

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoposid Fresenius Kabi 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg etoposidia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg etoposidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg etoposidia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg etoposidia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg etoposidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 30 mg bentsyylialkoholia.

Yksi ml sisältää 241,4 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, vaaleankeltainen tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kivessyöpä

Etoposidia käytetään ensilinjan tai uusiutuneen tai refraktaarisen aikuisten kivessyövän hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Pienisoluinen keuhkosityöpä

Etoposidia käytetään aikuisten pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Hodgkinin lymfooma

Etoposidia käytetään aikuisten ja pediatristen potilaiden Hodgkinin lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Non-Hodgkin-lymfooma

Etoposidia käytetään aikuisten ja pediatristen potilaiden non-Hodgkin-lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Akuutti myeloinen leukemia

Etoposidia käytetään aikuisten ja pediatristen potilaiden akuutin myeloisen leukemian hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Raskaudeaikainen trofoblastikasvain

Etoposidia käytetään aikuisten suuren riskin raskaudentaikaisen trofoblastikasvaimen ensilinjan ja toisen linjan hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Munasarjasyöpä

Etoposidia käytetään aikuisten muun kuin epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

Etoposidia käytetään aikuisten platinaresistentin/refraktorisen epiteliaalisen munasarjasyövän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Etoposidihoitoa saa antaa ja seurata vain sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten lääkevalmisteiden käytöstä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuispotilaat

Etoposidin suositusannos aikuisille on 50–100 mg/m²/vrk (määrä etoposidina) hoitosyklin päivinä 1–5 tai 100–120 mg/m²/vrk päivinä 1, 3 ja 5 kolmen–neljän viikon välein yhdessä muiden saman sairauden hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa. Annostusta on säädettävä siten, että otetaan huomioon muiden, yhdistelmänä annettavien lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aiemman sädehoidon tai kemoterapian (ks. kohta 4.4) vaikutukset, jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Ensimmäisen annoksen jälkeisiä annoksia on säädettävä, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm³ pitempään kuin 5 vuorokauden ajan. Annosta on säädettävä myös, jos potilaalla ilmenee kuumetta tai infektiota tai jos verihiutalemäärä laskee sairaudesta riippumattomasti alle 25 000 soluun/mm³. Aloitusannoksia seuraavia annoksia on säädettävä, jos kehittyä asteen 3 tai 4 toksisuutta tai jos munuaisten kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Jos kreatiniinipuhdistuma on 15–50 ml/min, suositellaan annoksen pienentämistä 25 %:lla.

Antoa koskevat varotoimet: Kuten muitakin mahdollisesti toksisia valmisteita käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava etoposidiliuoksen käsittelyssä ja valmistelemissä. Ihoreaktioita voi ilmetä, jos etoposidia joutuu vahingossa iholle. Suojakäsineiden käyttö on suositeltavaa. Jos etoposidiliuosta joutuu iholle tai limakalvoille, pese iho heti saippualla ja vedellä ja huuhtelee limakalvoja vedellä (ks. kohta 6.6).

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (> 65-vuotiaille) muutoin kuin munuaistoiminnan perusteella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Pediatrisille potilaille on käytetty etoposidiannosta 75–150 mg/m²/vrk (määrä etoposidina) 2–5 päivän ajan yhdessä muiden antineoplastisten aineiden kanssa. Hoito-ohjelma valitaan paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan.

Munasarjasyöpä; pienisolainen keuhkosityöpä; raskaudentaikainen trofoblastikasvain; kivessyöpä

Etoposidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille ei ole varmistettu. Kohdassa 5.2 on tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot, mutta annostussuositusta ei voida antaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, aloitusannoksen muuttamista on harkittava seuraavasti määritetyn kreatiniinipuhdistuman perusteella.

Määritetty kreatiniinipuhdistuma	Etoposidiannos
> 50 ml/min	100 %
15–50 ml/min	75 %

Jos dialyysihoitoa saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min, annostusta on todennäköisesti pienennettävä enemmän, sillä tällaisen potilaan etoposidipuhdistuma on edellä mainittuakin pienempi (ks. kohta 4.4). Aloitusannosta seuraava annostus potilaalle, jolla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, perustuu potilaan sietokykyyn ja hoidon kliiniseen tehoon (ks. kohta 4.4). Koska etoposidi ja sen metaboliitit eivät ole dialysoitavissa, etoposidi voidaan antaa joko ennen hemodialyysia tai sen jälkeen (ks. kohta 4.9).

