

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoposide Accord 20 mg/ml Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 20 mg etoposidia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg etoposidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg etoposidia.

Yksi 12,5 ml:n injektiopullo sisältää 250 mg etoposidia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg etoposidia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg etoposidia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg etoposidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Bentsyylialkoholi: 30 mg/ml

Vedetön etanoli: 240,64 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Valmiste on kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos, jossa käytännöllisesti katsoen ei ole lainkaan hiukkasia.

pH: 3,0 – 4,0

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### **Kivessyöpä**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa uuden, uusiutuneen tai refraktaarisen kivessyövän hoidossa aikuisilla.

#### **Pienisolainen keuhkosityöpä**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa aikuisilla.

#### **Hodgkinin lymfooma**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa Hodgkinin lymfooman hoidossa aikuisilla ja pediatriisilla potilailla..

#### **Non-Hodgkinin lymfooma**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa non-Hodgkinin lymfooman hoidossa aikuisilla ja pediatriisilla potilailla.

### **Akuutti myeloinen leukemia**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa akuutin myeloidisen leukemian hoidossa aikuisilla ja pediatriisilla potilailla.

### **Raskausajan trofoblastinen neoplasia**

Etoposide Accord on tarkoitettu ensisijaiseksi ja toissijaiseksi hoidoksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa raskauden ajan suuren riskin trofoblastiseen neoplasiaan aikuisilla.

### **Munasarjasyöpä**

Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden hyväksytyjen kemoterapiavalmisteiden kanssa ei-epiteelialisen munasarjasyövän hoidossa aikuisilla. Etoposide Accord on tarkoitettu käytettäväksi platinaresistentin/refraktaarisen, epiteelialisen munasarjasyövän hoidossa aikuisilla.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Etoposide Accord tulee antaa ja käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä (ks. kohta 4.4).

### *Aikuiset potilaat*

Etoposidin suositettu annos aikuisilla potilailla on 50-100 mg/m<sup>2</sup>/päivässä päivinä 1-5 tai 100-120 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1, 3 ja 5 yhdessä muiden hoidettavan sairauden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa. Annosta tulee muuttaa huomioiden muiden yhdistelmähoidossa käytettyjen lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aikaisemman sädehoidon tai kemoterapian vaikutukset (ks. kohta 4.4), jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Ensimmäistä annosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm<sup>3</sup> yli viiden päivän ajan. Lisäksi annosta tulee muuttaa toistuvien kuumeiden tai tulehdusten tapauksessa tai jos trombosyyttimäärä on alle 25 000 solua/mm<sup>3</sup> ja tämä ei ole sairauden aiheuttamaa. Seuraavia annoksia tulee muuttaa luokan 3 tai 4 toksisuuden tapauksessa tai jos munuaisten kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Jos kreatiniinipuhdistuma on laskenut tasolle 15-50 ml/min, annoksen vähentämistä 25 %:lla suositellaan.

Käyttöön liittyvät varoimet: Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten yhdisteiden kohdalla etoposidin käsittelyssä ja valmistamisessa on noudatettava varovaisuutta. Vahingossa tapahtuneeseen altistumiseen etoposidille saattaa liittyä ihoreaktioita. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos Etoposide Accord joutuu kontaktiin ihon tai limakalvojen kanssa, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtelee limakalvot vedellä (ks. kohta 6.6).

### *Pediatriiset potilaat*

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Varoitukset ja varoimet, jotka on otettava huomioon ennen hoitosyklin aloittamista (ks. kohta 4.4).

### Hodgkinin lymfooma; non-Hodgkinin lymfooma; akuutti myeloinen leukemia

Etoposide Accordia käytetään pediatriisilla potilailla annostusalueella 75–150 mg/m<sup>2</sup>/päivässä 2-5 päivän aikana yhdessä muiden antineoplastisten valmisteiden kanssa. Hoito-ohjelma olisi valittava paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

### Munasarjasyöpä; pienisolainen keuhkosityöpä; raskausajan trofoblastinen neoplasia; kivessyöpä

Etoposidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan, kohdassa 5.2 kuvatun tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### *Äkkäät potilaat*

Annostusta ei tarvitse muuttaa äkkäillä potilailla (> 65-vuotiaat), lukuun ottamatta munuaisten toiminnan vaatimia muutoksia (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on harkittava aloitusannoksen muutosta seuraavasti perustuen kreatiniinipuhdistuman mittaukseen.

Mitattu kreatiniinipuhdistuma	Etoposidiannos
> 50 ml/min	100 % annoksesta
15-50 ml/min,	75 % annoksesta

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min ja jotka saavat dialyysihoitoa, annosta joudutaan todennäköisesti laskemaan lisää, sillä näillä potilailla etoposidipuhdistuma heikkenee edelleen (ks. kohta 4.4). Munuaisten lievistä tai vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla myöhemmän annostuksen tulee perustua potilaan toleranssille ja lääkkeen kliiniseen vaikutukselle (ks. kohta 4.4). Koska etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida, se voidaan antaa ennen hemodialyysia tai sen jälkeen (ks. kohta 4.9).

#### Antotapa

Etoposidi annetaan hitaasti suonensisäisellä infuusiolla (yleensä 30-60 minuutin jakson aikana) (ks. kohta 4.4).

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen antoa, ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imettäminen (ks. kohta 4.6)
- Samanaikaisesti annettava keltakuumerokotus tai muu elävä rokote on kontraindisoitu immunosuppressoituille potilaille (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Etoposidi tulee antaa ja sen käyttöä seurata ainoastaan sellaisen pätevän lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä. Kaikissa tilanteissa, joissa etoposidin käyttöä harkitaan kemoterapiahoidossa, lääkärin tulee arvioida lääkkeen tarve ja hyödyllisyys haittavaikutusten riskiä vasten. Useimmat näistä haittavaikutuksista voidaan hoitaa, jos ne havaitaan aikaisessa vaiheessa. Jos haittavaikutukset ovat vakavia, lääkkeen annosta tulee pienentää tai sen käyttö lopettaa ja soveltuviin hoitotoimiin tulee ryhtyä lääkärin kliinisen harkinnan mukaan. Etoposidihoidon uudelleen aloittaminen tulee suorittaa varoen, ottaen riittävästi huomioon lääkkeen jatkuva tarve ja seuraten tarkasti toksisuuden mahdollista uusiutumista.

