

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Etoposide Accord 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 20 mg etoposid.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg etoposid.
Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 200 mg etoposid.
Varje 12,5 ml injektionsflaska innehåller 250 mg etoposid.
Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg etoposid.
Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg etoposid.
Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 1 000 mg etoposid.

Hjälpämne med känd effekt:

Bensylalkohol: 30 mg/ml

Etanol (vattenfri): 240,64 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Produkten är en klar, färglös till ljus gul lösning som i praktiken är fri från partiklar.

pH: 3,0–4,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Testikelcancer

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

Småcellig lungcancer

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

Hodgkins lymfom

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

Non-Hodgkins lymfom

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

Akut myeloisk leukemi

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

Gestationell trofoblastneoplasi

Etoposide Accord 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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Etoposide Accord 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 Etoposide Accord för vuxna patienter är 50 till 100 mg/m² kroppsyt/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 %.

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 Etoposide Accord 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).

Pediatrik population

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Varningar och försiktighet som ska beaktas innan behandlingscykeln startar finns i avsnitt 4.4.

Hodgkins lymfom; non-Hodgkins lymfom; akut myeloisk leukemi

Etoposide Accord hos pediatrika patienter har använts inom intervallet 75 till 150 mg/m² kroppsyt/dag 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.

Äldre

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

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 är sänkt ytterligare hos dessa patienter (se avsnitt 4.4). Efterföljande doser vid måttlig och svår nedsatt njurfunktion ska baseras på patientens tolerans och klinisk 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.
- 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

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 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 $1\,500\text{ celler/mm}^3$ eller om trombocytvärdet är lägre än $100\,000\text{ celler/mm}^3$, såvida detta inte är orsakat av en malign sjukdom. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 celler/mm^3 under mer än 5 dagar eller är förknippat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än $25\,000\text{ celler/mm}^3$, 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 etoposid.

Sekundär leukemi

Förekomst av akut leukemi, som kan uppstå med eller utan närvaro av myelodysplastiskt 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 av 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 yttrar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Etoposidbehandlingen ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av blodtryckshöjande 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 vid snabb intravenös injektion.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället kan uppstå under administrering av etoposid. På grund av risken för extravasering så rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället för eventuell 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 måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance = 15 till 50 ml/min) och för patienter med svårt nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys (kreatininclearance <15 ml/min) 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 måttligt 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 som läkaren ska vara medveten om:

Etanol

Etoposide Accord innehåller 30,5 % alkohol (etanol) vilket motsvarar 240,64 mg etanol per ml koncentrat, dvs. upp till 1,2 g etanol per 5 ml injektionsflaska motsvarande 30 ml öl eller 12,55 ml vin och upp till 3 g etanol per 12,5 ml injektionsflaska motsvarande 75 ml öl eller 31,4 ml vin.

Det finns en hälsorisk för patienter med leversjukdom, patienter med organiska hjärnsjukdomar, gravida kvinnor, ammande kvinnor, och barn bland andra. Läkemedlets verkan kan minskas eller ökas.

Bensylalkohol

Etoposide Accord innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol har kopplats till risk för allvarliga biverkningar inklusive andningsproblem (kallas "gasping syndrome") hos små barn.

Det ska inte ges till nyfödda (upp till 4 veckor gamla).

Det ska inte användas längre än en vecka hos små barn (under 3 år).

Försiktighet bör iakttas hos gravida eller ammande patienter eller om patienten har en lever- eller njursjukdom. Detta beror på att stora mängder bensylalkohol kan ansamlas i kroppen och orsaka biverkningar (kallas "metabol acidosis").

Polysorbat 80

Etoposide Accord innehåller polysorbat 80. Hos för tidigt födda barn har ett livshotande syndrom med leverkolestas och njursvikt, försämrad lungkapacitet, trombocytopeni och ascites förknippats med en vitamin-E injektionsberedning innehållande polysorbat 80.

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 80% ökning av exponeringen (AUC) och en 38 % minskning av clearance av etoposid, jämfört med etoposid givet som enda läkemedel.

Samtidig cisplatinbehandling är förknippad med minskat clearance av etoposid.