Antotapa

Etoposidi annetaan hitaana (yleensä 30–60 minuutin kestoisena) infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.4). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Imetys (ks. kohta 4.6)

Keltakuumerokotteen tai muun eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista immuunipuutteisille potilaille (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Etoposidihoitoa saa antaa ja sen käyttöä seurata vain sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta antineoplastisten valmisteiden käytöstä. Kaikissa tapauksissa, joissa etoposidikemoterapiaa harkitaan, lääkärin on arvioitava etoposidin tarvetta ja hyödyllisyyttä lääkkeestä aiheutuvien haittavaikutusten riskiä vastaan. Useimmat tällaisista haittavaikutuksista ovat korjautuvia, jos ne havaitaan ajoissa. Vaikeiden reaktioiden mahdollisesti ilmetessä lääkkeen annostusta on pienennettävä tai lääkkeen anto on keskeytettävä. Lisäksi on ryhdyttävä asianmukaisiin korjaaviin toimenpiteisiin lääkärin kliinisen harkinnan mukaan. Etoposidihoidon aloittamisessa uudelleen on noudatettava varovaisuutta, ja etoposidin tarve on arvioitava uudelleen riittävällä tavalla. Potilasta on myös seurattava tiiviisti toksisuuden mahdollisen uusiutumisen varalta.

Myelosuppressio

Etoposidihoitoon liittyvä merkittävin toksisuus on annosta rajoittava myelosuppressio. Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu etoposidin annon jälkeen. Etoposidihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti ja tiheään myelosuppression varalta sekä hoidon aikana että sen jälkeen. Seuraavat veriarvot on määritettävä ennen hoidon aloittamista sekä ennen jokaista etoposidiannoksen antoa: verihiutalemäärä, hemoglobiini, valkosolunäärä ja erittelylaskenta. Jos potilas on saanut sädehoitoa tai kemoterapiaa ennen etoposidihoidon aloittamista, on hoidossa pidettävä asianmukainen tauko luuytimen palautumista varten. Etoposidia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilimäärä on alle 1 500 solua/mm³ tai verihiutalemäärä alle 100 000 solua/mm³, elleivät nämä arvot ole pahanlaatuisen sairauden aiheuttamia. Aloitusannosta seuraavia annoksia pitää muuttaa, jos neutrofiilimäärä laskee alle 500 soluun/mm³ yli 5 päivän ajaksi tai jos tähän liittyy kuumetta tai infektiota; jos verihiutalemäärä laskee alle 25 000 soluun/mm³; jos kehittyä mitä tahansa asteen 3 tai 4 toksisuutta tai jos munuaispuhdistuma on alle 50 ml/min.

Vaikeaa myelosuppressiota ja siitä aiheutuvia infektiota tai verenvuotoja voi ilmetä. Bakteeri-infektiot on saatava hallintaan ennen etoposidihoidon aloittamista.

Sekundaarinen leukemia

Akuuttia leukemiaa, johon voi liittyä myelodysplastinen oireyhtymä, on kuvattu etoposidia sisältävien kemoterapiahoito-ohjelmien yhteydessä. Kumulatiivista riskiä tai sekundaarisen leukemian kehittymiselle altistavia tekijöitä ei tunneta. Sekä anto-ohjelmien että etoposidin kumulatiivisten annosten merkitystä on pohdittu, mutta näiden roolia ei ole määritelty selkeästi.

Kromosomin 11q23 poikkeavuus on havaittu joillakin sekundaarista leukemiaa sairastavista potilaista, jotka ovat saaneet epipodofylloksiineja. Tätä poikkeavuutta on nähty myös potilailla, joille on kehittynyt sekundaarinen leukemia epipodofylloksiinia sisältämättömien kemoterapiahoitojen jälkeen, sekä *de novo*-leukemiapotilailla. Toinen piirre, joka on yhdistetty epipodofylloksiineja saaneiden potilaiden sekundaariseen leukemiaan, vaikuttaisi olevan taudin lyhyt latenssiaika: keskimääräinen mediaaniaika leukemian kehittymiseen on ollut noin 32 kuukautta.

