

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Etoposid Ebewe 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 20 mg etoposid.

Varje injektionsflaska med 2,5 ml koncentrat innehåller 50 mg etoposid

Varje injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 100 mg etoposid

Varje injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 200 mg etoposid

Varje injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller 400 mg etoposid

Varje injektionsflaska med 50 ml koncentrat innehåller 1 000 mg etoposid

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 2,5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg bensylalkohol och 651,5 mg etanol.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg bensylalkohol och 1,303 g etanol.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 200 mg bensylalkohol och 2,606 g etanol.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg bensylalkohol och 5,212 g etanol.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 1 g bensylalkohol och 13,03 g etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar ljus gul lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Testikelcancer

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

Småcellig lungcancer

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

Hodgkins lymfom

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

Non-Hodgkins lymfom

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

Akut myeloisk leukemi

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

Gestationell trofoblastneoplasi

Etoposid 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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Etoposid 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

Vuxen population

Den rekommenderade dosen av etoposid för vuxna patienter är 50 till 100 mg/m²/dag 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 %.

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

Etoposid 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 etoposid 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 minskar 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 före och efter hemodialys (se avsnitt 4.9).

Administreringssätt

Etoposid 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.

Försiktighetsåtgärder vid administrering

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Samtidig användning av vaccin mot gula febern eller andra levande vacciner är kontraindicerat till patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Etoposid 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 etoposid 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 korregerande åtgärder vidtas baserat på läkarens kliniska bedömning. Återinsättande av behandling med etoposid ska ske med försiktighet efter adekvat övervägande av det fortsatta behovet av läkemedlet och med skärpt uppmärksamhet för eventuellt recidiv av toxicitet.

Myelosuppression

Dosbegränsande benmargssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med etoposid.

Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposid. Patienter som behandlas med etoposid 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 etoposid: 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. Etoposid 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 trombocyntantalet 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.

Svår myelosuppression som orsakar infektion eller blödning kan inträffa.

Bakteriella infektioner ska hållas under kontroll innan behandling med etoposid.

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 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 etoposid. Den visar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Etoposid ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av pressor-medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymexpanderande medel enligt läkarens bedömning. Ökad risk för infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner observerades när infusionsaggregat med filter användes vid administrering av etoposid. Infusionsaggregat med filter ska inte användas.

Hypotension

Etoposid 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 etoposid. 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.

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).

Etoposid Ebewe innehåller etanol och benzylalkohol

Detta läkemedel innehåller 261 mg etanol i varje ml. Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar 7 ml öl eller 3 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

En dos av 270 mg detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 50,25 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 8,3 mg/100 ml.

En dos av 270 mg detta läkemedel som ges till ett barn som är 10 år och väger 30 kg ger en exponering av 117 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 19,5 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Detta läkemedel innehåller 20 mg bensylalkohol i varje ml, motsvarande 180 mg per 9 ml (genomsnittlig dos).

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gasping syndrome"). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.

Ökad risk för ackumulering hos små barn.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

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 etoposid.

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

Effekter av etoposid på andra läkemedels farmakokinetik

Samtidig behandling med antiepileptika och etoposid 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.

Fertilitet

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

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. Etoposid ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med etoposid.

Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika att 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 etoposid på ammande spädbarn. Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandlingen med etoposid ska avbrytas baserat på nyttan med amning för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av etoposid avseende förmågan att köra bil och använda maskiner har utförts. Etoposid kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon eller 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 etoposid. I kliniska studier där etoposid administrerades som ensamt läkemedel med en total dos av $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ 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 etoposid samt efter att läkemedlet godkännts 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).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Infektion*** **			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Akut leukemi			

