

1. LEGEMIDLETS NAVN

Etoposid Ebewe 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 20 mg etoposid.

Hvert hetteglass á 2,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg etoposid.

Hvert hetteglass á 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg etoposid.

Hvert hetteglass á 10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 200 mg etoposid.

Hvert hetteglass á 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 400 mg etoposid.

Hvert hetteglass á 50 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1000 mg etoposid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass á 2,5 ml inneholder 50 mg benzylalkohol og 651,5 mg etanol

Hvert hetteglass á 5 ml inneholder 100 mg benzylalkohol og 1303 mg etanol

Hvert hetteglass á 10 ml inneholder 200 mg benzylalkohol og 2606 mg etanol

Hvert hetteglass á 20 ml inneholder 400 mg benzylalkohol og 5212 mg etanol

Hvert hetteglass á 50 ml inneholder 1 g benzylalkohol og 13,03 g etanol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, lys gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Testikkelkreft

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente cytostatika som førstelinjebehandling eller til behandling av tilbakevendende eller refraktær testikkelkreft hos voksne.

Småcellet lungekreft

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente cytostatika til behandling av småcellet lungekreft hos voksne.

Hodgkins lymfom

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente cytostatika til behandling av Hodgkins lymfom hos voksne og barn.

Non-Hodgkins lymfom

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente cytostatika til behandling av Non-Hodgkins lymfom hos voksne og barn.

Akutt myelogen leukemi

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente cytostatika til behandling av akutt myelogen leukemi hos voksne og barn.

Svangerskapsrelatert trofoblastsykdom

Etoposid er indisert som første- og andrelinjebehandling i kombinasjon med andre godkjente cytostatika til behandling av høyrisiko svangerskapsrelatert trofoblastsykdom hos voksne.

Ovariekreft

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente cytostatika til behandling av ikke-epitelial ovariekreft hos voksne.

Etoposid er indisert til behandling av platina-resistent/-refraktær epitelial ovariekreft hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Etoposid skal kun administreres og overvåkes under tilsyn av kvalifisert lege som har erfaring med antineoplastiske legemidler (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne

Anbefalt dosering av etoposid til voksne er 50-100 mg/m²/dag på dag 1 til 5 eller 100-120 mg/m² på dag 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uke i kombinasjon med andre legemidler som er indisert for sykdommen som behandles. Dosen bør justeres med tanke på de beinmargssuppressive effektene av andre legemidler i kombinasjonen, eller effektene av tidligere strålebehandling eller kjemoterapi (se pkt. 4.4) som kan ha redusert beinmargreserven.

Etter startdosen bør påfølgende doser justeres dersom nøytrofiltallet er under 500 celler/mm³ i mer enn 5 dager, dersom det oppstår feber eller infeksjoner, eller dersom blodplatetallet er under 25 000 celler/mm³ og dette ikke er forårsaket av sykdommen. Oppfølgingsdoser bør justeres dersom det utvikles en toksisitet av grad 3 eller 4, eller dersom nyreclearance er under 50 ml/min.

Ved nedsatt kreatininclearance på 15 til 50 ml/min anbefales det å redusere dosen med 25 %.

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere doseringen hos eldre pasienter (alder >65 år), med mindre nyrefunksjonen tilsier det (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, akutt myelogen leukemi.

Etoposid har vært brukt til barn med dosering fra 75 til 150 mg/m²/dag (etoposid-ekvivalent) i 2 til 5 dager i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler. Behandlingsregimet bør velges i henhold til lokal behandlingsstandard.

Eggstokkreft, småcellet lungekreft, svangerskapsrelatert trofoblastsykdom, testikkelkreft.

Sikkerhet og effekt ved bruk av etoposid hos barn under 18 år er ikke fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør følgende justering av startdosen vurderes på bakgrunn av målt kreatininclearance.