#### ***Myelosuppressio***

Tärkein etoposidihoitoon liittyvä toksisuus on annosta rajoittava luuydinsuppressio. Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Etopodilla hoidettavia potilaita tulee seurata tarkasti ja usein myelosuppression varalta sekä hoidon aikana että sen jälkeen. Seuraavat hematologiset arvot tulee mitata hoidon alussa ja ennen jokaista seuraavaa etoposidiannosta: verihiutalemäärä, hemoglobiini, valkosolujen määrä ja niiden erittelylaskenta. Jos ennen etoposidihoidon aloittamista on annettu sädehoitoa tai solunsalpaajahoidoa, tulee odottaa riittävän kauan ennen hoidon aloittamista, jotta luuydin ehtii palautua. Etoposidia ei tule antaa potilaille, joiden neutrofiilimäärä on alle 1 500 solua/mm<sup>3</sup> tai jos verihiutalemäärä on alle 100 000/mm<sup>3</sup>, ellei tämä johdu pahanlaatuisesta sairaudesta. Aloitusannosta seuraavia annoksia tulee muuttaa, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm<sup>3</sup> yli viiden päivän ajan tai jos siihen liittyy kuumetta tai tulehduksia, jos verihiutalemäärä on alle 25 000 solua/mm<sup>3</sup>, jos potilaalle kehittyy mikä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuus tai jos munuaispuhdistuma on alle 50 ml/min. Vakavaa myelosuppressiota ja siitä johtuvia tulehduksia tai verenvuotoa voi esiintyä. Bakteerien aiheuttamat tulehdukset tulee hoitaa ennen kuin etoposidihoito aloitetaan.

#### ***Sekundaarinen leukemia***

Potilailla, joita on hoidettu etoposidia sisältävällä kemoterapiahoidolla, on esiintynyt akuuttia leukemiaa, jota voi esiintyä sekä yhdessä myelodysplastisen oireyhtymän kanssa että ilman.

Kumulatiivista riskiä tai sekundaarisen leukemian kehittymiseen liittyviä altistavia tekijöitä ei tunneta. Syiksi on ehdotettu etoposidin annosteluohjelmat ja kumulatiiviset annokset, mutta niitä ei ole selvästi määritetty.

Kromosomaalinen poikkeavuus 11q23:ssa on havaittu joissakin sekundaarisen leukemian tapauksissa potilailla, joille annettiin epipodofyllotoksineja. Tätä poikkeavuutta on myös todettu potilailla, joille kehittyi sekundaarinen leukemia kemoterapioiden jälkeen jotka eivät sisältäneet epipodofyllotoksineja sekä *de novo* –leukemiapotilailla. Toinen sekundaariseen leukemiaan liittynyt luonteenomainen piirre epipodofyllotoksineja saaneilla potilailla on ollut ilmeisesti lyhyt latenssiaika, jolloin keskimääräinen mediaaniaika leukemian kehittymiseen on ollut noin 32 kuukautta.

### ***Yliherkkyys***

Lääkärien tulee olla tietoisia anafylaktisen reaktion mahdollisuudesta etoposidin käytön yhteydessä. Sen oireita ovat vilunväreet, pyreksia, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio, ja se voi johtaa kuolemaan. Hoito on symptomaattista. Etoposidihoito tulee lopettaa välittömästi, jonka jälkeen oireita hoidetaan antamalla verenpainetta nostavia aineita, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalääjentyä lääkärin harkinnan mukaisesti. Infuusion liittyvien yliherkkyysreaktioiden riskin havaittiin lisääntyvän, kun etoposidin annossa käytettiin infuusiosuodattimia. Infuusiosuodattimia ei pidä käyttää.

### ***Hypotensio***

Etoposidia tulee antaa ainoastaan hitaasti suonensisäisenä infuusiona (yleensä 30-60 minuutin jakson aikana), sillä nopean suonensisäisen injektion mahdollisena haittavaikutuksena on raportoitu hypotensiota.

### ***Injektio kohdan reaktiot***

Injektio kohdan reaktioita voi ilmetä etoposidin antamisen aikana. Ekstravasaation mahdollisuuden huomioiden suonensisäisen injektion alueen tarkkaa valvontaa suositellaan mahdollisen infiltraation varalta lääkkeen antamisen aikana.

### ***Matala seerumin albumiini***

Jatkuvaan etoposidialtistumiseen liittyy seerumin albumiinimäärän lasku. Tästä syystä potilailla, joiden seerumin albumiini on matala, voi olla suurempi etoposidiin liittyvän toksisuuden riski.

### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Potilaille, joilla on lievä ( $CrCl = 15-50$  ml/min) tai vakava ( $CrCl < 15$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoitoa, tulee antaa pienennetty annos etoposidia (ks. kohta 4.2).

Hematologiset arvot tulee mitata ja annosmuutoksia seuraavissa sykleissä harkita hematologisen toksisuuden ja kliinisen tehon perusteella potilailla, joilla on lievä tai vakava munuaisten vajaatoiminta.

### ***Akuutti munuaisten vajaatoiminta***

Erityisesti lapsilla on raportoitu palautuvaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, kun suuria annoksia ( $2220$  mg/m<sup>2</sup> tai  $60$  mg/kg) Etoposide Accordia ja koko kehon säteilytystä on käytetty ennen hematopoieettisten kantasolujen siirtoa. Munuaisten toiminta tulee arvioida ennen Etoposide Accordin antoa ja sen jälkeen, kunnes munuaisten toiminta on täysin palautunut (ks. kohta 4.8).

### ***Maksan vajaatoiminta***

Maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden maksan toimintaa tulee seurata kumuloitumisen riskin takia.

### ***Tuumorilyysioireyhtymä***

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä käytetään yhdessä muiden kemoterapialääkkeiden kanssa. Potilaita tulee seurata tarkasti tuumorilyysioireyhtymän varhaisten merkkien havaitsemiseksi erityisesti sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on riskitekijöitä, kuten suuria, hoitoherkkiä tuumoreita tai munuaisten vajaatoimintaa. Soveltuvia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä tulee myös harkita potilailla, joilla on tämän hoitokomplikaation riski.

### ***Mutageenisuus***

Etoposidin mutageenisuus huomioiden sekä nais- että miespuolisten potilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintäänkuusi kuukautta sen lopettamisen jälkeen. Perinnöllisyyslääketieteellistä konsultaatiota suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon lopettamisen jälkeen. Koska etoposidi saattaa huonontaa miespuolisten potilaiden hedelmällisyyttä, sperman säilyttämistä myöhempää isyyttä varten voidaan harkita (ks. kohta 4.6).

### **Kliinik on oltava tietoinen seuraavasta (seuraavista) apuaineesta (apuaineista):**

Etanoli

Etoposide Accord sisältää 30,5 % alkoholia (etanolia), joka vastaa 240,64 mg:aa etanolia 1 millilitrassa konsentraattia, eli enintään 1,2 g etanolia 5 ml:n injektio-pulloa kohden, vastaten 30 ml olutta tai 12,55 ml viiniä ja enintään 3 g etanolia 12,5 ml:n injektio-pulloa kohden, vastaten 75 ml olutta tai 31,4 ml viiniä.

Terveysriski on olemassa maksasairauspotilailla, alkoholisteilla, epileptikoilla, potilailla, joilla on elimellisiä aivosairauksia, raskaana olevilla ja imettävillä naisilla sekä lapsilla, muun muassa. Muiden lääkkeiden teho saattaa olla vähentynyt tai lisääntynyt.

Bentsyylialkoholi

Etoposide Accord sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Ei saa antaa vastasyntyneelle lapselle (enintään 4 viikon ikäiselle). Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille. Varovaisuutta tulee noudattaa raskaana olevien tai imettävien potilaiden kohdalla tai jos potilaalla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistista asidoosia).