Yliherkkyys

Lääkäreiden on tiedostettava, että etoposidin käytön yhteydessä voi ilmetä mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen reaktio, jonka ilmenemismuotoja ovat vilunväreet, kuume, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio. Hoito on oireenmukaista. Tällöin etoposidin anto on heti lopetettava, minkä jälkeen potilaalle on annettava verenpainetta kohottavia lääkkeitä, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalaaajentajia lääkärin arvion mukaan. Infuusioon liittyvien yliherkkyysreaktioiden riskin havaittiin lisääntyvän, kun etoposidin annossa käytettiin infuusiosuodattimia. Infuusiosuodattimia ei pidä käyttää.

Hypotensio

Etoposidia saa antaa ainoastaan hitaana (yleensä 30–60 minuutin kestoisena) infuusiona laskimoon, sillä hypotensiota on raportoitu nopean laskimonsisäisen injektion mahdollisena haittavaikutuksena.

Pistoskohdan reaktiot

Etoposidin annon aikana voi ilmetä pistoskohdan reaktioita. Ekstravasaatoriskin vuoksi suositellaan infuusiokohdan huolellista tarkkailua mahdollisen infiltraation varalta koko lääkkeen annon ajan.

Matala seerumin albumiiniarvo

Matalaan seerumin albumiiniarvoon liittyy etoposidialtistuksen suureneminen. Siksi etoposidiin liittyvien toksisuuksien riski saattaa olla suurentunut potilailla, joiden seerumin albumiiniarvo on matala.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos hemodialyysihoitoa saavan potilaan munuaisten vajaatoiminta on keskivaikkea (kreatiniinipuhdistuma, CrCl = 15–50 ml/min) tai vaikea (CrCl < 15 ml/min), etoposidiannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Keskivaikkea ja vaikea munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden veriarvot on määritettävä ja annosmuutoksia harkittava myöhempiä hoitosyklejä varten hematologisen toksisuuden ja kliinisen vaikutuksen perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen kertymisriskin vuoksi on maksan toimintaa arvioitava säännöllisesti potilailta, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää (toisinaan kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin ja muiden kemoterapia-aineiden yhdistelmähoidon yhteydessä. Tuumorilyysioireyhtymän varhaisten löydösten havaitsemiseksi potilasta on seurattava tiiviisti, etenkin jos hänellä on riskitekijöitä, kuten suurikokoisia hoitoon vastaavia kasvaimia, ja munuaisten vajaatoiminta. Asianmukaisia ehkäiseviä toimenpiteitä on harkittava myös potilaille, joilla on tämän hoitokomplikaation riski.

Mutageenisuus

Koska etoposidi voi olla mutageeninen, sekä mies- että naispotilaiden on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas haluaa hankkia lapsia hoidon päättymisen jälkeen. Koska etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä, siittiöiden säilömistä voidaan harkita myöhempää isyyttä varten (ks. kohta 4.6).

Apuaineet, joista lääkärin on oltava tietoinen:

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 241,4 mg alkoholia (etanolia) per 1 ml, joka vastaa 24,14 % w/v. Alkoholimäärä 10,38 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 62,64 ml:aa olutta tai 25,06 ml:aa viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti yli 1 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää 30 mg bentsyylialkoholia per 1 ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuria määriä tulee käyttää vain varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta.

Polysorbaatti 80

Etoposid Fresenius Kabi -infuusiokonsentraatti sisältää polysorbaatti 80:tä. Keskosilla, jotka ovat saaneet polysorbaatti 80:tä sisältävän E-vitamiinivalmisteen pistoksena, on ilmoitettu henkeä uhkaava oireyhtymä, johon liittyy maksan ja munuaisten vajaatoimintaa, hengitystoiminnan heikkenemistä, trombosytopeniaa ja askitesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Muiden lääkkeiden vaikutus etoposidin farmakokinetiikkaan

Suurten (yli 2 000 ng/ml:n pitoisuuksiin plasmassa johtavien) siklosporiiniannosten samanaikainen käyttö suun kautta otetun etoposidin kanssa on suurentanut etoposidialtistusta (AUC) 80 % ja pienentänyt sen kokonaispuhdistumaa 38 % verrattuna pelkän etoposidin antoon.

