

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Vepesid 50 mg mjuka kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 50 mg etoposid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 50 mg kapsel, mjuk innehåller:

- 0,93 mg av natriumetylparahydroxybensoat (E215) och
- 0,47 mg av natriumpropylparahydroxybensoat (E217).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel
Svagt rosa

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Recidiverande eller refraktär testikelcancer

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av recidiverande eller refraktär testikelcancer hos vuxna.

Småcellig lungcancer

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

Hodgkins lymfom

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för andra linjens behandling av Hodgkins lymfom hos vuxna.

Non-Hodgkins lymfom

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av recidiverande eller refraktär non-Hodgkins lymfom hos vuxna.

Akut myeloisk leukemi

Vepesid är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av recidiverande eller refraktär akut myeloisk leukemi hos vuxna.

Ovarialcancer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Vepesid kapslar 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

Dosen med Vepesid kapslar är baserad på den rekommenderade intravenösa dosen inberäknat den dosberoende biotillgängligheten av Vepesid kapslar. En 100 mg peroral dos är jämförbar med en 75 mg intravenös dos; en 400 mg peroral dos är jämförbar med en 200 mg intravenös dos. Variabilitet av exponering hos en och samma patient (d.v.s. mellan cykler) är större vid peroral administrering än efter intravenös administrering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Monoterapi

Den vanliga dosen av Vepesid som administreras peroralt är 100 till 200 mg/m²/dag på dag 1 till 5 eller 200 mg/m²/dag på dag 1, 3 och 5 var tredje till var fjärde vecka. Dagliga doser högre än 200 mg ska ges uppdelat på två doseringstillfällen.

Kombinationsbehandling

Den vanliga dosen med Vepesid som administreras peroralt är 100 till 200 mg/m²/dag på dag 1 till 5 eller 200 mg/m²/dag på dag 1, 3 och 5 var tredje till var fjärde vecka i kombination med andra läkemedel som godkänts för användning för den sjukdom som ska behandlas.

Dosering ska justeras utifrån den myelosuppressiva effekten av andra läkemedel i kombinationen eller utifrån effekterna av 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 %.

Alternativt doseringsschema

Ett alternativt doseringsschema för Vepesid kapslar är 50 mg/m²/dag under 2 till 3 veckor, med upprepade behandlingskuror efter en period med en veckas vila eller efter återhämtning från myelosuppression.

Neutropeni och trombocytopeni

Patienten ska inte påbörja en ny behandlingscykel med Vepesid 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.

Äldre

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Vepesid 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 är sänkt ytterligare hos dessa patienter. 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

Kapslarna ska intas på fastande mage.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, natriumetylparahydroxybensoat (E215), natriumpropylparahydroxybensoat (E217) 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

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

Variabilitet hos en och samma patient

Tillgängliga effektdata för etoposid vid olika indikationer är i allmänhet grundat på studier där etoposid använts intravenöst. Variabilitet av exponering hos en och samma patient (*d.v.s.* mellan cykler) är större vid peroral administrering än efter intravenös administrering. Koefficienten av

variation är ungefär 30 % efter peroral administrering jämfört med 10 % efter intravenös administrering (variabilitet hos en och samma patient är liknande efter intravenös eller peroral administrering, d.v.s. 30 till 40 %). Ökad variabilitet av exponering hos en och samma patient kan leda till större variabilitet i förhållandet dos-respons, d.v.s. leder till större variabilitet beträffande patienters känslighet för att uppleva behandlingsrelaterad toxicitet från cykel till cykel och potentiellt påverka generell behandlingseffekt hos vissa patienter. Av detta skäl är det avgörande att fördelarna med peroral administreringsväg noggrant vägs mot nackdelarna med större variabilitet hos en och samma patient med avseende på exponering efter peroral administrering. I de fall där avsikten är att bota ska intravenös läkemedelsform användas (se avsnitt 5.2).

Myelosuppression

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med Vepesid. Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposid. Patienter som behandlas med Vepesid 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 Vepesid: 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. Vepesid ska inte administreras om neutrofilvärdet är lägre än 1 500 celler/mm³ eller om trombocytvärdet är lägre än 100 000 celler/mm³, såvida detta inte är orsakat av en malign sjukdom. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 cells/mm³ under mer än 5 dagar eller är förknippat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än 25 000 celler/mm³, om någon annan grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurclearance är lägre än 50 ml/min.

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

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 Vepesid. Den visar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Vepesid ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av pressor-medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymexpanderande medel enligt läkarens bedömning.

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).

Hjälpämnen

Vepesid innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat

Vepesid kapslar innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat vilka kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Vepesid innehåller natrium

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

Pediatrik population

Säkerhet och effektivitet med Vepesid hos pediatrika patienter har inte studerats systematiskt.

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 Vepesid.

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 Vepesid kan leda till minskad krampanfallskontroll på grund av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedlen.

Samtidig behandling med warfarin och etoposid kan resultera i förhöjda PK(INR)-värden. Noggrann övervakning av PK(INR)-värden rekommenderas.

Farmakodynamiska interaktioner

Det föreligger en ökad risk för dödlig systemisk vaccinsjukdom vid användning av gula febern-vaccin. Levande vacciner är kontraindicerade hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.3).

Tidigare eller samtidig behandling med läkemedel med liknande myelosuppressiv effekt som etoposid kan förväntas ha additiv eller synergistisk effekt (se avsnitt 4.4).

Korsresistens mellan antracykliner och etoposid har rapporterats i prekliniska experiment.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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

Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängder data från användning av 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. Vepesid 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 Vepesid på ammande spädbarn. Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandlingen med Vepesid ska avbrytas baserat på nyttan med amning för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats. Etoposid kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon och 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 Vepesid. I kliniska studier där Vepesid administrerades som ensamt läkemedel, antingen peroralt eller via injektion, var de vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader leukopeni (60 till 91 %), trombocytopeni (22 till 41 %), illamående och/eller kräkningar (31 till 43 %) och alopeci (8 till 66 %).