Målt kreatininclearance	Dose av etoposid
>50 ml/min	100 % av dose
15-50 ml/min	75 % av dose

Hos pasienter med kreatininclearance under 15 ml/min og som får dialyse vil det trolig være nødvendig å redusere dosen ytterligere siden clearance av etoposid blir ytterligere redusert hos disse pasientene (se pkt. 4.4). Påfølgende dosering ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør være basert på pasientens toleranse og klinisk effekt (se pkt. 4.4). Siden etoposid og dets metabolitter ikke dialyseres, kan legemidlet administreres før og etter hemodialyse (se pkt. 4.9).

Administrasjonsmåte

Etoposid blir administrert ved langsom intravenøs infusjon (vanligvis over en periode på 30 til 60 minutter) (se pkt. 4.4).

Instruksjoner for rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forholdsregler for administrering

Som for andre potensielt toksiske forbindelser må det utvises forsiktighet ved håndtering og tilberedning av etoposid oppløsning. Det kan forekomme hudreaksjoner ved utilsiktet eksponering for etoposid. Det anbefales å bruke hansker. Dersom etoposid oppløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinner, skal huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann og slimhinnene skylles med vann (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6.)
- Samtidig bruk av gulfebervaksine eller andre levende vaksiner er kontraindisert hos immunsupprimerte pasienter (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Etoposid skal kun administreres og overvåkes under tilsyn av kvalifisert lege med erfaring med antineoplastiske legemidler.

Når etoposid er vurdert brukt som kjemoterapi, må legen alltid evaluere behovet for og nytten av legemidlet mot risikoen for bivirkninger. De fleste slike bivirkninger er reversible dersom de oppdages tidlig. Dersom det oppstår alvorlige bivirkninger, skal dosen reduseres eller legemidlet seponeres og det skal igangsettes hensiktsmessige korrigerende tiltak basert på legens kliniske vurdering. Gjenopptagelse av behandling med etoposid må skje med forsiktighet, etter grundig vurdering av videre behov for legemidlet og under nøye overvåking med tanke på mulig tilbakevendende toksisitet.

Myelosuppresjon

Dosebegrensende beinmargssuppresjon er den hyppigst forekommende toksisitet relatert til etoposidbehandling.

Det er rapportert fatal beinmargssuppresjon etter administrering av etoposid. Både under og etter behandling med etoposid må pasienten undersøkes grundig og hyppig med tanke på beinmargssuppresjon. Følgende hematologiske parametre bør måles ved oppstart av behandlingen og før hver påfølgende dose etoposid: blodplattetall, hemoglobin, antall hvite blodceller og differensialtelling. Dersom det er gitt strålebehandling eller kjemoterapi før oppstart av behandling med etoposid, bør man gi beinmargen tid til restitusjon før denne behandlingen innledes. Etoposid bør ikke administreres til pasienter med nøytrofilitall under 1500 celler/mm³ eller blodplattetall under 100 000 celler/mm³, såfremt det ikke skyldes malign sykdom. Påfølgende doser etter startdosen bør justeres dersom nøytrofilitallet er under 500 celler/mm³ i mer enn 5 dager eller er forbundet med feber eller infeksjon, dersom blodplattetallet er under 25 000 celler/mm³, dersom det utvikles en toksisitet av grad 3 eller 4 eller dersom nyreclearance er under 50 ml/min.

Alvorlig beinmargssuppresjon med resulterende infeksjon eller blødning kan forekomme.

Bakterielle infeksjoner må være under kontroll før behandling med etoposid.

Sekundær leukemi

Hos pasienter behandlet med etoposid i forbindelse med kjemoterapiregimer, er det rapportert om tilfeller av akutt leukemi, som kan forekomme med eller uten en preleukemisk fase. Verken kumulativ risiko eller de predisponerende faktorer relatert til utvikling av sekundær leukemi, er kjent. Rollen til både administreringsregimer og kumulative doser av etoposid er foreslått, men er ikke klart definert.

