposid.

Efter rekonstituering kan lösningen administreras utan vidare spädning eller så kan den spädas ytterligare med glukoslösning 50 mg/ml (5 %), eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), för att uppnå koncentrationer så låga som etoposid 0,1 mg/ml.

Produkter som administreras patenteralt måste inspekteras visuellt för att kontrollera förekomst av eventuella partiklar eller missfärgning innan administrering. Om missfärgning eller partiklar observeras måste den rekonstituerade lösningen kasseras.

Etopofos är endast avsett för engångsbruk. 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

12512

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-04-12 / 2006-04-21

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-16