Tabell över sammanfattning av biverkningar

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med Vepesid samt efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Dessa biverkningar listas efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande kategorier: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<i>Infektioner och infestationer</i>	ingen känd frekvens	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>	sällsynta	anafylaktiska reaktioner
	ingen känd frekvens	angioödem, bronkospasm

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<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
	ingen känd frekvens	blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	sällsynta	interstitiell pneumoni, lungfibros
<i>Magtarmkanalen</i>	mycket vanliga	buksmärta, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	vanliga	diarré, mukosit (innefattande stomatit och esofagit)
	sällsynta	smakförändringar, dysfagi
<i>Lever och gallvägar</i>	mycket vanliga	levertoxicitet
	ingen känd frekvens	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin
<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 nekrolis
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	ingen känd frekvens	infertilitet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	sällsynta	feber
*inklusive opportunistiska infektioner såsom <i>pneumocystis jiroveci</i> -pneumoni **Fatal myelosuppression har rapporterats ***Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner.		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna med en genomsnittlig procentsats utifrån studier där Vepesid använts ensamt som behandling.

Hematologisk toxicitet

Myelosuppression (se avsnitt 4.4) med fatal utgång har rapporterats efter administrering av etoposid. Myelosuppression är oftast en dosbegränsande biverkning. Benmärgen har oftast återhämtat sig fullständigt efter 20 dagar och ingen kumulativ toxicitet har rapporterats. De lägsta värdena med granulocyter och trombocyter tenderar att uppträda omkring 10 till 14 dagar efter administreringen av 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 1 000 celler/mm³) observerades hos 60 till 91 % respektive 3 till 17 % för etoposid. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm³) observerades hos 22 till 41 % respektive 1 till 20 % för etoposid. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposid.

Gastrointestinal toxicitet

Illamående och kräkningar är de huvudsakliga gastrointestinala 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 66 % av patienterna som behandlades med etoposid.

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 som uppträder som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotension som kan vara fatal kan uppstå i samband med den initiala dosen med etoposid. Akuta fatala reaktioner förknippade med bronkospasm har rapporterats med etoposid. Synkopé, ansiktsödem, svullnad i ansikte, tungödem och svullen tunga kan också förekomma med etoposid.

Metaboliska komplikationer

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

Vepesid innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat

Vepesid kapslar innehåller natriumetylparahydroxybensoat och natriumpropylparahydroxybensoat vilka kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Pediatrisk population

Säkerhet och effektivitet med Vepesid hos pediatrika patienter har inte studerats systematiskt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Totaldoser på 2,4 g/m² till 3,5 g/m² givna intravenöst under loppet av tre dagar resulterade i svår mukositet och myelotoxicitet. Metabolisk acidosis och fall av allvarlig levertoxicitet har rapporterats hos patienter som erhållit högre intravenösa doser av etoposid än de som rekommenderats. Liknande toxiciteter kan förväntas för peroral läkemedelsform. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen ska därför vara 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 naturprodukter, podofyllotoxinderivater, 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 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. Peroral biotillgänglighet varierar men är i genomsnitt 76 % vid 100 mg peroral dos och 48 % vid 400 mg peroral dos.

Distribution

Medeldistributionsvolymerna vid jämviktskoncentration (steady-state) är inom intervallet 18 till 29 liter eller 7 till 17 l/m². 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

Hydroxisyrametaboliten [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 transomer. 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. Det finns inga bevis på hepatisk förstapasseringseffekt för etoposid. Inga samband finns mellan absolut peroral biotillgänglighet av etoposidkapslar och icke-njurclearance. Inga bevis föreligger för några andra skillnader i etoposidmetabolism och utsöndring efter administration av perorala kapslar jämfört med intravenös infusion.

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 till 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. Medelvärden på njurclearance av etoposid är 7 till 10 ml/min/m² eller ungefär 35 % av total kroppsclearance över ett dosintervall på 80 till 600 mg/m². Etoposid är därför renat genom både njur- och icke-njurprocesser, d.v.s. metabolism och biliär utsöndring. Effekten av njursjukdom på etoposidclearance i plasma är inte känd hos barn. Hos barn är förhöjda ALAT-nivåer (SGPT) förknippade med minskad total kroppsclearance. Tidigare användning av cisplatin kan också leda till en minskning av total kroppsclearance av etoposid hos barn.

Ett inverterat förhållande mellan plasmaalbuminnivåer och njurclearance av etoposid observeras hos barn.

Kön

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

Läkemedelsinteraktioner

I en studie av effekterna av andra läkemedel på bindning in vitro av ^{14}C -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/m^2 -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

Kapselns innehåll

Vattenfri citronsyra (E330)
Makrogol 400 (E1521)
Glycerol (85 %) (E422)
Renat vatten

Kapselns hölje

Glycerol (85 %) (E422)
Gelatin (E441)
Natriumetylparahydroxybensoat (E215)

Natriumpropylparahydroxybensoat (E217)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 mjuka kapslar, tryckförpackning.

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. Vidtag alltid åtgärder för att förhindra exponering. Detta omfattar ändamålsenlig utrustning, såsom användning av handskar, samt handtvätt med tvål och vatten efter hantering av sådana produkter. Om etoposid skulle komma i kontakt med hud, slemhinnor eller ögon, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten och skölj slemhinnan eller ögon med vatten.

Öppna inte någon blisterkarta där det finns tecken på kapselläckage.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10415

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1986-06-13
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-05