Polysorbaatti 80

Etoposide Accord sisältää polysorbaatti 80:aa. Vastasyntyneillä imeväisillä on havaittu hengenvaarallinen maksoireyhtymä, kolestaasi ja munuaisten vajaatoiminta, keuhkotoiminnan heikentyminen, trombosytopenia ja askites, joka on liittynyt polysorbaatti 80:aa sisältävään injektoitavaan E-vitamiinivalmisteeseen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### ***Muiden lääkkeiden vaikutukset etoposidin farmakokinetiikkaan***

Siklosporiini annettuna suurina annoksina, jotka johtavat yli 2 000 ng/ml plasma-arvoihin, yhdessä suun kautta annetun etoposidin kanssa on johtanut etoposidialtistuksen (AUC) kasvuun 80 %:lla sekä 38 %:n laskuun etoposidin kokonaispuhdistumassa kehosta verrattuna hoitoon pelkästään etoposidilla.

Samanaikaiseen sisplatiinihoitoon liittyy etoposidin vähentynyt kokonaispuhdistuma kehosta.

Samanaikaiseen fenytoiini- tai fenobarbitaalihoitoon liittyy etoposidin lisääntynyt puhdistuma ja vähentynyt teho ja muihin entsyymejä indusoiviin antiepilepsiahoitoihin voi liittyä kohonnut etoposidin puhdistuma ja vähentynyt teho.

Plasman proteiinisidonnaisuus *in vitro* on 97 %. Fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyylisalisyylihappo saattavat syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen etoposidin.

### ***Etoposidin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan***

Antiepileptisten lääkkeiden ja Etoposide Accordin samanaikainen käyttö voi johtaa kouristuskohtausten hallinnan huonontumiseen lääkkeiden farmakokineettisten yhteisvaikutusten takia.

Varfariinin ja etoposidin yhteiskäyttö saattaa nostaa kansainvälistä suhdelukua (INR). Suhdeluvun (INR) huolellista tarkkailua suositellaan.

### ***Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset***

Kuolemaan johtavan, systeemisen rokotesairauden riski on olemassa keltakuumerokotetta käytettäessä. Eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden käyttö immunosuppressoiduilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Muiden samankaltaisia myelosuppressiivisia vaikutuksia omaavien lääkkeiden käytön ennen etoposidin käyttöä tai samanaikaisesti sen kanssa voidaan odottaa aiheuttavan additiivisia tai synergistisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Antrasykliinien ja etoposidin välillä on raportoitu ristiresistenssiä prekliinisissä kokeissa.

### **Pediatriset potilaat**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla**

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää soveltuvaa ehkäisymenetelmää raskauden välttämiseksi etoposidihoidon aikana. Etoposidin on todettu olevan teratogeenistä hiirillä ja rotilla (ks. kohta 5.3). Etoposidin mutageenisuuden huomioiden sekä nais- että miespuolisten potilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Geneettistä konsultaatiota suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon lopettamisen jälkeen.

### **Raskaus**

Etoposidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa tai tietoa on rajoitetusti. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti ottaen etoposidi voi aiheuttaa vahinkoa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Etoposide Accordia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi etoposidihoidoa. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen. Jos lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi lääkehoidon aikana, potilaalle tulee kertoa sikiöön kohdistuvista mahdollisista vaaroista.

### **Imetys**

Etoposidi erittyy äidinmaitoon. On olemassa riski imeväisten vakavista haittavaikutuksista etoposidin takia. On päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lopetetaanko Etoposide Accord -lääkkeellä suoritettava hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (katso kohta 4.3).

Bentsyylialkoholi ilmeisesti erittyy rintamaitoon ja voi imeytyä imetettävään lapseen.

### **Hedelmällisyys:**

Koska etoposidi voi heikentää miesten hedelmällisyyttä, sperman talteenottoa on harkittava myöhempää isyyttä varten.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Etoposidi voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, kuten väsymystä, uneliaisuutta, pahoinvointia, oksentamista, aivokuoresta aiheutuvaa sokeutta, yliherkkyysoireita ja niihin liittyvää hypotensiota. Potilaita, joilla on tällaisia haittavaikutuksia, tulee neuvoa välttämään ajamista tai koneiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

**Tärkein etoposidihoitoon liittyvä toksisuus on luuydinsuppressiota rajoittava annos. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa etoposidia annettiin ainoana vaikuttavana aineena**

**kokonaisannoksella  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , tavallisimmat, minkä tahansa vakavuustason haittavaikutukset olivat leukopenia (91 %), neutropenia (88 %), anemia (72 %), trombosytopenia (23 %), astenia (39 %), pahoinvointi ja/tai oksentaminen (37 %), alopesia (33 %) ja viluväreet ja/tai kuume (24 %).**

##### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

**Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin etoposidin kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisissä kokemuksissa. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinluokan ja esiintymistiheyden mukaisesti, joka on määritelty seuraavien kategorioiden mukaisesti:**

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ )

hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ),

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus (MedDRA-termit)
<i>Infektiot</i>	yleinen	Infektio*****
<i>Hyvälaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät (mukaan lukien kystat ja polyypit) kasvaimet</i>	yleinen	akuutti leukemia
<i>Veri ja imukudos</i>	hyvin yleinen	anemia, leukopenia, myelosuppressio*, neutropenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	yleinen	anafylaktiset reaktiot**
	tuntematon	angioedeema, bronkospasmi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	tuntematon	tuumorilyysioireyhtymä
<i>Hermosto</i>	yleinen	pyörrytys
	melko harvinainen	perifeerinen neuropatia
	harvinainen	ohimenevä, aivokuoresta johtuva sokeus, neurotoksisuudet (esim. uneliaisuus ja väsymys), optinen neuritti, kouristuskohtaukset***
<i>Sydän</i>	yleinen	arytmia, sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	yleinen	hypertensio, ohimenevä

		systolinen hypotensio seurauksena nopeasta suonensisäisestä lääkkeen antamisesta
	melko harvinainen	verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	harvinainen	interstitiaalinen pneumoniitti, keuhkofibroosi
	tuntematon	bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	hyvin yleinen	vatsakipu, anoreksia, ummetus, pahoinvointi ja oksentaminen
	yleinen	ripuli, mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja ruokatorventulehdus)
	harvinainen	dysgeusia, dysfagia
<i>Maksa ja sappi</i>	hyvin yleinen	alaniiniaminotransferaasin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, aspartaattiaminotransferaasin nousu, bilirubiinin nousu, hepatotoksisuus
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	hyvin yleinen	alopesia, pigmentaatio
	yleinen	kutina, ihottuma, urtikaria
	harvinainen	sädehoidon aiheuttama dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	tuntematon	akuutti munuaisten vajaatoiminta
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	tuntematon	hedelmättömyys
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	hyvin yleinen	astenia, huonovointisuus
	yleinen	ekstravasaatio****, flebitis
	harvinainen	pyreksia
* Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota on raportoitu ** Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan ***Kouristuskohtaukset liittyvät joskus allergisiin reaktioihin. ****Myyntiluvan saamisen jälkeen raportoituja ekstravasaatio-ongelmia ovat mm. paikallinen pehmytkudoksen toksisuus, turvotus, kipu, selluliitti ja nekroosi, mukaan lukien ihon nekroosi. *****Mukaan lukien opportunistiset infektiot, kuten <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume		

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Alla olevissa kappaleissa haittavaikutusten esiintyvyydet, annettuna keskimääräisinä prosenttilukuina, perustuvat tutkimuksiin, joissa etoposidia käytettiin ainoana hoitavana aineena.