Det er observert avvikende 11q23-kromosom ved noen tilfeller av sekundær leukemi hos pasienter behandlet med epipodofyllotoksiner. Dette kromosomavviket er også sett hos pasienter som har utviklet sekundær leukemi etter behandling med et kjemoterapiregime som ikke omfattet epipodofyllotoksiner, og ved *de novo* leukemi. Et annet karakteristisk trekk som synes å være relatert til sekundær leukemi hos pasienter behandlet med epipodofyllotoksiner, er en kort latensperiode med gjennomsnittlig, median tid til utvikling av leukemi på omtrent 32 måneder.

Overfølsomhet

Legen må være oppmerksom på muligheten for anafylaktisk reaksjon på etoposid, manifestert ved frysninger, feber, takykardi, bronkospasme, dyspné og hypotensjon, som kan være fatal. Behandlingen er symptomatisk, og behandling med etoposid skal avsluttes umiddelbart etterfulgt av administrering av pressorer, kortikosteroider, antihistaminer eller volumøkende midler etter legens skjønn. Det ble observert en økt risiko for infusjonsrelaterte overfølsomhetsreaksjoner når in-line-filtre ble brukt under administrasjon av etoposid. In-line filtre skal ikke brukes.

Hypotensjon

Etoposid skal gis kun som langsam intravenøs infusjon (vanligvis i løpet av 30 til 60 minutter) siden hypotensjon er rapportert som en mulig bivirkning av rask intravenøs injeksjon.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Det kan forekomme reaksjoner på injeksjonsstedet ved administrering av etoposid. På grunn av muligheten for ekstrasvasjon, er det tilrådelig med nøye overvåking av infusjonsstedet med tanke på mulig infiltrasjon under administrasjon av legemiddel.

Lavt serumnivå av albumin

Lavt serumnivå av albumin er assosiert med økt eksponering for etoposid. Pasienter med lavt serumnivå av albumin kan derfor ha økt risiko for etoposid-relatert toksisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat ($\text{CrCl} = 15$ til 50 ml/min) eller alvorlig ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) nedsatt nyrefunksjon som får hemodialyse, bør etoposid gis med redusert dosering (se pkt. 4.2). Hematologiske parametre bør måles og man bør vurdere å foreta dosejusteringer for påfølgende sykluser basert på hematologisk toksisitet og klinisk effekt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon bør leverfunksjonen undersøkes jevnlig på grunn av risikoen for akkumulering.

Tumorlyse-syndrom

Tumorlyse-syndrom (noen ganger fatalt) er rapportert etter bruk av etoposid i forbindelse med andre kjemoterapeutiske legemidler. Pasientene må nøye overvåkes for å oppdage tidlige tegn på tumorlyse-syndrom, særlig hos pasienter med risikofaktorer som for eksempel store, behandlingssensitive tumorer og nyresvikt. Adekvate forebyggende tiltak bør også vurderes hos pasienter som har risiko for denne behandlingskomplikasjonen.

Mutagent potensial

På grunn av det mutagene potensialet til etoposid, må både mannlige og kvinnelige pasienter bruke sikker prevensjon under og i inntil 6 måneder etter behandling. Dersom pasienten ønsker å få barn etter avsluttet behandling, anbefales genetisk konsultasjon. Siden etoposid kan redusere menns fertilitet, bør oppbevaring av sæd vurderes dersom det senere kan være aktuelt å få barn (se pkt. 4.6).

Etoposid Ebewe inneholder etanol og benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 261 mg etanol i hver ml. Mengden i 1 ml av dette legemidlet tilsvarer 7 ml øl eller 3 ml vin.

Skadelig for personer med alkoholproblemer. En dose på 270 mg av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 50,25 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 8,3 mg/100 ml.

En dose på 270 mg av dette legemidlet som gis til et barn på 10 år og vekt 30 kg vil medføre en eksponering av etanol på 117 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 19,5 mg/100 ml.

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Dette må tas i betraktning når etoposid gis til gravide eller kvinner som ammer, barn og høyrisiko-grupper, som for eksempel personer med leversykdom eller epilepsi.

