

1. LEGEMIDLETS NAVN

Etoposid Fresenius Kabi 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg etoposid.

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 100 mg etoposid.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 200 mg etoposid.

Hvert 25 ml hetteglass inneholder 500 mg etoposid.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 1 g etoposid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml inneholder 30 mg benzylalkohol.

1 ml inneholder 241,4 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, lys gul til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Testikkelkreft

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av førstelinje, tilbakevendende eller refraktær testikkelkreft hos voksne.

Småcellet lungekreft

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av småcellet lungekreft hos voksne.

Hodgkins lymfom

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av Hodgkins lymfom hos voksne og pediatriske pasienter.

Non-Hodgkins lymfom

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av ikke-Hodgkins lymfom hos voksne og pediatriske pasienter.

Akutt myelogen leukemi

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av akutt myelogen leukemi hos voksne og barn.

Svangerskapsrelatert trofoblastsykdom

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

Eggstokkreft

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av ikke-epitelial eggstokkreft hos voksne.

Etoposid er indisert for behandling av platina-resistent/-refraktær epitelial eggstokkreft hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksen populasjon

Den anbefalte dosen av etoposid hos voksne pasienter er 50-100 mg/m²/dag (etoposid ekvivalent) 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 indisert for sykdommen som skal behandles. Dosering bør endres for å ta hensyn til de myelosuppressive effektene av andre legemidler i kombinasjonen eller effekten av tidligere strålebehandling eller kjemoterapi (se pkt. 4.4) som kan ha redusert beinmargreserver. Dosene etter initialdosen bør justeres dersom neutrofiltall er under 500 celler/mm³ i mer enn 5 dager. I tillegg bør dosen justeres ved forekomst av feber, infeksjoner eller ved trombocytaltall under 25 000 celler/mm³, som ikke er forårsaket av sykdommen. Oppfølgingsdoser bør justeres ved forekomst av grad 3 eller 4 toksisitet, eller hvis renal kreatinin-utskillelse er under 50 ml/min. Ved nedsatt kreatinin-utskillelse på 15-50 ml/min anbefales en dosereduksjon med 25%.

Forholdsregler for administrasjon: Som med andre potensielt giftige forbindelser, bør forsiktighet utvises ved håndtering og fremstilling av etoposid-oppløsningen. Hudreaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering for etoposid kan forekomme. Bruk av hansker anbefales. Hvis etoposid oppløsningen kommer i kontakt med huden eller slimhinnen, vask straks huden med såpe og vann og skyl slimhinnen med vann (se pkt. 6.6).

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (alder > 65 år), annet enn basert på nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Hodgkins lymfom; non-Hodgkins lymfom; akutt myeloid leukemi

Etoposid hos pediatriske pasienter har blitt brukt i området fra 75 til 150 mg/m²/dag (etoposid-ekvivalent) i 2 til 5 dager i kombinasjon med andre antineoplastiske midler. Behandlingsregimet bør velges i henhold til lokalstandarden for pleie.

Eggstokkreft; småcellet lungekreft; svangerskapsrelatert trofoblastsykdom; testikkelkreft

Sikkerhet og effekt av etoposid hos barn under 18 år er ikke fastslått. Nåværende 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 kreatinin-utskillelse.

Målt kreatinin-utskillelse	Dose av etoposid
> 50 ml/ min	100 % av dosen
15-50 ml/min	75 % av dosen

Hos pasienter med kreatinin-utskillelse under 15 ml/min og som får dialyse er det sannsynlig at ytterligere dosereduksjon vil være nødvendig ettersom utskillelse av etoposid reduseres ytterligere hos disse pasientene (se pkt. 4.4). Påfølgende dosering ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør baseres på pasientens toleranse og klinisk effekt (se pkt. 4.4). Siden etoposid og dets metabolitter ikke er dialyserbar, kan legemidlet administreres før og etter hemodialyse (se pkt. 4.9).

Administrasjonsmåte

Etoposid administreres ved langsom intravenøs infusjon (vanligvis over en periode på 30-60 minutter) (se pkt. 4.4).