Samanaikaiseen sisplatiinihoitoon liittyy etoposidin kokonaispuhdistuman pieneminen.

Samanaikaiseen fenytoiinihoitoon liittyy etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen. Muuhun entsyymejä indusoivaan epilepsiahoitoon voi liittyä etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa etoposidin kanssa samanaikaisesti etoposidin tehoa mahdollisesti heikentäviä lääkkeitä.

Lääke sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti *in vitro*. Fenylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyylisalisyylihappo saattavat syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen etoposidin.

Etoposidin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeiden ja etoposidin samanaikainen käyttö voi heikentää kohtausten hallintaa lääkkeiden välisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi.

Varfariinin ja etoposidin samanaikainen käyttö voi suurentaa INR (international normalized ratio) -arvoa. Tiivistä INR-arvon seuranta suositellaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Keltakuumerokotteen käytön yhteydessä on olemassa tavallista suurempi riski potilaan kuolemaan johtavalle, systeemiselle rokotteen aiheuttamalle sairaudelle. Immuunipuutteisille potilaille ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. (Ks. kohta 4.3)

Jos potilas on saanut ennen etoposidia tai saa sen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, joilla on samankaltainen myelosuppressiivinen vaikutus, näiden voi olettaa vaikuttavan additiivisesti tai synergistisesti (ks. kohta 4.4).

Prekliinisissä kokeissa on raportoitu ristiresistenssiä antrasykliinien ja etoposidin välillä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten raskaudenehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaisia ehkäisymenetelmiä etoposidihoidon aikana raskauden ehkäisemiseksi. Etoposidin on osoitettu olevan teratogeeninen hiirille ja rotille (ks. kohta 5.3). Koska etoposidi voi olla mutageeninen, sekä mies- että naispotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas haluaa saada lapsia hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Etoposidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai tietoa on rajoitetusti. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti ottaen raskaana olevalle naiselle annettu etoposidi voi olla haitaksi sikiölle. Etoposidia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan naisen

kliininen tilanne edellyttää etoposidihoitoa. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä etoposidihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos tätä lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta.

Imetys

Etoposidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Etoposidi voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille imeväisille. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko etoposidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille (ks. kohta 4.3).

Bentsyylialkoholi erittyy todennäköisesti ihmisen rintamaitoon ja voi imeytyä suun kautta imeväiseen.

Hedelmällisyys

Koska etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä, sperman säilyttämistä voidaan harkita myöhempää isyyttä varten.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Etoposidi saattaa aiheuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn kohdistuvia vaikutuksia, kuten väsymystä, uneliaisuutta, pahoinvointia, oksentelua, kortikaalista sokeutta ja yliherkkyysoireita, joihin liittyy hypotensio. Jos potilaalla ilmenee näitä haittavaikutuksia, häntä on kehoitettava välttämään auton ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Etoposidihoitoon liittyvä merkittävin toksisuus on annosta rajoittava myelosuppressio. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa etoposidia annettiin ainoana lääkeaineena kokonaisannoksena $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, yleisimmin ilmenneet eriaisteiset haittavaikutukset olivat leukopenia (91 %), neutropenia (88 %), anemia (72 %), trombosytopenia (23 %), voimattomuus (39 %), pahoinvointi ja/tai oksentelu (37 %), alopesia (33 %) ja vilunväreet ja/tai kuume (24 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu etoposidin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Elinjärjestelmän luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus (MedDRA-termit)
<i>Infektiot</i>	Yleinen	infektio*
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	Yleinen	akuutti leukemia
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleinen	myelosuppressio**, leukopenia, trombosytopenia, neutropenia, anemia