Alkoholen i dette legemiddelet kan påvirke effekten av andre legemidler. Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Mengden alkohol i dette legemiddelet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Dette legemidlet inneholder 20 mg benzylalkohol i hver ml. Dette tilsvarer 180 mg per 9 ml (gjennomsnittsdose).

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Intravenøs administrasjon av benzylalkohol er forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrom"). Det er ikke kjent ved hvilken mengde benzylalkohol blir toksisk.

Økt risiko for opphopning av benzylalkohol hos yngre barn.

Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til etoposid.

Høydosebehandling med ciklosporin, som har medført plasmakonsentrasjoner på over 2000 ng/ml, administrert med peroral etoposid, har ført til en økning i eksponeringen for etoposid på 80 % (AUC) med en reduksjon av total kroppsclearance på 38 % sammenlignet med etoposid alene.

Samtidig cisplatinbehandling er forbundet med redusert total kroppsclearance av etoposid.

Samtidig fenytoinbehandling er forbundet med økt clearance og redusert effekt av etoposid, og andre enzym-induserende antiepileptika kan være forbundet med økt clearance og redusert effekt av etoposid.

In vitro er bindingsgraden til plasmaproteiner 97 %. Fenylbutazon, natriumsalisylat og aspirin kan fortrenge etoposid fra plasmaproteinbindingen.

Etoposids effekt på farmakokinetikken til andre legemidler

Samtidig behandling med antiepileptika og etoposid kan føre til nedsatt kontroll av anfall på grunn av farmakokinetiske interaksjoner mellom legemidlene.

Samtidig warfarinbehandling kan føre til forhøyet INR (international normalized ratio). Nøye overvåking av INR anbefales.

Farmakodynamiske interaksjoner

Det er økt risiko for fatal systemisk vaksinesykdom ved bruk av gulfebervaksine. Levende vaksiner er derfor kontraindisert hos pasienter med nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.3).

Ved tidligere eller samtidig bruk av andre legemidler med lignende beinmargssupprimerende virkning som etoposid, kan man forvente additive eller synergistiske effekter (se pkt. 4.4).

Kryssresistens mellom antracykliner og etoposid er påvist i prekliniske forsøk.

Pediatrisk populasjon

Det er kun foretatt interaksjonsstudier med voksne pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner og menn

Fertile kvinner skal bruke et sikkert prevensjonsmiddel, for å unngå graviditet under behandlingen med etoposid.

Etoposid har vist seg å være teratogent hos mus og rotter (se pkt. 5.3).

På grunn av det mutagene potensialet til etoposid, må både mannlige og kvinnelige pasienter bruke sikker prevensjon under behandlingen og i opptil 6 måneder etter behandlingen (se pkt. 4.4). Genetisk konsultasjon anbefales dersom pasienten ønsker å få barn etter avsluttet behandling.

Fertilitet

Siden etoposid kan svekke menns fertilitet, bør oppbevaring av sæd vurderes dersom det kan være aktuelt å få barn senere.

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data fra bruk av etoposid hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Etoposid kan generelt forårsake fosterskade ved bruk under graviditet. Etoposid skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med etoposid. Fertile kvinner bør få råd om å unngå å bli gravide.

Fertile kvinner skal bruke et sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen og i opptil 6 måneder etter behandlingen.

Dersom disse legemidlene blir brukt under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun behandles med disse legemidlene, skal pasienten informeres om den mulige faren for fosteret.

Amming

Etoposid skilles ut i morsmelk.

Det foreligger en risiko for at ammende spedbarn skal få alvorlige bivirkninger ved bruk av etoposid. Det må tas en avgjørelse om hvorvidt ammingen skal avsluttes eller legemidlet skal seponeres, tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandlingen for moren (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende etoposids innvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Etoposid kan forårsake bivirkninger som påvirker evnen til å kjøre bil og betjene maskiner, som for eksempel fatigue, somnolens, kvalme, oppkast, kortikal blindhet, overfølsomhetsreaksjoner med hypotensjon.