Samtidig behandling med fenytoin är förknippad med ökat clearance och minskad effekt av etoposid. Även andra enzyminducerande antiepileptika kan förknippas med ökat clearance och minskad effekt av Etoposide Accord.

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

Effekter av etoposid på andra läkemedels farmakokinetik

Samtidig behandling med antiepileptika och Etoposide Accord kan leda till minskad krampanfalls kontroll 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 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. Etoposide Accord 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 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 Etoposide Accord 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 absorberas via spädbarnets mun.

Fertilitet

Eftersom etoposid kan försämra manlig fertilitet, kan konservering av spermier övervägas med avseende på senare faderskap.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan på förmågan att framföra fordon och 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 benmargssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med etoposid. I kliniska studier där etoposid administrerades som ensamt läkemedel med en total dos av $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ kroppsytta 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).

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
<i>Blodkär</i>	vanliga	hypertoni, övergående systolisk hypotoni efter snabb intravenös administrering
	mindre vanliga	blödning
<i>Andningsvägar, bröstkorg 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

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<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 dermatit), 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 administreringsstället</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	vanliga	extravasering****, flebit
	sällsynta	feber
*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. *****Inklusive opportunistiska infektioner såsom pneumocystis jiroveci-pneumoni		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna i genomsnittlig frekvens utifrån studier där etoposid använts som monoterapi.

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 för granulocyter och trombocyter tenderar att uppträda omkring 10-14 dagar efter administreringen av etoposid beroende på administreringsväg och behandlingsschema. De lägsta värdena tenderar 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 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 vanligaste gastrointestinala biverkningarna med etoposid. Illamående och kräkningar kan i regel lindras med antiemetika.

Alopeci

Reversibel alopeci, ibland utvecklat till fullständig skallighet, har observerats hos upp till 66 % av patienterna som behandlades med etoposid.

Hypotoni

Övergående hypotoni efter snabb intravenös administrering har rapporterats hos patienter som behandlats med etoposid och har inte förknippats med hjärttoxicitet eller EKG-förändringar. Hypotoni 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 studier med etoposid har fall av 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 normaliseras vanligtvis inom några få timmar efter att infusionen avbrutits. 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 hos 2 % och hudutslag hos 3 % av patienterna. Dessa reaktioner har vanligtvis svarat snabbt på avbruten infusion och administrering av blodtryckshöjande medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymökande medel beroende på vad som är lämpligt.

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

Akut njursvikt

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

Metaboliska komplikationer:

Tumörlöyssyndrom (i vissa fall fatalt) 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Totaldoser om 2,4-3,5 g/m² givna intravenöst under loppet av tre dagar resulterade i svår mukosit och myelotoxicitet. Metabolisk acidosis och fall av allvarlig levertoxicitet har rapporterats hos patienter som erhållit högre intravenösa doser av etoposid än de som rekommenderats. 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, växtkaloider 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 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 uppgifter

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym vid jämvikt (steady-state) är 18 till 29 liter. Etoposid visar låg distribution till CSV. Etoposid är högggradigt bundet (97 %) till humana plasmaproteiner *in vitro*.

Proteinbindningsgraden för etoposid står i direkt relation till serumalbumin hos cancerpatienter och friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4). Obunden fraktion av etoposid står signifikant i relation till bilirubin hos cancerpatienter.

Efter intravenös infusion uppvisar $C_{\max}$ och AUC-värdena en märkbar variabilitet inom individer såväl som mellan individer.

Metabolism

Hydroxisyrametaboliten [4' dimetylpipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden- β -D-glukopyranosid)], som bildas genom öppning av laktonringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i plasma hos människa, antagningsvis som en transisomer. Glukuronid och/eller sulfatkonjugat av etoposid utsöndras också i urin hos människa. Dessutom förekommer O-demetylering av dimetoxifenolringen via CYP450 3A4 för att bilda 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 och 11 timmar. Totalt clearance varierar mellan 33 och 48 ml/min eller mellan 16 och 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), återfanns i medeltal 56% av radioaktiviteten i urin (45 % av dosen utsöndrades som etoposid) och 44% av radioaktiviteten i avföring inom timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Totalt clearance och terminal elimineringshalveringstid är oberoende av dos inom intervallet 100 till 600 mg/m². Inom samma dosintervall ökar AUC och $C_{\max}$ linjärt med dos.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har försämrat totalt clearance, ökat AUC och en högre distributionsvolym vid jämvikt (steady-state volume) av etoposid (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Vuxna cancerpatienter med nedsatt leverfunktion har inte försämrat totalt clearance av etoposid.