#### *Hematologinen toksisuus:*

Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota (ks. kohta 4.4) on raportoitu etoposidin antamisen jälkeen. Myelosuppressio rajoittaa useimmiten annosta. Luuytimen toiminta palautuu yleensä normaaliksi päivään 20 mennessä eikä kumulatiivista toksisuutta ole raportoitu.

Granulosyytit ja verihiutaleet ovat useimmiten alimmillaan noin 10–14 vuorokautta etoposidin annon jälkeen antotavasta ja hoitosuunnitelmasta riippuen. Laskimonsisäisen annon jälkeen alin taso saavutetaan yleensä aikaisemmin verrattuna annosteluun suun kautta.

Leukopeniaa havaittiin 91 %:ssa tapauksista ja vakavaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup>) 17 %:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Trombosytopeniaa havaittiin 23 %:ssa tapauksista ja



vakavaa trombosytopeniaa (alle 50 000 verihütaletta/mm<sup>3</sup>) 9 %:ssa tapauksista etoposidin käytön yhteydessä. Kuumetta ja tulehduksia raportoitiin myös hyvin yleisesti neutropeniasta kärsivillä potilailla, joita hoidettiin etoposidifosfaatilla. Verenvuotoa on raportoitu.

#### *Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus*

Pahoinvointi ja oksentelu ovat etoposidin tärkeimmät ruoansulatuselimistön toksisuudet. Pahoinvointia ja oksentelua voidaan yleensä hallita antiemeettisillä hoidoilla.

#### *Alopesia:*

Palautuvaa alopesiaa, joka eteni täydelliseen kaljuuntumiseen, havaittiin jopa 66 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista.

#### *Hypotensio:*

Nopean laskimonsisäisen infuusion jälkeen potilailla on raportoitu ohimenevää hypotensiota, johon ei ole liittynyt sydäntoksisuutta eikä EKG:n muutoksia. Hypotensio häviää yleensä, kun etoposidi-infuusio keskeytetään ja/tai annetaan muuta sopivaa tukihoidoa. Hitaampaa antonopeutta tulee käyttää aloitettaessa infuusio uudelleen. Viivästynyttä hypotensiota ei ole ilmennyt.

#### *Hypertensio:*

Etoposidin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu hypertensiojaksoja. Jos kliinisesti merkittävää hypertensiota ilmenee etoposidihoidon aikana, tulee aloittaa sopiva tukihoido.

#### *Yliherkkyys*

Etoposidin laskimonsisäisen annon aikana tai heti annon jälkeen on raportoitu anafylaktisia reaktioita. On epäselvää, onko infuusioliuoksen pitoisuudella tai infuusionopeudella vaikutusta anafylaktisten reaktioiden kehittymiseen. Verenpaine palautuu tavallisesti normaaliksi muutaman tunnin kuluttua infuusion lopettamisesta. Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä heti ensimmäisen annoksen yhteydessä.

Anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.4), joiden oireita voivat olla vilunväreet, takykardia, bronkospasmit, hengenahdistus, diaforeesi, pyreksia, kutina, hypertensio tai hypotensio, pyörtäminen, pahoinvointi ja oksentaminen, on raportoitu 3 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista (seitsemällä potilaalla 245:stä etoposidilla hoidetusta potilaasta seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa). Naaman punoitusta raportoitiin 2 %:lla potilaista ja ihottumia 3 %:lla potilaista. Nämä reaktiot lakkasivat yleensä nopeasti, kun suonensisäinen hoito lopetettiin ja annettiin verenpainetta nostavia valmisteita, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalääjentyä tarpeen mukaan.

Etoposidin käytön yhteydessä on raportoitu akuutteja, kuolemaan johtavia reaktioita, joihin liittyy bronkospasmi. Myös apneaa yhdistettynä spontaaniin hengittämisen uudelleen aloittamiseen suonensisäisen hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu.

#### *Akuutti munuaisten vajaatoiminta*

Palautuvaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### **Metaboliset komplikaatiot:**

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on ilmoitettu, kun etoposidia on käytetty muiden kemoterapia-aineiden kanssa (ks. kohta 4.4)..

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen ja aikuisten potilaiden turvallisuusprofiilin odotetaan olevan samanlainen.

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen, Fimealle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Etoposidin 2,4-3,5 g/m<sup>2</sup>:n kokonaisannokset annettuna 3 vuorokauden kuluessa laskimoon ovat aikaansaaneet limakalvotulehdusta ja luuydintoksisuutta. Suositeltuja annoksia ylittäviä annoksia annettaessa on raportoitu metabolista asidoosia ja vaikeaa maksatoksisuutta. Erityistä vasta-ainetta ei ole saatavissa. Hoidon on sen vuoksi oltava oireenmukainen ja potilasta tukeva, ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaatit, kasvialkaloidit ja muut luontaistuotteet - Podofyllostoksiinijohdokset, ATC-koodi: L01CB01

#### Vaikutusmekanismi

Etoposidin tärkein vaikutus näyttää olevan nisäkkäiden solusyklin myöhäiseen S-vaiheeseen ja aikaiseen G<sub>2</sub>-vaiheeseen. Kaksi annosriippuvaista reaktiota on havaittu: Korkeilla pitoisuuksilla (10 mcg/ml tai enemmän) mittoosin aloittavat solut hajoavat. Matalilla pitoisuuksilla (0,3-10 mcg/ml) solujen profaasi estyy. Vaikutusta mikrotubuluksen kokoamiseen ei ole. Etoposidin tärkein makromolekyylinen vaikutus vaikuttaa olevan kaksoisjuosteen hajoaminen DNA-topoisomeraasi II:een vaikuttamalla tai vapaita radikaaleja muodostamalla. Etoposidin on osoitettu aiheuttavan metafaasin keskeytymistä kananpoikasten fibroblasteissa.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Jakautuminen

Jakautumisen keskimääräiset tilavuudet vakaassa tilassa ovat noin 18-29 litraa. Etoposidilla on huono pääsy aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). *In vitro* etoposidi on erittäin (97 %) sitoutuva ihmisen plasmaproteiineihin. Etoposidin sitoutumissuhde korreloi suoraan seerumin albumiinimäärän kanssa syöpäpotilailla ja normaaleilla vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.4). Etoposidin sitoutumaton määrä korreloi merkittävästi bilirubiinimäärän kanssa syöpäpotilailla.

Suonensisäisen infuusion antamisen jälkeen C<sub>max</sub>- ja AUC-arvoissa näkyy merkittävää potilaiden välistä ja potilaan sisäistä vaihtelua.