Pasienter som opplever slike bivirkninger bør unngå å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Dosebegrensende beinmargssuppresjon er den hyppigst forekommende toksisitet relatert til etoposidbehandling. I kliniske studier der kun etoposid ble administrert med en total dose på $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, var de hyppigst forekommende bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad leukopeni (91 %), nøytropeni (88 %), anemi (72 %), trombocytopeni (23 %), asteni (39 %), kvalme og/eller oppkast (37 %), alopesi (33 %) samt frysning og/eller feber (24 %).

Skjematisk sammendrag av bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier med etoposid og erfaringer etter markedsføring er oppført nedenfor.

Bivirkningene er oppgitt etter organklasser og hyppighet, og er inndelt i følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000, < 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksjoner*** **			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Akutt leukemi			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Beinmargssuppresjon*, leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni, anemi				
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktiske reaksjoner**			Angioødem, bronkospasmer

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer					Tumorlyse-syndrom
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet	Perifer nevropati	Epileptisk anfall/krampe-anfall***, nevrotoksisitet (f.eks. somnolens, fatigue), forbigående kortikal blindhet, optisk nevritt	
Hjerte-sykdommer		Hjerteinfarkt, arytmi			
Karsykdommer		Forbigående systolisk hypotensjon etter rask intravenøs administrering, hypertensjon	Blødninger		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Interstitiell pneumonitt, lungefibrose	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte, konstipasjon, kvalme og oppkast, anoreksi	Diaré, mukositt (inkludert stomatitt og øsofagitt)		Dyspepsi, dysgeusi	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alanin-amino-transferase, økt alkalinfosfatase, økt aspartat-amino-transferase, økt bilirubin, levertoksisitet				

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, pigmentering	Pruritus, utslett, urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, strålingsutløst dermatitt ("recall"-reaksjon)	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					Infertilitet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, malaise,	Ekstravasasjon ****, flebitt		Pyreksi	

* Beinmargssuppresjon med fatalt utfall er rapportert.

** Anafylaktiske reaksjoner kan være fatale. Det er rapportert økt hyppighet av anafylaktiske reaksjoner hos barn som fikk infusjoner med høyere konsentrasjon enn anbefalt.

***Kramper/epileptiske anfall er vanligvis relatert til allergiske reaksjoner.

**** Etter markedsføring er det rapportert ekstravasasjonskomplikasjoner som omfatter lokal toksisitet i bløtvev, opphovning, smerte, celullitt og nekrose, inkludert hudnekrose.

***** Blant annet opportunistiske infeksjoner som *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I avsnittene nedenfor er insidensen av bivirkninger, som er oppgitt som gjennomsnittlig prosentandel, tatt fra studier der kun etoposid ble benyttet som behandling.

Hematologisk toksisitet

Beinmargssuppresjon (se pkt. 4.4) med fatalt utfall er rapportert etter administrering av etoposid.

Beinmargssuppresjon er som oftest dosebegrensende. Beinmargen er vanligvis fullstendig restituert på dag 20, og ingen kumulativ toksisitet er rapportert.

Nadir for granulocytter og blodplater forekommer ca. 10-14 dager etter administrering av etoposid eller etoposidfosfat, avhengig av administrasjonsmåte og behandlingsregime. Nadir har en tendens til å forekomme tidligere ved intravenøs administrering enn ved peroral administrering.

Leukopeni og alvorlig leukopeni (under 1000 celler/mm³) ble observert hos henholdsvis 60 - 91 % og 7 - 17 % av dem som ble behandlet med etoposid/etoposidfosfat. Trombocytopeni og alvorlig trombocytopeni (under 50 000 blodplater/mm³) ble observert hos henholdsvis 28 - 41 % og 4 - 20 av dem som ble behandlet med etoposid/etoposidfosfat. Feber og infeksjon ble også rapportert som svært vanlig hos pasienter med nøytropeni som ble behandlet med etoposid. Blødning er rapportert.

