

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Etoposid Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg etoposid.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg etoposid.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 200 mg etoposid.

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg etoposid.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg etoposid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 1 ml innehåller 30 mg bensylalkohol.

Varje 1 ml innehåller 241,4 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, ljusgul till blekt 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 administreringsätt

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 (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 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 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).

Pediatrisk 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.

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

Hos patienter med en kreatininclearance lägre än 15 ml/min och som står på dialys så krävs troligtvis en ytterligare dosreduktion eftersom etoposidclearance är sänkt ytterligare hos dessa patienter (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

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

För anvisningar om 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.

Amning (se avsnitt 4.6)

Samtidig behandling med gula febern-vaccin eller andra levande vacciner hos immunsupprimerade patienter (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 korrigerande 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 benmärgssuppression 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 ny etoposiddos: trombocytantal, hemoglobinvärde, antal vita blodkroppar och differentialräkning. Om strålbehandling eller kemoterapeutisk behandling givits före etoposidbehandlingen påbörjas skall tillräckligt långt uppehåll göras för att tillåta benmärgen att återhämta sig. Etoposid ska inte ges till patienter vars neutrofilantal är lägre än 1500 celler/mm³ eller vars trombocytantal är lägre än 100 000 celler/mm³, om detta inte är orsakat av en malign sjukdom.

Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 celler/mm³ i mer än 5 dagar eller är associerat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än 25 000

celler/mm³, om någon annan grad 3 eller 4-toxicitet utvecklas eller om renala clearance är lägre än 50 ml/min.

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

Sekundär leukemi

Förekomsten av akut leukemi, med eller utan myelodysplastiskt syndrom, har observerats hos patienter som behandlades med etoposid som en del av sin kemoterapi. Varken den kumulativa risken eller de predisponerande faktorerna relaterade till utvecklingen av sekundär leukemi är kända. Betydelsen av administreringsscheman och kumulativa doser med etoposid har föreslagits, men har inte 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 kemoterapi utan 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 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, behandlingsskänsliga 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 som läkaren bör vara medveten om:

Etanol

Detta läkemedel innehåller 241,4 mg alkohol (etanol) i varje 1 ml motsvarande 24,14 % w/v. Mängden i 10,38 ml av detta läkemedel motsvarar 62,64 ml öl eller 25,06 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Skall tas i beaktande för gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper som patienter med leversjukdomar eller epilepsi.

Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 1 timme, kan effekten av alkohol vara lägre.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 30 mg bensylalkohol i varje 1 ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

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

Polysorbat 80

Etoposid injektion innehåller polysorbat 80. Hos prematura spädbarn har ett livshotande syndrom som innefattar lever- och njursvikt, lungfunktionsnedsättning, trombocytopeni och ascites associerats med en vitamin E-produkt i injektionsform som innehåller polysorbat 80.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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.

Effekter av andra läkemedel på etoposids farmakokinetik

Högdosbehandling med ciklosporin, som ger plasmakoncentrationer >2000 ng/ml, administrerad tillsammans med peroralt etoposid gav upphov till en ökning av etoposidexponeringen med 80% (AUC) och en 38 % minskning av totalt clearance av etoposid, jämfört med etoposid givet som enda läkemedel.

Samtidig cisplatinbehandling är förknippad med minskat totalt etoposidclearance. Samtidig fenytoinbehandling är förknippad med ökad etoposidclearance och minskad effekt och andra enzyminducerande antiepileptika kan förknippas med ökad clearance och minskad effekt av etoposid. Försiktighet bör iaktas när etoposid ges med läkemedel som kan minska effekten 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 INR-värden (International Normalized Ratio). Noggrann övervakning av INR-värdena rekommenderas.

Farmakodynamiska interaktioner

Det är 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 studier.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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

Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängder data från användning av etoposid för gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). I allmänhet kan etoposid orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. Etoposid 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 bröstmjolk. 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).

Bensylalkohol utsöndras sannolikt i bröstmjolk och kan därmed absorberas oralt av spädbarnet.

Fertilitet

Eftersom etoposid kan minska fertiliteten hos män bör konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats. Etoposid kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon 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 ≥ 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 från kliniska prövningar med etoposid, samt efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Biverkningarna nedan är listade efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); inga kända (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	myelosuppression**, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni, anemi
<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	Hjärtinfarkt, arytmier
<i>Blodkärl</i>	vanliga	övergående systolisk hypotoni efter snabb intravenös administrering, hypertoni,
	mindre vanliga	blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	sällsynta	Lungfibros, interstitiell pneumoni,
	ingen känd frekvens	bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	mycket vanliga	buksmärta, förstoppning, illamående och kräkningar, anorexi
	vanliga	mukosit (innefattande stomatit och esofagit), diarré
	sällsynta	dysfagi, smakförändringar,
<i>Lever och gallvägar</i>	mycket vanliga	Hepatotoxicitet, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin,
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mycket vanliga	alopeci, pigmentering
	vanliga	utslag, urtikaria, klåda
	sällsynta	Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, dermatit efter tidigare strålning (radiation recall dermatit)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	ingen känd frekvens	infertilitet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	vanliga	extravasering*****, flebit
	sällsynta	feber
<p>*Inklusive opportunistiska infektioner såsom pneumocystis jiroveci-pneumoni **Fatal myelosuppression har rapporterats *** Anafylaktisk reaktion kan vara fatal ****Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner.</p>		

*****Komplikationer rapporterade för extravasering efter att läkemedlet godkänkts för försäljning innefattande lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärta, cellulit och nekros, inklusive hudnekros.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna med en medelvärdesprocentsats utifrån studier där etoposid 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 10-14 dagar efter administreringen av etoposid beroende på administreringsväg och behandlingsschema. Lägsta värden har en tendens att uppträda tidigare vid intravenös administration jämfört med vid peroral administrering.