#### Biotransformaatio

Hydroksihappometaboliitti [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 0-etylideeni-β-Dglukopyranosidi)], joka muodostuu laktonirenkaan avautuessa, löytyy aikuisten ja lasten virtsasta. Se on myös läsnä ihmisen plasmassa, oletettavasti transisomeerina. Myös etoposidin glukuronidi- ja/tai sulfaattikonjugaatit erittyvät ihmisen virtsaan. Lisäksi dimetoksifenolirenkaan O-demetylaatio tapahtuu CYP450 3A4 -isoentsyymireitin kautta ja tuottaa vastaavan katekolini.

#### Eliminaatio

Suonensisäisen annon yhteydessä etoposidin toimintoa voi parhaiten kuvata kaksiosaisena prosessina,

jossa jakautumisen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 4-11 tunnin välillä. Täyden puhdistuman arvot kehosta vaihtelevat arvojen 33-48 ml/min tai 16-36 ml/min/m<sup>2</sup> välillä ja kuten terminaalisen eliminaation puoliintumisaika, ne ovat annoksesta riippuvaisia alueella 100-600 mg/m<sup>2</sup>. Kun etoposidia on annettu suonensisäisesti <sup>14</sup>C (100-124 mg/m<sup>2</sup>), keskimääräinen radioaktiivisuuden palautuminen virtsassa oli 56 % (45 % annoksesta eritettiin etoposidina) ja radioaktiivisuuden palautuminen ulosteessa oli 44 % annetusta annoksesta 120 tunnin kohdalla.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Täyden puhdistuman arvot ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ovat annoksesta riippuvaisia alueella 100-600 mg/m<sup>2</sup>. Samalla annosalueella plasmatasojen määrät verrattuna aikakäyriin (AUC) ja plasman enimmäistasoon (C<sub>max</sub>) arvoihin kasvavat lineaarisesti annoksen mukana

#### Munuaisten vajaatoiminta

Etoposidia saavilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on nähty vähentynyttä kokonaispuhdistumaa kehosta, kohonneita AUC-arvoja ja korkeampia vakaan tilan jakautumistilavuuksia (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Aikuisilla syöpäpotilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa, etoposidin kokonaispuhdistuma kehosta ei laske.

#### Iäkkäät potilaat

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä tekijöissä on havaittu ≤ 65-vuotiaiden ja > 65-vuotiaiden potilaiden välillä, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

#### Pediatriset potilaat

Lapsissa noin 55 % annoksesta erittyy etoposidina virtsaan 24 tunnin sisällä. Keskimääräinen etoposidin munuaispuhdistuma on 7-10 ml/min/m<sup>2</sup> tai noin 35 % kehon kokonaispuhdistumasta annosalueella 80-600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposidi puhdistuu näin ollen sekä munuaisten että kehon muiden prosessien kautta eli metabolisesti ja sappierityksen kautta. Munuaissairauksien vaikutus plasman etoposidipuhdistumaan lapsissa on tuntematon. Lapsissa kohonneet SGPT-tasot liittyvät vähentyneeseen lääkkeen kokonaispuhdistumaan kehosta. Myös aikaisempi sisplatiinihoito johtaa alentuneeseen etoposidin kokonaispuhdistumaan kehosta lapsissa. Lapsilla on käänteinen suhde plasman albumiinitasojen ja etoposidin munuaispuhdistuman välillä.

#### Sukupuoli

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä tekijöissä on havaittu sukupuolien välillä, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin muiden lääkeaineiden vaikutusta <sup>14</sup>C-etoposidin in vitro -sitoutumiseen ihmisen seerumiproteiineihin, vain fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyyლისალიფილი happo syrjäyttivät proteiinisitoutuneen etoposidin pitoisuuksissa, jotka yleensä saavutetaan in vivo (ks. kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### ***Krooninen toksisuus***

Anemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa havaittiin rotissa ja hiirissä, kun taas koirilla esiintyi lievää, palautuvaa maksan ja munuaisten toimintojen heikentymistä. Näiden löydösten annoskerroin (perustuen mg/m<sup>2</sup>-annoksille) haittavaikutusten ei-havaintotasolla prekliinisissä tutkimuksissa oli suurempi tai yhtä suuri kuin noin 0,05 kertaa verrattuna korkeimpaan kliiniseen annokseen. Prekliiniset lajit ovat olleet historiallisesti ihmisiä herkempiä sytotoksisille aineille. Rotissa ja hiirissä raportoitiin kivesten pienentymistä, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

### ***Mutageenisuus***

Etoposidi on nisäkässoluille mutageenista.

### ***Lisääntymistoksisuus***

Eläintutkimuksissa etoposidi liittyy annosriippuvaiseen alkiotoksisuuteen ja teratogeenisuuteen.

### ***Karsinogeeninen potentiaali***

Huomioiden etoposidin vaikutusmekanismi sitä tulee pitää mahdollisena ihmisen karsinogeeninä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappo, vedetön

Bentsyylialkoholi

Polysorbaatti 80

Makrogoli 300

Etanoli, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Etoposide Accordia ei saa annon yhteydessä sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

**Avaamaton injektio pullo:** 3 vuotta

#### **Laimentamisen jälkeen:**

Liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilius, kun se on laimennettu 0,2 mg/ml:n ja 0,4 mg/ml:n pitoisuuteen, on osoitettu olevan natriumkloridi-injektionesteellä (0,9 % w/v) enintään 96 tuntia ja glukoosi-injektionesteellä (5 % w/v) enintään 48 tuntia 20°- 25° C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Älä säilytä laimennettua valmistetta jääkaapissa (2-8 °C) sillä se voi aiheuttaa liuoksen saostumisen.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa säilyttää jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytysohjeet, ks. kohta 6.3

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Konsentraatti on pakattu kirkkaasta lasista valmistettuihin 5 ml:n, 10 ml:n, 12,5 ml:n, 20 ml:n, 25 ml:n tai 50 ml:n injektio pulloihin, joissa on Teflon-kumikorkit ja alumiiniset repäisy sinetit.

Pakkaus koot:

1 × 5 ml:n injektiopullo  
1 × 10 ml:n injektiopullo  
1 × 12,5 ml:n injektiopullo  
1 × 20 ml:n injektiopullo  
1 × 25 ml:n injektiopullo  
1 × 50 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Syöpälääkkeitä tulee käsitellä ja ne tulee hävittää asianmukaisella tavalla.

Sytostaattisten tuotteiden käsittelyssä tulee aina olla varovainen. Noudata aina varotoimia altistumisen välttämiseksi. Kuten muiden mahdollisesti myrkyllisten aineiden kanssa, etoposidiliuosten käsittelyssä ja valmistelussa tulee olla varovainen. Etoposidille vahingossa altistumisen yhteydessä voi esiintyä ihoreaktioita. Hansikkaiden käyttöä suositellaan. Jos etoposidi pääsee kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtelee limakalvot vedellä.. Jos liuoksessa näkyy merkkejä saostumisesta tai se sisältää näkyviä hiukkasia, se pitää hävittää.