<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen	anafylaktiset reaktiot***
	Tuntematon	angioedeema, bronkospasmi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon	tuumorilyysioireyhtymä
<i>Hermosto</i>	Yleinen	huimaus
	Melko harvinainen	perifeerinen neuropatia
	Harvinainen	kouristuskohtaus****, näköhermon tulehdus, ohimenevä kortikaalinen sokeus, neurotoksisuudet (esim. uneliaisuus, väsymys)
<i>Sydän</i>	Yleinen	sydäninfarkti, rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	ohimenevä systolinen hypotensio liian nopean laskimonsisäisen annon jälkeen, hypertensio
	Melko harvinainen	verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Harvinainen	keuhkofibroosi, interstitiaalinen keuhkotulehdus
	Tuntematon	bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen	vatsakipu, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu, ruokahaluttomuus
	Yleinen	mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja esofagiitti), ripuli
	Harvinainen	nielemisvaikeudet, makuhäiriöt
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleinen	hepatotoksisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut alkalinen fosfataasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut bilirubiini
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Hyvin yleinen	alopesia, pigmentaatio
	Yleinen	ihottuma, urtikaria, kutina
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, radiation recall -dermatiitti
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Tuntematon	hedelmättömyys
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	voimattomuus, huonovointisuus
	Yleinen	ekstravasaatio*****, flebiitti
	Harvinainen	kuume
<p>*mukaan lukien opportunistiset infektiot, kuten <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume</p> <p>** Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota on raportoitu.</p> <p>*** Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa potilaan kuolemaan.</p> <p>**** Kouristuskohtaus liittyy toisinaan allergisiin reaktioihin.</p> <p>***** Ekstravasaatioon liittyviä, markkinoille tulon jälkeen raportoituja komplikaatioita ovat olleet mm. paikallinen pehmytkudostoksisuus, turvotus, kipu, selluliitti ja nekroosi, myös ihon nekroosi.</p>		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavissa kappaleissa esitetyt haittatapahtumien ilmaantuvuudet annettuna keskimääräisinä prosenttilukuina ovat peräisin tutkimuksista, joissa etoposidia annettiin ainoana lääkkeenä.

Hematologinen toksisuus

Kuolemaan johtanutta myelosuppressiota (ks. kohta 4.4) on raportoitu etoposidin annon jälkeen. Myelosuppressio on useimmiten annosta rajoittava toksisuus. Luuytimen toiminta palautuu yleensä täysin päivään 20 mennessä. Kumulatiivista toksisuutta ei ole raportoitu. Granulosyytti- ja verihutalemäärät ovat tavallisesti pienimmillään päivien 10–14 kohdalla etoposidin annon jälkeen, antoreitin ja hoito-ohjelman mukaan. Solumäärät laskevat pienimmilleen yleensä aikaisemmin laskimonsisäisessä kuin suun kautta annostelussa. Leukopeniaa ja vaikeaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm³) on havaittu 91 %:lla ja 17 %:lla etoposidia saaneista potilaista. Trombosytopeniaa ja vaikeaa trombosytopeniaa (alle 50 000 solua/mm³) on puolestaan raportoitu 23 %:lla ja 9 %:lla etoposidia saaneista potilaista. Kuumetta ja infektoita on myös raportoitu hyvin yleisesti etoposidilla hoidetuilla neutropeenisilla potilailla. Verenvuotoa on raportoitu.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus

Pahoinvointi ja oksentelu ovat etoposidin pääasialliset ruoansulatuselimistöön kohdistuvat toksisuudet. Pahoinvointia ja oksentelua pystytään yleensä hallitsemaan antiemeettisillä lääkkeillä.

Alopesia

Korjaantuvaa hiustenlähtöä, joka joskus saattaa edetä täydelliseen kaljuuteen saakka, on todettu jopa 44 %:lla etoposidia saaneista potilaista.

Hypotensio

Etoposidihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu nopean laskimonsisäisen annon jälkeen ohimenevää hypotensiota. Tähän reaktioon ei ole liittynyt kardiotoksisuutta eikä EKG-muutoksia. Hypotensio vastaa yleensä etoposidi-infuusion keskeyttämiseen ja/tai muuhun tilanteeseen sopivaan tukihoidon. Kun etoposidi-infuusio aloitetaan uudestaan, on infuusio annettava aiempaa hitaammalla nopeudella. Viivästynyttä hypotensiota ei ole todettu.

Hypertensio

Hypertensiokohtauksia on raportoitu kliinisten etoposiditutkimusten yhteydessä. Jos etoposidihoitoa saavilla potilailla ilmenee kliinisesti merkitsevää hypertensiota, asianmukainen tukihoido on aloitettava.