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, 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 monitoreres under tilsyn av kvalifisert lege med erfaring med antineoplastiske legemidler. I alle tilfeller hvor bruk av etoposid anses som kjemoterapi, må legen vurdere behovet og bruken av legemidlet mot risikoen for bivirkninger. De fleste slike bivirkninger er reversible hvis de oppdages tidlig. Dersom alvorlige bivirkninger oppstår, bør dosen reduseres eller legemidlet seponeres og det skal igangsettes hensiktsmessige korrigerende tiltak basert på legens kliniske vurdering. Gjenopptagelse av behandling med etoposid bør utføres med forsiktighet og med tilstrekkelig vurdering av videre behovet for legemidlet og under nøye overvåkning av mulig tilbakevendende toksisitet.

Myelosuppresjon

Dosebegrensende benmargssuppresjon er den mest signifikante toksisiteten forbundet med etoposidbehandling. Fatal myelosuppresjon har blitt rapportert etter administrering av etoposid. Pasienter som blir behandlet med etoposid må observeres nøye og ofte for myelosuppresjon, både under og etter behandling. Følgende hematologiske parametere måles ved behandlingsstart og før hver påfølgende dose med etoposid: antall blodplater, hemoglobin, antall hvite blodlegemer og differensialtelling. Dersom stråleterapi eller cytostatika er benyttet før behandlingsstart med etoposid, må det gis tid for restitusjon av benmargsfunksjonen før behandling med etoposid initieres.

Etoposid skal ikke administreres til pasienter med nøytrofilitall lavere enn 1 500 celler/mm³ eller blodplatetall lavere enn 100 000 celler/mm³ dersom det ikke er forårsaket av malign sykdom.

Etter startdosen skal påfølgende doser justeres hvis nøytrofilitallene blir lavere enn 500 celler/mm³ i mer enn 5 dager eller er ledsaget av feber eller infeksjon, hvis trombocytverdiene blir lavere enn 25 000 celler/mm³, hvis det utvikles en toksisitet av grad 3 eller 4, eller hvis renal utskillelse er under 50 ml/min.

Alvorlig myelosuppresjon med resulterende infeksjon eller blødning kan oppstå. Bakterielle infeksjoner bør bringes under kontroll før behandling med etoposid.

Sekundær leukemi

Forekomst av akutt leukemi, som kan oppstå med eller uten en preleukemisk fase, er rapportert hos pasienter behandlet med etoposid i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler. Verken den kumulative risikoen eller de predisponerende faktorene forbundet med utvikling av sekundær leukemi er kjent. Det er antydning at både doseringsplaner og kumulative doser med etoposid kan spille en rolle, men det er ikke tydelig definert.

En abnormitet i 11q23-kromosomet er observert i noen tilfeller med sekundær leukemi hos pasienter som har fått epipodofyllotoksiner. Denne abnormiteten er også observert hos pasienter som utviklet sekundær leukemi etter behandling med kjemoterapiregimer uten epipodofyllotoksiner og ved leukemi som oppstår *de novo*. Et annet karakteristisk trekk som er forbundet med sekundær leukemi hos pasienter som har fått epipodofyllotoksiner, ser ut til å være en kort latensperiode, med gjennomsnittlig mediantid til utvikling av leukemi på omtrent 32 måneder.

Hypersensitivitet

Leger bør være oppmerksomme på mulig forekomst av en anafylaktisk reaksjon på etoposid, manifestert ved frysninger, pyreksi, takykardi, bronkospasme, dyspné og hypotensjon, noe som kan være dødelig. Behandlingen er symptomatisk. Etoposid bør avsluttes umiddelbart, etterfulgt av administrering av pressormidler, 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 bør gis sakte kun som langsam intravenøs infusjon (vanligvis over en periode på 30-60 minutter), siden hypotensjon har blitt rapportert som en mulig bivirkning av rask intravenøs injeksjon.

Reaksjon på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan oppstå under administrering av etoposid. På grunn av muligheten for ekstravasering anbefales det å overvåke infusjonsstedet nøye for mulig infiltrering under legemiddeladministrasjon.