Gastrointestinal toksisitet

Kvalme og oppkast er de viktigste gastrointestinale toksisiteter av etoposid. Kvalme og oppkast kan vanligvis kontrolleres ved antiemetisk behandling.

Alopesi

Reversibel alopesi, som noen ganger utvikles til fullstendig skallethet, er observert hos opptil 66 % av pasientene som er behandlet med etoposid og hos 44 % av pasientene som har fått injeksjon med etoposidfosfat.

Hypotensjon

Forbigående hypotensjon etter rask intravenøs administrering er rapportert hos pasienter behandlet med etoposid, men har ikke vært forbundet med hjertetoksisitet eller endret elektrokardiogram. Hypotensjon responderer vanligvis på avbrutt infusjon av etoposid og/eller annen hensiktsmessig støttebehandling. Når infusjonen gjenopptas, skal den foregå langsommere. Forsinket hypotensjon er ikke observert.

Hypertensjon

I kliniske studier som omfattet etoposid, er det rapportert tilfeller av hypertensjon. Dersom klinisk signifikant hypertensjon forekommer hos pasienter som behandles med etoposid, skal hensiktsmessig støttebehandling igangsettes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Det er rapportert om anafylaktiske reaksjoner under eller umiddelbart etter intravenøs administrering av etoposid.

Den rollen konsentrasjonen eller infusjonshastigheten spiller for utvikling av anafylaktiske reaksjoner, er usikker. Blodtrykket blir vanligvis normalisert i løpet av noen timer etter avsluttet infusjon. Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme i forbindelse med første dose av etoposid.

Det er rapportert om anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4) manifestert som frysninger, takykardi, bronkospasmer, dyspné, diaforese, pyreksi, pruritus, hypertensjon eller hypotensjon, synkope, kvalme og oppkast, hos 3 % (7 av 245 pasienter behandlet med etoposid i 7 kliniske studier) av pasientene som blir behandlet med etoposid. Ansiktsrødme ble rapportert hos 2 % av pasientene og utslett ble rapportert hos 3 %. Disse bivirkningene forsvinner som regel raskt når infusjonen blir avbrutt og ved administrering av pressorer, kortikosteroider, antihistaminer eller volumøkende midler etter behov.

Det er også rapportert akutte fatale reaksjoner relatert til bronkospasme i forbindelse med etoposid.

Det er også rapportert om apné med spontan pusting igjen etter at infusjonen blir avbrutt.

Metabolske komplikasjoner

Tumorlyse-syndrom (noen ganger fatalt) er rapportert etter bruk av etoposid i forbindelse med andre kjemoterapeutiske legemidler (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for pедиатriske og voksne pasienter er forventet å være lik.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Alvorlig mukositt og myelotoksisitet har vært sett ved intravenøs administrering over tre dager med totalt 2,4 g/m² til 3,5 g/m².

Metabolsk acidose og tilfeller av alvorlig levertoksisitet er rapportert hos pasienter som har fått høyere doser av etoposid enn anbefalt intravenøs dose.

Tilsvarende toksisiteter kan forventes med peroral formulering.

En spesifikk antidot er ikke tilgjengelig. Behandlingen bør derfor være symptomatisk og støttende, og pasienten skal overvåkes nøye.

Etoposid og dets metabolitter dialyseres ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske legemidler / plantealkaloider og andre naturprodukter, podofyllotoksinderivater, ATC-kode: L01C B01.

Virkningsmekanisme

Hovedeffekten av etoposid virker å være i sen S- og tidlig G₂-faser av celledyklusen i pattedyrceller. Man ser to doseavhengige responser: ved høye konsentrasjoner (10 mikrog/ml eller mer) blir celler som går inn i mitosen lysert, ved lave konsentrasjoner (0,3 til 10 mikrog/ml) hindres cellene i å gå inn i profasen. Mikrotubuli blir ikke påvirket. Den dominerende makromolekylære effekten av etoposid virker å være brudd i dobbeltstrenger pga. interaksjon med DNA-topoisomerase II, eller dannelse av frie radikaler. Etoposid har vist seg å føre til stans i metafasen i fibroblaster hos småfugl.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enten intravenøs infusjon eller administrering av perorale kapsler, viser C_{max} og AUC-verdier markerte inter- og intraindividuelle variasjoner.