Yliherkkyys

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu etoposidin laskimonsisäisen annon aikana tai heti sen jälkeen. Lääkepitoisuuden ja infuusionopeuden mahdollinen merkitys anafylaktisten reaktioiden synnylle on epäselvä. Verenpaine normalisoituu yleensä muutaman tunnin kuluessa infuusion lopettamisesta. Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä myös etoposidin aloitusannoksen yhteydessä.

Anafylaktisia reaktioita, joiden ilmenemismuotoja ovat vilunväreet, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus, hikoilu, kuume, kutina, hypertensio tai hypotensio, pyörtyminen, pahoinvointi ja oksentelu, on raportoitu esiintyvän 3 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista. Kasvojen punetumista raportoitiin 2 %:lla potilaista ja ihottumia 3 %:lla potilaista. Infuusion lopettaminen ja verenpainetta nostavien lääkkeiden, kortikosteroidien, antihistamiinien tai plasmalaajentajien asianmukainen anto on tavallisesti tehonnut näihin reaktioihin nopeasti.

Akutteja kuolemaan johtaneita bronkospasmitapauksia on raportoitu etoposidin käytön yhteydessä. Myös apneaa, johon liittyy hengityksen spontaani korjaantuminen infuusion lopettamisen jälkeen, on raportoitu.

Aineenvaihduntaan liittyvät komplikaatiot

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin ja muiden kemoterapia-aineiden yhteisannon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili on odotettavasti samankaltainen pediatrisilla potilailla ja aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokonaisannokset 2,4–3,5 g/m² annettuna laskimoon kolmen päivän aikana ovat aiheuttaneet vaikeaa mukosiittia ja myelotoksisuutta. Suositeltua suurempia laskimonsisäisiä etoposidiannoksia saaneilla potilailla on raportoitu metabolista asidoosia ja vakavaa maksatoksisuutta. Suun kautta otettavalla lääke muodolla on odotettavasti samankaltaisia toksisuuksia. Spesifistä vastalääkettä ei ole olemassa. Hoidon on siksi oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa, ja potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti. Etoposidi ja sen metaboliitit eivät ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, kasviaikaloidit ja muut luonnontuotteet; podofyllotoksiinijohdokset, ATC-koodi: L01CB01

Vaikutusmekanismi

Etoposidin päävaikutus näyttäisi kohdistuvan nisäkässoluissa solusyklin myöhäiseen S-vaiheeseen ja varhaiseen G2-vaiheeseen. Todettavissa on kaksi annoksesta riippuvaista vastetta: kun pitoisuus on suuri (vähintään 10 mikrog/ml), solut hajoavat siirtyessään mitoosivaiheeseen. Kun pitoisuus on pieni (0,3–10 mikrog/ml), solujen pääsy profaasiin estyy. Mikrotubulusten säikeiden kasvuun (assembly) ei kohdistu vaikutusta. Etoposidin vallitseva makromolekulaarinen vaikutus näyttäisi olevan kaksoisjuosteen katkeaminen vaikuttamalla DNA-topoisomeraasi II:een tai vapaiden radikaalien muodostumiseen. Etoposidin on osoitettu aiheuttavan metafaasin pysähtymisen kanan fibroblasteissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

C_{max}- ja AUC-arvoissa ilmenee huomattavaa yksilöiden sisäistä ja välistä vaihtelua sekä laskimoinfuusion että suun kautta otetun kapselin annon jälkeen.

Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 18–29 litraa. Etoposidin on osoitettu siirtyvän aivoselkäydinnesteeseen vähäisessä määrin. Etoposidi sitoutuu *in vitro* ihmisen plasman proteiineihin suuressa määrin (97 %).

Etoposidin sitoutumissuhde korreloi suoraan seerumin albumiinimäärän kanssa syöpäpotilailla ja terveillä tutkittavilla (ks. kohta 4.4). Etoposidin sitoutumaton fraktio korreloi merkitsevästi bilirubiinimäärän kanssa syöpäpotilailla.