Äldre population

Trots att smärre skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan patienter ≤ 65 år och > 65 år har observerats så anses inte dessa vara kliniskt signifikanta.

Pediatrik population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid inom 24 timmar. Medelvärde för njurclearance av etoposid är 7 till 10 ml/min/m² eller ungefär 35 % av totalt clearance över ett dosintervall på 80 till 600 mg/m². Etoposid elimineras därför genom både renala och icke-renala processer, d.v.s. metabolism och biliär utsöndring. Effekten av njursjukdom på plasmaclearance av etoposid är inte känd hos barn. Hos barn är förhöjda ALAT-nivåer (SGPT) förknippade med minskat totalt clearance. Tidigare användning av cisplatin kan också leda till en minskning av totalt clearance av etoposid hos barn.

Hos barn ses ett omvänt förhållande mellan plasmaalbuminnivåer och njurclearance av etoposid.

Kön

Trots att smärre skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan könen har observerats så anses dessa inte vara kliniskt signifikanta.

Läkemedelsinteraktioner

I en studie av effekterna av andra läkemedel på bindning in vitro av ¹⁴C-etoposid till humana serumproteiner, var det endast fenylbutason, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra som trängde undan proteinbundet etoposid vid de koncentrationer som i allmänhet uppnås in vivo (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Anemi, leukopeni och trombocytopeni observerades hos råttor och möss, medan hundar hade en lätt reversibel försämring av lever- och njurfunktioner. Den högsta dos som inte gav denna biverkan i prekliniska studier var $\geq$ ca 0,05 gånger den högsta kliniska dosen (baserat på mg/m²-doser). Historiskt sett har prekliniska arter varit mer känsliga än människa för 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

Citronsyra (vattenfri)

Bensylalkohol

Polysorbat 80

Makrogol 300
Etanol (vattenfri)

6.2 Inkompatibiliteter

Etoposide Accord får inte blandas med andra läkemedel när det administreras.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år

Efter utspädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av lösningen utspädd till en koncentration på 0,2 mg/ml eller 0,4 mg/ml har visats i natriumkloridinjektioner (0,9 % vikt/volym) och glukosinjektioner (5 % vikt/volym) upp till 96 timmar och 48 timmar vid temperaturen 20 °C respektive 25 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvara inte den utspädda produkten i kylskåp (2 °C - 8 °C) då detta kan orsaka fällning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i yterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej förvaras i kylskåp eller frysas.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Koncentratet finns i genomskinliga injektionsflaskor av glas om 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml eller 50 ml med gummipropp av teflon och lättöppnat aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar:

- 1 × 5 ml injektionsflaska
- 1 × 10 ml injektionsflaska
- 1 × 12,5 ml injektionsflaska
- 1 × 20 ml injektionsflaska
- 1 × 25 ml injektionsflaska
- 1 × 50 ml injektionsflaska

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

Om lösningen visar tecken på fällning eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Etoposide Accord måste spädas innan användning med natriumkloridinjektion (0,9 % vikt/volym) eller glukosinjektion (5 % vikt/volym) till en koncentration på 0,2 mg/ml (dvs. 1 ml koncentrat i 100 ml spädningsvätska) till 0,4 mg/ml (dvs. 2 ml koncentrat i 100 ml spädningsvätska). Den utspädda lösningens koncentration får inte överskrida 0,4 mg/ml på grund av fällningsrisken. Under preparation och beredning ska en strikt aseptisk teknik användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49181

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-06-26
Förnyat godkännande: 2019-04-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-07