Distribusjon

Gjennomsnittlige distribusjonsvolumer ved steady state er fra 18 til 29 liter. Etoposid viser liten penetrering til cerebrospinalvæsken. *In vitro* er bindingsgraden til plasmaproteiner høy (97 %).

Bindingsgraden til etoposid korrelerer direkte med serumalbumin hos kreftpasienter og friske frivillige (se pkt. 4.4). Ubundet fraksjon av etoposid korrelerer signifikant med bilirubin hos kreftpasienter.

Biotransformasjon

Hydroksyacid-metabolitten [4' dimethyl-epipodophyllic acid-9-(4,6 O-ethylidene-β-D-glucopyranoside)] som dannes ved å åpne laktonringen, finnes igjen i urin hos voksne og barn. Den er også til stede i humant plasma, trolig som trans-isomer. Glukuronid og/eller sulfatkonjugater av etoposid utskilles også i urin hos mennesker. I tillegg forekommer O-demetylering av dimetoksyfenolringen gjennom CYP450 3A4 isoenzym-banen som produserer den tilsvarende katekolen.

Eliminering

Ved intravenøs administrasjon blir disponeringen av etoposid best beskrevet som en bifaseprosess med en halveringstid på omtrent 1,5 timer og terminal halveringstid i området 4 til 11 timer. Totale kroppsclearance-verdier er fra 33 til 48 ml/min eller 16 til 36 ml/min/m² og er, som terminal halveringstid, doseuavhengige over 100 til 600 mg/ m². Etter intravenøs administrering av ¹⁴C etoposid (100 til 124 mg/m²), var gjennomsnittlig forekomst av radioaktivitet i urin 56 % (45 % av dosen ble utskilt som etoposid) og forekomst i feces var 44 % av den administrerte dosen etter 120 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Total kroppsclearance og terminal halveringstid er doseuavhengig over 100 til 600 mg/m². I samme doseområde øker AUC (områdene under plasmakonsentrasjon vs. tidskurver)- og C_{max} (maksimal plasmakonsentrasjon)-verdiene lineært med dosen.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får etoposid har vist redusert total kroppsclearance, økt AUC og høyere steady-state distribusjonsvolum (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos voksne kreftpasienter med leverdysfunksjon, blir ikke total kroppsclearance av etoposid redusert.

Eldre

Selv om det er observert små forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom pasienter over og under 65 år, anses ikke disse som klinisk signifikante.

Pediatrisk populasjon

Hos barn utskilles omtrent 55 % av dosen i urin som etoposid etter 24 timer. Gjennomsnittlig nyreclearance for etoposid er 7 til 10 ml/min/m² eller omtrent 35 % av total kroppsclearance ved doseområdet 80 til 600 mg/m². Etoposid blir derfor utskilt både renalt og ikke-renalt, dvs. metabolisme og biliær ekskresjon. Effekten av nyresykdom på plasmaclearance av etoposid er ikke kjent hos barn. Hos barn blir forhøyede SGPT-nivåer assosiert med redusert total kroppsclearance av aktiv substans. Tidligere bruk av cisplatin kan også resultere i en reduksjon av total kroppsclearance hos barn.

Det er funnet et inverst forhold mellom albuminnivåer i plasma og nyreclearance av etoposid hos barn.

Kjønn

Selv om det er observert små forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom kjønn, anses ikke disse som klinisk signifikante.