Etoposide Accord täytyy laimentaa ennen käyttöä natriumkloridi-injektionesteellä (0,9 % w/v) tai glukoosi-injektionesteellä (5 % w/v) pitoisuuteen 0,2 mg/ml–0,4 mg/ml (1 ml tai 2 ml konsentraattia 100 ml:ssa laimenninta, jolloin vastaavat pitoisuudet ovat 0,2 mg/ml ja 0,4 mg/ml). Laimennetun liuoksen pitoisuus ei saa olla suurempi kuin 0,4 mg/ml saostumisriskin vuoksi. Valmistuksen ja käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä tulee noudattaa tarkasti aseptista tekniikkaa. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 31358

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.08.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.04.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.12.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Etoposide Accord 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 20 mg etoposid.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg etoposid.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 200 mg etoposid.

Varje 12,5 ml injektionsflaska innehåller 250 mg etoposid.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg etoposid.

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg etoposid.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 1 000 mg etoposid.

Hjälpämne med känd effekt:

Bensylalkohol: 30 mg/ml

Etanol (vattenfri): 240,64 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

pH: 3,0–4,0

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### **Testikelcancer**

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

#### **Småcellig lungcancer**

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

#### **Hodgkins lymfom**

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

#### **Non-Hodgkins lymfom**

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

### **Akut myeloisk leukemi**

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

### **Gestationell trofoblastneoplasi**

Etoposide Accord är indicerat som första linjens behandling och andra linjens behandling i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av högrisk gestationell trofoblastneoplasi hos vuxna.

### **Ovarialcancer**

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

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

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Etoposide Accord ska endast administreras och monitoreras under överinseende av en kvalificerad läkare som har erfarenhet av att använda anti-neoplastiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

### ***Vuxen population***

Den rekommenderade dosen av Etoposide Accord för vuxna patienter är 50 till 100 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta/dag på dag 1 till 5 eller 100 till 120 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 3 och 5, var tredje till var fjärde vecka i kombination med andra läkemedel som är indicerade för den sjukdom som ska behandlas. Dosering ska justeras utifrån den myelosuppressiva effekten av andra läkemedel i kombinationen eller utifrån effekterna från tidigare strål- eller cytostatikabehandling (se avsnitt 4.4) som kan ha påverkat benmärgsreserven. Doserna efter den initiala dosen ska justeras om neutrofilantalet är lägre än 500 celler/mm<sup>3</sup> under mer än 5 dagar. Dessutom ska dosen justeras i händelse av förekomst av feber, infektioner eller ett trombocytvärde lägre än 25 000 celler/mm<sup>3</sup> som inte orsakas av sjukdomen. Efterföljande doser ska justeras i händelse av att grad 3 eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurkreatininclearance är lägre än 50 ml/min. För patienter med nedsatt kreatininclearance på 15 till 50 ml/min så rekommenderas en dosreduktion med 25 %.

Försiktighetsåtgärder vid administrering: Precis som med andra potentiellt toxiska substanser så ska försiktighet vidtas vid hantering och beredning av lösningen med etoposid. Hudreaktioner förknippade med oavsiktlig exponering för etoposid kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas. Om lösning med Etoposide Accord kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska huden omedelbart och noga rengöras med tvål och vatten och slemhinnan sköljas med vatten (se avsnitt 6.6).

### ***Pediatrik population***

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

### **Hodgkins lymfom; non-Hodgkins lymfom; akut myeloisk leukemi**

Etoposide Accord hos pediatrika patienter har använts inom intervallet 75 till 150 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta/dag under 2 till 5 dagar i kombination med andra anti-neoplastiska medel. Behandlingsregim ska väljas utifrån lokala behandlingsriktlinjer.

### **Ovarialcancer; småcellig lungcancer; gestationell trofoblastneoplasi; testikelcancer**

Säkerhet och effekt för etoposid hos barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### ***Äldre***

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

### ***Nedsatt njurfunktion***

För patienter med nedsatt njurfunktion ska följande modifiering av initialdosen övervägas, baserat på uppmätt kreatininclearance.

<u>Uppmätt kreatininclearance</u>	<u>Dos av etoposid</u>
>50 ml/min	100 % av dosen
15–50 ml/min	75 % av dosen

Hos patienter med en kreatininclearance lägre än 15 ml/min och som står på dialys så krävs troligtvis en ytterligare dosreduktion eftersom etoposidclearance är sänkt ytterligare hos dessa patienter (se avsnitt 4.4). Efterföljande doser vid måttlig och svår nedsatt njurfunktion ska baseras på patientens tolerans och klinisk effekt (se avsnitt 4.4). Eftersom etoposid och dess metaboliter inte kan dialyseras så kan det administreras innan och efter hemodialys (se avsnitt 4.9).

### Administreringssätt

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

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig behandling med gula febern-vaccin eller andra levande vacciner hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.5).
- Amning (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Etoposid ska endast administreras och monitoreras under överinseende av en kvalificerad läkare som har erfarenhet av att använda anti-neoplastiska läkemedel. I alla fall där användning av etoposid övervägs för cytostatikabehandling ska läkaren väga behovet och nyttan av läkemedlet mot risken för biverkningar. De flesta sådana biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. Vid svåra biverkningar, ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga korrigerande åtgärder vidtas baserat på läkarens kliniska bedömning. Återsättning av behandling med etoposid ska ske med försiktighet efter adekvat övervägande av det fortsatta behovet av läkemedlet och med skärpt uppmärksamhet för eventuellt recidiv av toxicitet.

### ***Myelosuppression***

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med etoposid. Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposid. Patienter som behandlas med etoposid måste övervakas noga och regelbundet för myelosuppression, både under och efter behandlingen. Följande hematologiska parametrar ska mätas vid behandlingsstart och inför varje efterföljande dos med etoposid: trombocytantal, hemoglobinvärde, antal vita blodkroppar och differentialräkning. Om strålbehandling eller cytostatika givits före etoposidbehandlingen påbörjas ska tillräckligt långt uppehåll göras för att tillåta benmärgen att återhämta sig. Etoposid ska inte administreras om neutrofilvärdet är lägre än  $1\,500\text{ celler/mm}^3$  eller om trombocytvärdet är lägre än  $100\,000\text{ celler/mm}^3$ , såvida detta inte är orsakat av en malign sjukdom. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger  $500\text{ celler/mm}^3$  under mer än 5 dagar eller är förknippat med



feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än 25 000 celler/mm<sup>3</sup>, om någon annan grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om njureclearance är lägre än 50 ml/min. Allvarlig myelosuppression som orsakar infektion eller blödning kan inträffa. Bakteriella infektioner ska hållas under kontroll innan behandling med etoposid.

### ***Sekundär leukemi***

Förekomst av akut leukemi, som kan uppstå med eller utan närvaro av myelodysplastiskt syndrom, har beskrivits hos patienter som behandlades med 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 av etoposid har föreslagits, men har inte klart kunnat fastställas.