Lavt serumalbumin

Lavt serumalbumin er assosiert med økt eksponering for etoposid. Derfor kan pasienter med lavt serumalbumin ha økt risiko for etoposid-assosierte toksisiteter.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat ($\text{CrCl} = 15$ til 50 ml/min) eller alvorlig ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) nedsatt nyrefunksjon som gjennomgår hemodialyse, bør etoposid administreres med redusert dose (se pkt. 4.2). Hematologiske parametere bør måles og dosejusteringer i etterfølgende sykluser bør vurderes basert på hematologisk toksisitet og klinisk effekt ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Tumorlyse-syndrom

Tumorlyse-syndrom (noen ganger dødelig) har blitt rapportert etter bruk av etoposid i forbindelse med andre kjemoterapeutiske legemidler. Nøye overvåkning av pasienter er nødvendig for å oppdage tidlige tegn på tumorlyse-syndrom, særlig hos pasienter med risikofaktorer som for

eksempel store behandlingssensitive svulster og nyreinsuffisiens. Hensiktsmessige forebyggende tiltak bør også vurderes hos pasienter med risiko for denne komplikasjonen av behandlingen.

Mutagent potensial

På grunn av det mutagene potensialet for etoposid er effektiv prevensjon nødvendig for både mannlige og kvinnelige pasienter under behandling og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Genetisk konsultasjon anbefales hvis pasienten ønsker å få barn etter avslutning av behandlingen. Ettersom etoposid kan redusere mannlig fruktbarhet, kan bevaring av sæd vurderes med henblikk på senere farskap (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol

Dette legemidlet inneholder 241,4 mg alkohol (etanol) i 1 ml. Dette tilsvarer 24,14 % w/v. Mengden per 10,38 ml av dette legemidlet tilsvarer 62,64 ml øl eller 25,06 ml vin.

Skadelig for de som lider av alkoholisme.

Skal tas i betraktning hos gravide eller ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Fordi dette legemidlet vanligvis gis langsomt over en time, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 30 mg benzylalkohol i 1 ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

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).

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

Polysorbate 80

Etoposid Fresenius Kabi inneholder polysorbat 80. Hos premature spedbarn har et livstruende syndrom med lever- og nyresvikt, redusert lungefunksjon, trombocytopeni og ascites vært forbundet med et injiserbart vitamin E-produkt som inneholder polysorbat 80.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering med legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan føre til akkumulering av etanol og indusere bivirkninger, spesielt hos små barn med lav eller umoden metabolsk kapasitet.

Andre legemidlers effekter på farmakokinetikken til etoposid

Samtidig administrasjon av høye doser med cyklosporin, som resulterer i plasmakonsentrasjoner > 2000 ng/ml, og oralt etoposid har ført til en økning av AUC-verdier for etoposid på 80 %, med en 38 % reduksjon av total utskillelse sammenlignet med etoposid som monoterapi.

Samtidig behandling med cisplatin er forbundet med redusert total utskillelse av etoposid.

Samtidig behandling med fenytoin er forbundet med økt utskillelse av etoposid og redusert effekt, og annen enzymfremkallende antiepileptisk terapi kan være assosiert med økt clearance av etoposid og redusert effekt.

Forsiktighet bør utvises når etoposid administreres med legemidler som kan redusere effekten av etoposid.

In vitro plasmaproteinbinding er 97%. Fenylbutazon, natriumsalicyat og acetylsalisylsyre kan forskyve etoposid fra plasmaproteinbinding.

Effekt av etoposid på farmakokinetikken til andre legemidler

Samtidig behandling med antiepileptika og etoposid kan føre til redusert anfallskontroll på grunn av farmakokinetiske interaksjoner mellom legemidlene.

Samtidig behandling med warfarin og etoposid kan resultere i forhøyet INR (International normalized ratio). Nøyе overvåking av INR er anbefalt.

Farmakodynamiske interaksjoner

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

Tidligere eller samtidig bruk av andre legemidler med lignende myelosuppressiv virkning som etoposid, kan forventes å ha additive eller synergiske effekter (se pkt. 4.4).

Kryssresistens mellom antracykliner og etoposid er rapportert i prekliniske eksperimenter.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/Prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under etoposidbehandling. Etoposid har vist seg å være teratogent hos mus og rotter (se pkt. 5.3).

På grunn av at etoposid er potensielt mutagent, er det påkrevd med effektiv prevensjon for både mannlige og kvinnelige pasienter under behandling og opptil 6 måneder etter behandling. Genetisk veiledning er anbefalt dersom pasienten ønsker barn etter endt behandling.