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet*	Myelosuppression*, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni, anemi				
Immunsystemet		Anafylaktiska reaktioner**			Angioödem, bronkospasm
Metabolism och nutrition					Tumörllyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel	Perifer neuropati	Krampanfall***, neurotoxicitet (t.ex. somnolens, trötthet), övergående kortikal blindhet, optikusneurit	
Hjärtat		Hjärtinfarkt, arytmi			
Blodkärl		Övergående systolisk hypotoni efter snabb intravenös administrering, hypertoni	Blödning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell pneumoni, lungfibros	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Buksmärta, förstoppning, illamående och kräkningar, anorexi	Diarré, mukosit (inkluderar stomatit och esofagit)		Dysfagi, dysgeusi	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin, hepatotoxicitet				
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, pigmentering	Klåda, utslag, urtikaria		Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys, dermatit efter tidigare strålning (radiation recall-dermatit)	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Infertilitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni, sjukdomskänsla	Extravasering****, flebit		Feber	

*Myelosuppression med dödlig utgång har rapporterats.

**Anafylaktiska reaktioner kan vara dödliga. Högre frekvens av anafylaktiska reaktioner hos barn som fick infusioner med högre koncentration än de rekommenderade har rapporterats.

***Kramper har ibland samband med allergiska reaktioner.

****Efter godkännandet för försäljning har komplikationer efter extravasering rapporterats, såsom lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärtor, cellulit och nekros, däribland hudnekros.

*****Inklusive opportunistiska infektioner såsom *pneumocystis jiroveci*-pneumoni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I nedanstående avsnitt redovisas biverkningsincidensen som genomsnittlig procentandel, hämtat från studier där etoposid använts som enda läkemedel.

Hematologisk toxicitet

Myelosuppression (se avsnitt 4.4) med dödlig utgång har rapporterats efter administrering av etoposid. Myelosuppression är oftast dosbegränsande. Benmärgen har vanligen återhämtat sig efter 20 dagar och ingen kumulativ toxicitet har rapporterats.

Dalvärden för granulocyter och trombocyter uppträder vanligen cirka 10–14 dagar efter administrering av etoposid eller etoposidfosfat, beroende på administreringsväg och behandlingsregim. Dalvärdena uppnås ofta tidigare vid intravenös administrering än vid oral administrering.

Leukopeni och svår leukopeni (mindre än $1\,000/\text{mm}^3$) observerades hos 60-91 % respektive 7-17 % vid användning av etoposid/etoposidfosfat. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än $50\,000$ trombocyter/ mm^3) sågs hos 28-41 % respektive 4-20 % vid användning av etoposid/etoposidfosfat. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni som behandlades med etoposid. Blödning har rapporterats.

Gastrointestinal toxicitet

Illamående och kräkningar är den vanligaste gastrointestina biverkningen av etoposid och kan oftast kontrolleras med antiemetika.

Alopeci

Reversibel alopeci, som ibland progredierar till total flitskallighet, har observerats hos upp till 66 % av patienterna som behandlades med etoposid och 44 % av patienterna som behandlades med etoposidfosfat som injektion.

Hypotoni

Övergående hypotoni efter snabb intravenös administrering har rapporterats hos patienter som behandlas med etoposid, utan samband med hjärttoxicitet eller EKG-förändringar. Hypotonin svarar oftast på avbruten infusion av etoposid och/eller annan understödjande terapi som bedöms vara lämplig. När infusionen återupptas ska läkemedlet administreras långsammare. Ingen fördröjd hypotoni har noterats.

Hypertoni

I kliniska studier av etoposid har hypertoniepisoder rapporterats. Om kliniskt signifikant hypertoni uppträder hos patienter som får etoposid ska lämplig understödjande behandling sättas in.

Överkänslighet

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats under eller omedelbart efter intravenös administrering av etoposid. Det är oklart vilken roll koncentrationen eller infusionshastigheten spelar vid utvecklingen av anafylaktiska reaktioner. Blodtrycket återgår vanligen till det normala inom några timmar efter avslutad infusion. Anafylaktiska reaktioner kan inträffa i samband med den första dosen av etoposid.

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 etoposid i 7 kliniska studier) av patienterna som behandlades med etoposid. 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 dödliga reaktioner i samband med bronkospasm har också rapporterats med etoposid. Apné med spontan återhämtning av andning efter avbruten infusion har också rapporterats.