En kromosomavvikelse på 11q23 har observerats vid vissa fall av sekundär leukemi hos patienter som har fått epipodofylltoxiner. Denna avvikelse har också setts hos patienter som har utvecklat sekundär leukemi efter behandling med cytostatikaregimer som inte innehåller epipodofylltoxiner och vid de novo-leukemi. En annan egenskap, som har satts i samband med sekundär leukemi hos patienter som har behandlats med epipodofylltoxiner, verkar vara en kort latenstid, med en genomsnittlig mediantid för utveckling av leukemi på cirka 32 månader.

### ***Överkänslighet***

Läkare bör vara medvetna om den möjliga risken för anafylaktisk reaktion vid behandling med etoposid. Den yttrar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Etoposidbehandlingen ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av blodtryckshöjande medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymexpanderande medel enligt läkarens bedömning. Ökad risk för infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner observerades när infusionsaggregat med filter användes vid administrering av etoposid. Infusionsaggregat med filter ska inte användas.

### ***Hypotension***

Etoposid ska endast ges som långsam intravenös infusion (vanligtvis under en period på 30 till 60 minuter) eftersom hypotension har rapporterats som en möjlig biverkning vid snabb intravenös injektion.

### ***Reaktioner på injektionsstället***

Reaktioner på injektionsstället kan uppstå under administrering av etoposid. På grund av risken för extravasering så rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället för eventuell infiltration under administrering av läkemedlet.

### ***Lågt serumalbumin***

Låga serumalbuminvärden är förknippade med ökad exponering för etoposid. Därför kan patienter med låga serumalbuminvärden ha en ökad risk för toxicitet förknippad med etoposid.

### ***Nedsatt njurfunktion***

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance = 15 till 50 ml/min) och för patienter med svårt nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys (kreatininclearance <15 ml/min) ska etoposid administreras i minskad dos (se avsnitt 4.2). Hematologiska parametrar ska mätas och dosjusteringar i efterföljande cykler övervägas baserat på hematologisk toxicitet och klinisk effekt för patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

### ***Akut njursvikt***

Framför allt hos barn har reversibel akut njursvikt rapporterats när högdos (2220 mg/m<sup>2</sup> eller 60 mg/kg) Etoposide Accord och helkroppsbestrålning har använts inför hematopoetisk stamcellstransplantation. Njurfunktion ska utvärderas före och efter administrering av Etoposide Accord tills njurfunktionen är helt återställd (se avsnitt 4.8)

### ***Nedsatt leverfunktion***

Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas regelbundet med avseende på leverfunktionen på grund av risken för ackumulering.

### ***Tumörlyssyndrom***

Tumörlyssyndrom (i vissa fall fatalt) har rapporterats efter behandling med etoposid tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel. Noggrann övervakning av patienter krävs för att upptäcka tidiga tecken på tumörlyssyndrom, i synnerhet hos patienter med riskfaktorer som utbredda, behandlingskänsliga tumörer och njursvikt. Lämpliga förebyggande åtgärder ska också övervägas hos patienter som löper risk för denna behandlingskomplikation.

### ***Mutagen potential***

På grund av etoposids mutagena potential krävs en effektiv preventivmetod för både män och kvinnor under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling. Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling. Eftersom etoposid kan minska fertiliteten hos män bör konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap (se avsnitt 4.6).

### ***Hjälpämnen som läkaren ska vara medveten om:***

Etanol

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

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

Bensylalkohol

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

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

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

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

Polysorbat 80

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### ***Effekter av andra läkemedel på etoposids farmakokinetik***

Högdosbehandling med ciklosporin, som ger plasmakoncentrationer över 2 000 ng/ml, administrerad tillsammans med peroralt etoposid har givit upphov till en 80% ökning av exponeringen (AUC) och en 38 % minskning av clearance av etoposid, jämfört med etoposid givet som enda läkemedel.

Samtidig cisplatinbehandling är förknippad med minskat clearance av etoposid.

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

Plasmaproteinbindning *in vitro* är 97 %. Fenylbutazon, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra kan

tränga undan etoposid från plasmaproteinbindning.

#### ***Effekter av etoposid på andra läkemedels farmakokinetik***

Samtidig behandling med antiepileptika och Etoposide Accord kan leda till minskad krampanfalls kontroll på grund av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedlen.

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

#### ***Farmakodynamiska interaktioner***

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

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

Korsresistens mellan antracykliner och etoposid har rapporterats i prekliniska studier.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängder data från användning av etoposid för gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). I allmänhet kan etoposid orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. Etoposide Accord ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med etoposid. Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika att bli gravida. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling. Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

#### Amning

Etoposid utsöndras i mänsklig bröstmjölk. Det finns en möjlig risk för allvarliga biverkningar av etoposid på ammande spädbarn. Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandlingen med Etoposide Accord ska avbrytas baserat på nyttan med amning för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan (se avsnitt 4.3).

Bensylalkohol utsöndras sannolikt i bröstmjölk och kan absorberas via spädbarnets mun.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Etoposid kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som exempelvis utmattning, sömnhet, illamående, kräkningar, kortikal blindhet samt överkänslighetsreaktioner med

blodtrycksfall. Patienter som upplever sådana biverkningar ska rekommenderas att undvika att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med etoposid. I kliniska studier där etoposid administrerades som ensamt läkemedel med en total dos av  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup> kroppsytta var de vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader leukopeni (91 %), neutropeni (88 %), anemi (72 %), trombocytopeni (23 %), asteni (39 %), illamående och/eller kräkningar (37 %), alopeci (33 %) och frossa och/eller feber (24 %).

### Tabell över sammanfattning av biverkningar

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med etoposid samt efter att läkemedlet 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>	vanliga	Infektion*****
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	vanliga	akut leukemi
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	mycket vanliga	anemi, leukopeni, myelosuppression*, neutropeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	vanliga	anafylaktiska reaktioner**
	ingen känd frekvens	angioödem, bronkospasm
<i>Metabolism och nutrition</i>	ingen känd frekvens	tumörlyssyndrom
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	vanliga	yrsel
	mindre vanliga	perifer neuropati
	sällsynta	övergående kortikal blindhet, neurotoxicitet (t.ex. somnolens, utmattning), optikusneurit, krampanfall***
Hjärtat	vanliga	arytmier, hjärtinfarkt
<i>Blodkär</i>	vanliga	hypertoni, övergående systolisk hypotoni efter snabb intravenös administrering
	mindre vanliga	blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	sällsynta	interstitiell pneumoni, lungfibros

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
	ingen känd frekvens	bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	mycket vanliga	buksmärta, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	vanliga	diarré, mukosit (innefattande stomatit och esofagit)
	sällsynta	smakförändringar, dysfagi
<i>Lever och gallvägar</i>	mycket vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin, hepatotoxicitet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mycket vanliga	alopeci, pigmentering
	vanliga	klåda, utslag, urtikaria
	sällsynta	dermatit efter tidigare strålning (radiation recall dermatit), Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<i>Njurar och urinvägar</i>	ingen känd frekvens	akut njursvikt
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	ingen känd frekvens	infertilitet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	vanliga	extravasering****, flebit
	sällsynta	feber
<p>*Fatal myelosuppression har rapporterats  **Anafylaktisk reaktion kan vara fatal  ***Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner.  ****Komplikationer rapporterade för extravasering efter att läkemedlet godkännts för försäljning innefattande lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärta, cellulit och nekros, inklusive hudnekros.  *****Inklusive opportunistiska infektioner såsom <i>pneumocystis jiroveci</i>-pneumoni</p>		

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

### *Hematologisk toxicitet*

Myelosuppression (se avsnitt 4.4) med fatal utgång har rapporterats efter administrering av etoposid. Myelosuppression är oftast en dosbegränsande biverkning. Benmärgen har oftast återhämtat sig fullständigt efter 20 dagar och ingen kumulativ toxicitet har rapporterats.