Svangerskap

Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruk av etoposid hos gravide kvinner. Studier hos dyr har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Generelt kan etoposid forårsake fosterskader når det administreres til gravide. Etoposid bør ikke brukes under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med etoposid. Kvinner i fertil alder bør rådes til å unngå å bli gravid. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling. Hvis dette legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun behandles med dette legemidlet, bør pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Etoposid utskilles i morsmelk hos mennesker. Det foreligger en risiko for alvorlige bivirkninger hos diende spedbarn ved bruk av etoposid. Det må tas en beslutning om å avslutte amming eller å avbryte

etoposid, tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene med terapi for kvinnen (se pkt. 4.3).

Benzylalkohol utskilles mest sannsynlig i morsmelken og kan bli absorbert av spedbarnet.

Fertilitet

Siden etoposid kan redusere fertilitet hos menn, kan konservering av sæd vurderes for senere farskap.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av etoposid sin påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Etoposid kan forårsake bivirkninger som påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bivirkningene kan være for eksempel fatigue, somnolens, kvalme, oppkast, kortikal blindhet og overfølsomhetsreaksjoner med hypotensjon.

Pasienter som opplever slike bivirkninger bør informeres om å unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dosebegrensende benmargssuppresjon er den mest signifikante toksisiteten forbundet med etoposid-behandling. I kliniske studier hvor etoposid ble administrert som et enkelt legemiddel i en total dose på ≥ 450 mg/m² var de hyppigst forekommende bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad leukopeni (91%), nøytropeni (88%), anemi (72%) trombocytopeni (23%), asteni (39%), kvalme og/eller oppkast (37%), alopecia (33%) og frysinger og/eller feber (24%).

Tabulert sammendrag av bivirkninger

Følgende bivirkninger ble rapportert fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring med etoposid. Disse bivirkningene ble presentert i henhold til organklasser og frekvens, som er definert i følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger (MedDRA betegnelser)
<i>Infeksjoner og infestasjoner</i>	Vanlige	Infeksjon*
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	Vanlige	Akutt leukemi
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer*</i>	Svært vanlige	Myelosuppresjon**, leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni, anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Vanlige	Anafylaktiske reaksjoner ***

	Ikke kjent	Angioødem og bronkospasmer
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Ikke kjent	Tumorlyse-syndrom
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Perifer neuropati
	Sjeldne	Krampeanfall****, optisk neuritt, forbigående kortikal blindhet, neurotoksisitet (f.eks. søvnighet, fatigue)
<i>Hjertesykdommer</i>	Vanlige	Hjerteinfarkt, arytmi
<i>Karsykdommer</i>	Vanlige	Forbigående systolisk hypotensjon etter rask intravenøs administrasjon, hypertensjon
	Mindre vanlige	Blødning
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Sjeldne	Lungefibrose, interstitiell pneumonitt
	Ikke kjent	Bronkospasmer
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Svært vanlige	Magesmerter, forstoppelse, kvalme og oppkast, anoreksi
	Vanlige	Mukositt (inkludert stomatitt og øsofagitt), diaré
	Sjeldne	Dysfagi, smaksforstyrrelse
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Svært vanlige	Hepatotoksisitet, økt alaninaminotransferase, økt alkalisk fosfatase, økt aspartat aminotransferase, økt bilirubin
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Svært vanlige	Alopesi, pigmentering
	Vanlige	Utslett, urtikaria, kløe
	Sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, strålingsdermatitt (radiation recall dermatitis)
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Ikke kjent	Infertilitet
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige	Asteni, sykdomsfølelse
	Vanlige	Ekstravasasjon*****, flebitt
	Sjeldne	Pyreksi

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

****** Myelosuppresjon med dødelig utfall har blitt rapportert.

******* Anafylaktiske reaksjoner kan være fatale.

******** Krampeanfall er i enkelte tilfeller assosiert med allergiske reaksjoner.

********* Komplikasjoner ved ekstravasasjon rapportert etter markedsføring omfatter lokal toksisitet i bløtvev, hevelse, smerte, cellulitt og nekrose, inkludert hudnekrose.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I avsnittene nedenfor er forekomsten av bivirkninger, angitt som gjennomsnittlig prosentverdi, hentet fra studier der etoposid ble brukt som eneste legemiddel i behandlingen.