Metabola komplikationer

Tumörlössyndrom (ibland dödligt) har rapporterats efter användning av etoposid i samband med användning av andra kemoterapeutiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

Pediatrik 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 varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Totala doser om 2,4–3,5 g/m² administrerade intravenöst under 3 dagar har resulterat i svår mukositet och myelotoxicitet.

Metabol acidosis och fall av allvarlig levertoxicitet har rapporterats hos patienter som fått 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 symtomatisk och stödjande och patienterna ska övervakas noga.

Etoposid och dess metaboliter kan inte dialyseras.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel/växtalkaloider och andra naturprodukter, podofyllotoxinderivat, 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 mikrogram/ml eller mer) lyseras celler som går in i mitosen; vid låga koncentrationer (0,3 till 10 mikrogram/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 uppgifter

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 högradigt 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.

Biotransformation

Hydroxisyrametaboliten [4' dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden-β-D-glukopyranosid)], bildat genom öppningen av laktonringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i mänsklig plasma, antagligen 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 katalol.

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 är, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, dosberoende 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 tid-kurvor (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. Medelvärde 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 elimineras därför 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.

Karcinogen potential

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol

Etanol 96 %

Citronsyra, vattenfri

Makrogol 300

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Etoposid Ebewe ska inte blandas med andra läkemedel än de produkter som nämns i avsnitt 6.6.

Plasthjälpmedel gjorda av akryl- eller ABS-polymerer har rapporterats gå sönder när de används med utspädd Etoposid Ebewe koncentrat till infusionsvätska 20 mg/ml. Denna effekt har inte rapporterats efter spädning av Etoposid Ebewe koncentrat för infusionsvätska enligt instruktionerna.

6.3 Hållbarhet

3 år (före spädning).

Utspädda lösningar: 24 timmar.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i bruk har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda läkemedelsprodukten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före användning användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Se avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6. 3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade injektionsflaskor av typ I-glas enligt Ph. Eur.

Etoposid Ebewe finns tillgängligt i individuella förpackningar innehållande 1 injektionsflaska med 50 mg/2,5 ml, 100 mg/5ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml eller 1000 mg/50 ml.

Etoposid Ebewe finns tillgängligt i multipelförpackningar innehållande 5 eller 10 injektionsflaskor med 50 mg/2,5 ml, 100 mg/5ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml eller 1000 mg/50 ml.

Flaskorna är förslutna med fluoropolymer-överdragna klorobutylgummi-proppar enligt Ph. Eur.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteras enligt riktlinjer för cytostatika.

Koncentrat till infusionsvätska får inte användas utan föregående spädning.

Precis före administrering ska den nödvändiga dosen Etoposid Ebewe spädas i 5 % glukoslösning eller 0,9 % saltlösning för injektion för att uppnå en koncentration på 0,2–0,4 mg/ml, normalt högst 0,25 ml/mg för den slutliga koncentrationen. Lösningen ska sedan ges som intravenös infusion under minst 30 minuter.

Koncentrationen av etoposid i den rekonstituerade infusionslösningen ska ej överskrida 0,4 mg/ml på grund av risken för utfällning.

Som med andra potentiellt cytotoxiska ämnen ska försiktighet iakttas vid hantering av etoposid (handskar, mask, overall). Kontakt med hud och slemhinnor ska undvikas.

Tvätta med vatten om etoposid kommer i kontakt med huden.

Endast för intravenöst bruk.

Endast för engångsbruk.

Överbliven lösning ska kasseras.

Nålar, behållare, absorberande dukar, lösningar och annat kontaminerat material ska placeras i en därför avsedd behållare och förbrännas enligt lokala föreskrifter.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Endast klara infusionslösningar utan partiklar ska användas.

Cytostatika ska inte hanteras av gravid personal.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach

Österrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20488

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-11-05

Datum för den senaste förnyelsen: 2006-03-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-29