De lägsta värdena för granulocyter och trombocyter tenderar att uppträda omkring 10-14 dagar efter administreringen av etoposid beroende på administreringsväg och behandlingsschema. De lägsta värdena tenderar att uppträda tidigare vid intravenös administration jämfört med vid peroral administrering.

Leukopeni och svår leukopeni (mindre än 1 000 celler/mm<sup>3</sup>) observerades hos 91 % respektive 17 %, för etoposid. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm<sup>3</sup>) observerades hos 23 % respektive 9 % för etoposid. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposid. Blödning har rapporterats.

### *Gastrointestinal toxicitet*

Illamående och kräkningar är de vanligaste gastrointestina biverkningarna med etoposid. Illamående och kräkningar kan i regel lindras med antiemetika.

### *Alopeci*

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

### *Hypotoni*

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

### *Hypertoni*

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

### *Överkänslighet*

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats inträffa under eller omedelbart efter intravenös administrering av etoposid. Det är osäkert vilken roll som koncentration eller infusionshastighet spelar för utveckling av anafylaktiska reaktioner. Blodtrycket normaliseras vanligtvis inom några få timmar efter att infusionen avbrutits. Anafylaktiska reaktioner kan inträffa i samband med den första dosen av etoposid.

Anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4) i form av frossa, takykardi, bronkospasm, dyspné, diafores, feber, pruritus, hypertoni eller hypotoni, synkopé, illamående, och kräkningar har rapporterats för 3 % (7 av 245 patienter som behandlades med etoposid i 7 kliniska studier) av patienterna som behandlades med etoposid. Ansiktsrodnad rapporterades hos 2 % och hudutslag hos 3 % av patienterna. Dessa reaktioner har vanligtvis svarat snabbt på avbruten infusion och administrering av blodtryckshöjande medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymökande medel beroende på vad som är lämpligt.

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

### *Akut njursvikt*

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

#### Metaboliska komplikationer:

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

#### Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter och vuxna förväntas vara densamma.

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

### **4.9 Överdoser**

Totaldoser om 2,4-3,5 g/m<sup>2</sup> 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. 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, – podofyllotoxinderivat, ATC-kod: L01CB01

#### Verkningsmekanism

Huvudeffekten av etoposid verkar vara på sen S- och tidig G2-del av cellcykeln i mammaliska celler. Två dosberoende responser ses: Vid höga koncentrationer (10 mikrog/ml eller mer) lyseras celler som går in i mitosen; vid låga koncentrationer (0,3 till 10 mikrob/ml), hämmas celler från att gå in i profas. Uppbyggnad av mikrotubuli påverkas inte. Den dominerande makromolekylära effekten av etoposid verkar vara brytning av dubbelsträngen genom en interaktion med DNA-topoisomeras II eller genom bildande av fria radikaler. Etoposid har visat sig orsaka stopp av metafasen av fibroblaster hos kycklingar.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Distribution

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

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

Efter intravenös infusion uppvisar C<sub>max</sub> och AUC-värdena en märkbar variabilitet inom individer såväl som mellan individer.

### Metabolism

Hydroxysyrametaboliten [4' dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden- $\beta$ -D-glukopyranosid)], som bildas genom öppning av laktonringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i plasma hos människa, antagningsvis som en transisomer. Glukuronid och/eller sulfatkonjugat av etoposid utsöndras också i urin hos människa. Dessutom förekommer O-demetylering av dimetoxifenolringen via CYP450 3A4 för att bilda motsvarande katakol.

### Eliminering

Vid intravenös administrering, beskrivs dispositionen av etoposid bäst som en bifasisk process med en distribueringshalveringstid på ungefär 1,5 timmar och terminal eliminationshalveringstid varierande mellan 4 och 11 timmar. Totalt clearance varierar mellan 33 och 48 ml/min eller mellan 16 och 36 ml/min/m<sup>2</sup> och är, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, dosberoende inom intervallet 100 till 600 mg/m<sup>2</sup>. Efter intravenös administrering av <sup>14</sup>C-etoposid (100 to 124 mg/m<sup>2</sup>), återfanns i medeltal 56 % av radioaktiviteten i urin (45 % av dosen utsöndrades som etoposid) och 44 % av radioaktiviteten i avföring inom timmar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Totalt clearance och terminal elimineringshalveringstid är oberoende av dos inom intervallet 100 till 600 mg/m<sup>2</sup>. Inom samma dosintervall ökar AUC och C<sub>max</sub> linjärt med dos.

### Nedsatt njurfunktion

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Äldre population

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

### Pediatrik population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid inom 24 timmar. Medelvärde för njurclearance av etoposid är 7 till 10 ml/min/m<sup>2</sup> eller ungefär 35 % av totalt clearance över ett dosintervall på 80 till 600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposid elimineras därför genom både renala och icke-renala processer, d.v.s. metabolism och biliär utsöndring. Effekten av njursjukdom på plasmaclearance av etoposid är inte känd hos barn. Hos barn är förhöjda ALAT-nivåer (SGPT) förknippade med minskat totalt clearance. Tidigare användning av cisplatin kan också leda till en minskning av totalt clearance av etoposid hos barn.

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

### Kön

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

### Läkemedelsinteraktioner

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### ***Kronisk toxicitet***



Anemi, leukopeni och trombocytopeni observerades hos råttor och möss, medan hundar hade en lätt reversibel försämring av lever- och njurfunktioner. Den högsta dos som inte gav denna biverkan i prekliniska studier var  $\geq$  ca 0,05 gånger den högsta kliniska dosen (baserat på mg/m<sup>2</sup>-doser). Historiskt sett har prekliniska arter varit mer känsliga än människa för cytotoxiska ämnen. Testikelatrofi, upphörd spermieproduktion och tillväxthämning rapporterades hos råttor och möss.

### ***Mutagenicitet***

Etoposid är mutagent i mammaliska celler.

### ***Reproduktionstoxicitet***

I djurstudier förknippades etoposid med dosrelaterad embryotoxicitet och teratogenicitet.

### ***Carcinogen potential***

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Citronsyra (vattenfri)

Bensylalkohol

Polysorbat 80

Makrogol 300

Etanol (vattenfri)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

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

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Efter utspädning

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

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej förvaras i kylskåp eller frysas.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Förpackningsstorlekar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Gällande föreskrifter för korrekt hantering och avfallshantering av cytostatika bör följas.

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr: 31358

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22.08.2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.04.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

7.12.2023