Hematologiske bivirkninger:

Myelosuppresjon (se pkt. 4.4) med fatalt utfall har blitt rapportert etter administrasjon av etoposid. Myelosuppresjon er oftest dosebegrensende. Benmargen er vanligvis fullstendig restituert etter 20 dager, og det er ikke rapportert kumulativ toksisitet.

Granulocytters og blodplaters bunnivå pleier å nå ca. 10-14 dager etter administrasjon av etoposid, avhengig av administrasjonsmåte og behandlingsopplegg. Bunnivået pleier å nå tidligere ved intravenøs administrasjon sammenlignet med oral administrasjon.

Leukopeni og alvorlig leukopeni (mindre enn 1000 celler/mm³) ble observert hos henholdsvis 91 % og 17 % for etoposid. Trombocytopeni og alvorlig trombocytopeni (mindre enn 50 000 blodplater/mm³) ble sett hos henholdsvis 23 % og 9 % for etoposid. Rapporter om feber og infeksjon var også svært vanlige hos pasienter med nøytropeni som ble behandlet med etoposid. Blødning har blitt rapportert.

Gastrointestinale bivirkninger:

Kvalme og oppkast er hovedtypen gastrointestinal toksisitet av etoposid. Kvalme og oppkast kan vanligvis forebygges/kontrolleres av antiemetisk behandling.

Alopesi:

Reversibel alopesi, som noen ganger utvikles til total skallethet, har blitt observert hos inntil 44 % av pasientene som ble behandlet med etoposid.

Hypotensjon:

Forbigående hypotensjon etter rask intravenøs administrasjon har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med etoposid og har ikke blitt assosiert med hjertebivirkninger eller elektrokardiografiske endringer. Hypotensjon responderer vanligvis på seponering av infusjon med etoposid og/eller annen passende støttebehandling. Ved ny oppstart av infusjonen bør det benyttes en langsommere administrasjonshastighet. Ingen forsinket hypotensjon er sett.

Hypertensjon:

I kliniske studier med etoposid er det rapportert tilfeller av hypertensjon. Dersom det oppstår klinisk signifikant hypertensjon hos pasienter som får etoposid skal det iverksettes passende støttebehandling.

Hypersensitivitet:

Anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert å forekomme under eller straks etter intravenøs administrasjon av etoposid. Hvilken rolle konsentrasjonen eller infusjonshastigheten spiller i utviklingen av slike reaksjoner er usikkert. Blodtrykket normaliserer seg vanligvis i løpet av få timer etter seponering av infusjonen. Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme ved første dose av etoposid.

Anafylaktiske reaksjoner, manifestert ved frysninger, takykardi, bronkospasme, dyspné, diforese, pyreksi, kløe, hypertensjon eller hypotensjon, synkope, kvalme og oppkast har blitt rapportert å forekomme hos 3% av pasientene behandlet med etoposid. Rødming i ansiktet ble rapportert hos 2% av pasientene og hudutslett i 3%. Disse reaksjonene har vanligvis reagert raskt på å avbryte infusjonen og administrasjon av pressormidler, kortikosteroider, antihistaminer eller volumutvidere etter behov

Akutte fatale reaksjoner assosiert med bronkospasme har blitt rapportert ved behandling med etoposid. Apné med spontan gjenopptakelse av puste etter avslutning av infusjon har også blitt rapportert.

Metabolske komplikasjoner:

Tumorlysesyndrom (noen ganger dødelig) har blitt rapportert etter bruk av etoposid sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen mellom pediatrike pasienter og voksne forventes 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

Totale doser på 2,4 g/m² til 3,5 g/m² administrert intravenøst i løpet av tre dager har resultert i alvorlig mukositt og myelotoksisitet.