Legemiddelinteraksjoner

I en studie som vurderte effektene av andre legemidler på *in vitro*-binding av ¹⁴C etoposid til humane serumproteiner, fortrenger kun fenylbutazon, natriumsalicylat og aspirin proteinbundet etoposid i konsentrasjoner som vanligvis oppnås *in vivo* (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Anemi, leukopeni og trombocytopeni ble observert hos rotter og mus, mens det hos hunder ble observert en svak, reversibel forverring av lever- og nyrefunksjoner. Dosemultipliseringen (basert på mg/m²-doser) for disse funnene ved ikke-observert bivirkningsnivå i prekliniske studier var $\geq$ omtrent 0,05 ganger sammenlignet med den høyeste kliniske dosen. Prekliniske arter har historisk sett vært mer sensitive overfor cytotoksiske midler sammenlignet med mennesker. Det ble rapportert om testikulær atrofi, avbrudd i spermatogenesis og forsinket vekst hos rotter og mus.

Mutagenisitet

Etoposid er mutagent i pattedyrceller.

Reproduksjonstoksisitet

I dyrestudier ble etoposid assosiert med doserelatert embryotoksisitet og teratogenisitet.

Karsinogenisitet

På bakgrunn av virkningsmekanismene, bør etoposid betraktes som en potensiell karsinogen hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Benzylalkohol

Etanol 96 %

Sitronsyre, vannfri

Makrogol 300

Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Etoposid Ebewe skal ikke blandes med andre legemidler enn de produktene som nevnes i avsnitt 6.6..

Det har vært rapportert at hjelpemidler av plast, laget av akryl eller ABS polymerer kan sprekke når de brukes til ufortynnet Etoposid Ebewe konsentrat til infusjonsvæske 20 mg/ml. Denne effekten er ikke rapportert for Etoposid Ebewe etter fortynning i henhold til instruksjonene.

6.3 Holdbarhet

3 år (før rekonstituering).

Fortynnet oppløsning: 24 timer.

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning er dokumentert i 24 timer ved romtemperatur. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk. Oppbevaringstiden må ikke overstige 24 timer ved 2 - 8 °C med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte, aseptiske forhold. Se pkt. 6.6.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1, 5 eller 10 fargede hetteglass av Type I glass Ph.Eur. standard. Etoposid Ebewe fås i individuelle pakninger som inneholder 1 hetteglass (med 50 mg/2,5 ml, 100 mg/5 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml eller 1000 mg/50 ml).

Etoposid Ebewe fås i multipakninger som inneholder 5 eller 10 hetteglass (med 50 mg/2,5 ml, 100 mg/5 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml eller 1000 mg/50 ml).

Hetteglassene er forseglet med fluoropolymerdekket klorbutylgummipropper i henhold til Ph. Eur. standard.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon

Håndteres i henhold til retningslinjer for cytostatika.

Konsentrat til infusjonsvæske må ikke brukes ufortynnet.

Like før administrering skal den ønskede dosen av Etoposid Ebewe fortynnes i 50 mg/ml (5 %) glukose eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning med en konsentrasjon fra 0,2 til 0,4 mg/ml, vanligvis ikke mer enn 0,25 mg/ml for den endelige konsentrasjonen. Bør administreres som intravenøs infusjon over en periode på ikke mindre enn 30 minutter.

Konsentrasjonen av etoposid i rekonstituert infusjonsvæske bør ikke overskride 0,4 mg/ml på grunn av risiko for utfelling.

Som for andre potensielt toksiske stoffer skal forsiktighet utvises ved håndtering av etoposid (hansker, maske, ermforkle). Kontakt med hud og slimhinner skal unngås.

Skyll med vann hvis etoposid kommer i kontakt med hud.

Kun til intravenøst bruk.

Kun til engangsbruk.

Oppløsning som blir til overs skal kasseres.

Nåler, beholdere, absorberende materiale, oppløsning og annet kontaminert materiale skal plasseres i en passende ugjennomtrengelig beholder, og desinfiseres/destrueres i samsvar med lokale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav

Kun klare, partikkelfrie oppløsninger skal brukes.

Cytostatika skal ikke håndteres av gravide.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

A-4866 Unterach

Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-2479

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.09.2004

Dato for siste fornyelse: 08.03.2006

10. OPPDATERINGSDATO

24.01.2024