Leukopeni och svår leukopeni (mindre än 1000 celler/mm³) observerades hos 91 % respektive 17 % för etoposid. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm³) observerades hos 23 % respektive 9 % för etoposid. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposid. Blödning har rapporterats.

Gastrointestinal toxicitet

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

Alopeci

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

Hypotension

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

Hypertoni

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

Överkänslighet

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats inträffa under eller omedelbart efter intravenös administrering av etoposid. 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 etoposid.

Anafylaktiska reaktioner i form av frossa, takykardi, bronkospasm, dyspné, diafores, feber, pruritus, hypertoni eller hypotoni, synkopé, illamående, och kräkningar har rapporterats för 3 % 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 fatala reaktioner förknippade med bronkospasm har rapporterats för etoposid. Apné med spontan återhämtning av andning efter avbruten infusion har också rapporterats.

Metaboliska komplikationer

Tumörllyssyndrom (i vissa fall fatala) har rapporterats efter behandling med etoposid tillsammans med 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 till (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Totaldoser om 2,4 g/m² -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 rekommenderade. Liknande toxiciteter kan förväntas för peroral läkemedelsform. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen ska därför vara symtomatisk och stödjande och patienterna bör övervakas noga. Etoposid och dess metaboliter kan inte dialyseras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, växtalkaloider och andra naturpreparat; podophyllotoxinderivat, ATC-kod: L01CB01

Verkningsmekanism

Huvudeffekten av etoposid verkar vara på sen S- och tidig G₂-del av cellcykeln i mammaliska celler. Två dosberoende responser ses: Vid höga koncentrationer (10 mikrog/ml eller mer) lyseras celler som går in i mitosen; vid låga koncentrationer (0,3 till 10 mikrog/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 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.

Metabolism

Hydroxysyrametaboliten [4' dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden- β -D-glukopyranosid)], bildat av öppningen i laktonringen, 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.

Pediatrik population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid på 24 timmar. Medelvärdet 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 fenylobutazon, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra som rubbade proteinbundet etoposid vid koncentrationer som i allmänhet uppnåddes in vivo (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

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

Mutagenicitet

Etoposid är mutagent i mammaliska celler.

Reproduktionstoxicitet

I djurstudier förknippades etoposid med dosrelaterad embryotoxicitet och teratogenicitet.

Carcinogen potential

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Macrogol 300

Polysorbat 80 (E433)

Bensylalkohol (E1519)

Etanol

Vattenfri citronsyra (E 330)

6.2 Inkompatibiliteter

Tillbehör i akrylplast eller ABS- polymerer har rapporterats spricka vid användning av utspädd etoposid. Denna effekt har inte setts efter utspädning enligt instruktionerna av etoposid koncentrat till infusionsvätska.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av lösningen utspädd till en koncentration på 0,2 mg/ml eller 0,4 mg/ml har visats upp till 24 timmar vid 15°C - 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den spädda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsanvisningar före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 12 timmar vid 15°C -25°C, om inte utspädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvara inte den utspädda produkten i kylskåp (2°C - 8°C) då detta kan orsaka fällning. Lösningar som visar tecken på fällning ska inte användas.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara, gjutna injektionsflaskor av Typ I-glas med 5 ml, 10 ml, 30 ml och 50 ml förslutna med proppar av 20 mm bromobutylgummi och förseglade med 20 mm flip-off aluminiumhätta (grön, blå, röd eller gul).

Förpackningsstorlekar: Etoposid finns i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska med 5 ml, 10 ml, 25 ml och 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Etoposid måste spädas omedelbart före användning med antingen 50 mg/ml (5 %) glukos i vatten eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för en slutlig koncentration på 0,2–0,4 mg/ml. Vid högre koncentrationer kan utfällning av etoposid inträffa. Lösningar som visar tecken på fällning ska inte användas. Etoposid SKA INTE GES SOM SNABB INTRAVENÖS INJEKTION.

Riktlinjer för säker hantering av antineoplastiska läkemedel ska följas med avseende på avfallshantering och säkerhetsinformation. All kontakt med vätskan ska undvikas. En strikt aseptisk teknik måste användas under beredning och spädning; skyddsåtgärder ska innefatta användning av handskar, mask, skyddsglasögon och skyddskläder. Användning av LAF-bänk rekommenderas.

Handskar ska användas under administrering. Cytostatika ska inte hanteras av gravid personal. Rutiner för avfallshantering ska ta substansens cytotoxiska egenskaper i beaktande.

Tvätta omedelbart grundligt med vatten om etoposid kommer i kontakt med hud, slemhinnor eller ögon. Tvål kan användas för att rengöra huden.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47081

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-04-10/2019-03-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-06