Hos pasienter som har fått høyere enn anbefalt intravenøs dose av etoposid, har det vært rapportert tilfeller av metabolsk acidose og alvorlig levertoksisitet. Lignende toksisiteter kan forventes ved oral formulering. Et spesifikt antidot er ikke tilgjengelig. Behandling bør derfor være symptomatisk og støttende og pasientene bør overvåkes nøye. Etoposid og dets metabolitter er ikke dialyserbare.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostatika, plantealkaloider og andre naturprodukter; podofyllotoksinderivater, ATC-kode: L01CB01

Virkningsmekanisme

Hovedvirkningen av etoposid ser ut til å ligge på sen S og tidlig G₂-delen av celledyklusen i pattedyrceller. To doseavhengige responser er sett: Ved høye konsentrasjoner (10 mcg/ml eller mer) lyseres celler som kommer inn i mitose; Ved lave konsentrasjoner (0,3 til 10 mcg/ml) hemmes celler fra å komme inn i profase. Mikrotubuli-samlingen påvirkes ikke. Den dominerende makromolekylære effekten av etoposid ser ut til å være brudd på dobbeltstrengen ved en interaksjon med DNA-topoisomerase II eller ved dannelsen av frie radikaler. Etoposid har vist seg å forårsake stans i metafase i fibroblaster hos kylling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enten intravenøs infusjon eller administrasjon av orale kapsler viser C_{max} og AUC-verdier markerte intra-og interindividuelle variasjoner.

Distribusjon

De gjennomsnittlige fordelingsvolumene ved steady state varierer fra 18 til 29 liter. Etoposid viser lav penetrasjon i CSF. In vitro er etoposid høyt proteinbundet (97%) til humane plasmaproteiner.

Etoposidbindingsforhold korrelerer direkte med serumalbumin hos kreftpasienter og normale frivillige (se pkt. 4.4). Ubundet brøkdel av etoposid korrelerer signifikant med bilirubin hos kreftpasienter.

Biotransformasjon

Hydroksysyremetabolitten [4'-dimetyl-epipodofyllsyre-9- (4,6 0-etyliden- β -D-glukopyranosid)], dannet ved åpning av laktonringen, finnes i urinen hos voksne og barn. Det er også tilstede i human plasma, antagelig som trans-isomer. Glukuronid og/eller sulfatkonjugater av etoposid utskilles også i human urin. I tillegg skjer O-demetylering av dimetoksyfenolringen gjennom CYP450 3A4 isoenzym-banen for å produsere den tilsvarende katekol.

Eliminasjon

Ved intravenøs administrering beskrives disposisjonen av etoposid best som en bifasisk prosess med en distribusjonshalveringstid på omtrent 1,5 timer og terminal halveringstid fra 4 til 11 timer. Totale kroppsclearance er fra 33-48 ml/min eller 16-36 ml/min/ m² og, som den terminale eliminasjonshalveringstiden, er uavhengig av dose over et område på 100-600 mg/m². Etter intravenøs administrering av ¹⁴C etoposid (100 til 124 mg/m²) var gjennomsnittlig gjenvinning av radioaktivitet i urinen 56% (45% av dosen ble utskilt som etoposid) og fekal gjenvinning av radioaktivitet var 44% av den administrerte dosen ved 120 timer.

Linearitet / ikke-linearitet

Total kroppsutskillelse og terminal eliminasjonshalveringstid er uavhengig av dose over et område på 100 til 600 mg/m². Over samme doseringsområde øker områdene under plasmakonsentrasjonen vs. tidskurver (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) verdier lineært med dose.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos voksne kreftpasienter med leverdysfunksjon reduseres ikke total kroppsutskillelse av etoposid.

Eldre populasjon

Selv om små forskjeller i farmakokinetiske parametere mellom pasienter ≤ 65 år og > 65 år har blitt observert, anses disse ikke for å være klinisk signifikante.

Pediatrisk populasjon

Hos barn blir ca. 55% av dosen utskilt i urinen som etoposid i løpet av 24 timer. Gjennomsnittlig renal utskillelse av etoposid er 7 til 10 ml/min/m² eller ca. 35% av den totale kroppsutskillelse over et doseområde på 80 til 600 mg/m². Etoposid blir derfor fjernet av både nyre- og nonrenale prosesser, dvs. metabolisme og galleutskillelse. Effekten av nyresykdom på plasmautskillelse av etoposid er ikke kjent hos barn. Hos barn er forhøyede SGPT-nivåer assosiert med redusert total kroppsutskillelse av legemiddel. Tidligere bruk av cisplatin kan også resultere i en reduksjon av total kroppsutskillelse av etoposid hos barn. Et inverst forhold mellom plasmaalbuminnivåer og renal utskillelse av etoposid er funnet hos barn.

Kjønn

Selv om små forskjeller i farmakokinetiske parametere mellom kjønnene er observert, anses disse ikke for å være klinisk signifikante.

Legemiddelinteraksjoner

I en studie av virkningene av andre legemidler på *in vitro* binding av ¹⁴C etoposid til humane serumproteiner, fortrenger kun fenylbutazon, natriumsalisylat og acetylsalisylsyre 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 hunder hadde mild reversibel forverring av lever- og nyrefunksjoner. Flere doser (basert på mg/m²-doser) for disse funnene ved ikke-observert bivirkningsnivå i prekliniske studiene var $\geq$ cirka 0,05 ganger i forhold til den høyeste kliniske dosen. Prekliniske arter har historisk sett vært mer følsomme sammenlignet med mennesker overfor cytotoksiske midler. Testikulær atrofi, avbrudd i spermatogenese og vekstretardasjon ble rapportert hos rotter og mus.

Mutagenitet

Etoposid er mutagent i pattedyrceller.

Reproduksjonstoksisitet

I dyreforsøk var etoposid forbundet med doserelatert embryotoksisitet og teratogenisitet.

Karsinogenisitet

På grunn av virkningsmekanismen bør etoposid anses som en potensiell karsinogen hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol 300
Polysorbat 80 (E433)
Benzylalkohol (E1519)
Etanol
Sitronsyre, vannfri (E330)

6.2 Uforlikeligheter

Det er rapportert at utstyr av plast laget av akryl eller ABS polymerer har sprukket når det blir brukt sammen med ufortynnet etoposid. Denne effekten har ikke blitt rapportert med etoposid etter fortynning av konsentratet til infusjonsvæske i henhold til angitte retningslinjer.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år.

Etter fortynning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet under bruk av oppløsningen etter fortynning til en konsentrasjon mellom 0,2 mg/ml og 0,4 mg/ml er vist å være opptil 24 timer ved 15-25 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør produktet anvendes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride 12 timer ved 15-25 °C, med mindre tilberedningen er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Det fortynnede produktet skal ikke oppbevares i kjøleskap (2-8 °C) da dette kan føre til utfelling. Oppløsninger som viser tegn til utfelling skal ikke brukes.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I, klart, støpt hetteglass av glass på 5 ml, 10 ml, 30 ml eller 50 ml, lukket med 20 mm brombutyl gummipropp, og forseglet med 20 mm flip-off aluminiumskapsel (henholdsvis grønn, blå, rød og gul).

Pakningsstørrelser: Etoposid er tilgjengelig i pakningsstørrelser som inneholder 1 hetteglass med 5 ml, 10 ml, 25 ml og 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etoposid må fortynnes umiddelbart før bruk med enten 50 mg/ml (5%) glukose i vann eller 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridløsning for å gi en sluttkonsentrasjon på 0,2 mg/ml til 0,4 mg/ml. Ved høyere konsentrasjoner kan utfelling av etoposid forekomme.

Oppløsninger som viser tegn til utfelling skal ikke benyttes. Etoposid SKAL IKKE GIS SOM RASK INTRAVENØS INJEKSJON.

For avfallshåndtering og sikkerhetsinformasjon skal retningslinjer vedrørende sikker håndtering av antineoplastiske legemidler følges. All kontakt med legemidlet skal unngås. Under tilberedning og rekonstituering må en strengt aseptisk arbeidsteknikk benyttes. Beskyttende tiltak skal inkludere bruk av hansker, maske, vernebriller og beskyttende klær. Bruk av LAF-benk anbefales.

Hansker skal brukes under administrasjon. Gravide frarådes å håndtere kjemoterapeutiske legemidler. Alt avfall skal håndteres i henhold til retningslinjer for cytostatika.

Hvis etoposid kommer i kontakt med hud, slimhinner eller øyne, må du umiddelbart vaske grundig med vann. Såpe kan brukes for å rengjøre huden.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8690

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

15.04.2014 / 13.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024