Biotransformaatio

Laktonirenkaan avautuessa muodostuu hydroksihappometaboliittia [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 0-etylideeni- β -D-glukopyranosidi)], jota löytyy aikuisten ja lasten virtsasta. Sitä on myös 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 katekolon.

Eliminaatio

Laskimonsisäisessä annossa etoposidin eliminaatiota kuvaa parhaiten kaksivaiheinen prosessi, jossa jakautumisen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika 4–11 tuntia. Kokonaispuhdistuma elimistöstä on 33–48 ml/min tai 16–36 ml/min/m²; terminaalisen eliminaation puoliintumisajan tavoin kokonaispuhdistuma ei ole annosriippuvainen annosvälillä 100–600 mg/m². ¹⁴C-etoposidin (100–124 mg/m²) laskimoon annon jälkeen annoksen radioaktiivisuudesta on 120 tunnin jälkeen mitattu virtsasta keskimäärin 56 % (45 % annoksesta erittyi etoposidina) ja ulosteista 44 %.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaispuhdistuma elimistöstä ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika eivät ole annosriippuvaisia annosvälillä 100–600 mg/m². Tällä samalla annosvälillä plasman pitoisuus–aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC) ja enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) suurenevät lineaarisesti annoksen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Etoposidia saavilla potilailla, joilla munuaistoiminta on heikentynyt, on ilmennyt kokonaispuhdistuman pienenemistä, AUC-arvon suurenemista ja vakaan tilan jakautumistilavuuden suurenemista (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Aikuisilla syöpäpotilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, etoposidin kokonaispuhdistuma elimistöstä ei pienene.

lääkkäät potilaat

Vaikka pieniä farmakokineettisten parametrien eroja on havaittu potilailla, joiden ikä on \leq 65 vuotta ja $>$ 65 vuotta, eroja ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Pediatriset potilaat

Lapsilla noin 55 % annoksesta erittyy virtsaan etoposidina 24 tunnissa. Etoposidin keskimääräinen munuaispuhdistuma on 7–10 ml/min/m² tai noin 35 % elimistön kokonaispuhdistumasta annosvälillä 80–600 mg/m². Etoposidi siis poistuu elimistöstä sekä munuaisteitse että muiden prosessien kautta eli metaboloitumalla ja erittymällä sappeen. Munuaissairauden vaikutusta lasten plasman etoposidipuhdistumaan ei tunneta. Lasten suurentuneet seerumin ALAT-arvot liittyvät lääkkeen pienentyneeseen kokonaispuhdistumaan. Sisplatiinin aikaisempi käyttö saattaa myös pienentää etoposidin kokonaispuhdistumaa.

Plasman albumiinipitoisuuden ja etoposidin munuaispuhdistuman välinen suhde on lapsilla todettu käänteiseksi.

Sukupuoli

Vaikka sukupuolten välillä on havaittu pieniä farmakokineettisten parametrien eroja, näitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin muiden terapeuttisten aineiden vaikutuksia ¹⁴C-etoposidin sitoutumiseen ihmisen seerumin proteiineihin *in vitro*, vain fenylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja asetyylisalisyylihappo syrjäyttivät proteiineihin sitoutuneen etoposidin pitoisuuksina, jotka yleensä saavutetaan *in vivo* (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

Rotilla ja hiirillä havaittiin anemiaa, leukopeniaa ja trombositopeniaa ja koirilla puolestaan maksan ja munuaisten toiminnan lievää, korjaantuvaa heikkenemistä. Näiden löydösten annoskerroin (perustuen mg/m²-annoksille) pitoisuudella, jolla haittavaikutuksia ei havaita, oli prekliinisissä tutkimuksissa noin $\geq 0,05$ -kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen annokseen. Aiemmissä prekliinisissä tutkimuksissa käytetyt eläinlajit ovat olleet ihmistä herkempiä sytotoksisille aineille. Rotilla ja hiirillä raportoitiin kivesten surkastumista, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

Mutageenisuus

Etoposidi on mutageeninen nisäkässoluille.

Lisääntymistoksisuus

Eläintutkimuksissa etoposidiin yhdistettiin annokseen liittyvää alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta.

Karsinogeenisuus

Vaikutusmekanisminsa vuoksi etoposidia on pidettävä mahdollisena karsinogeeninä ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 300

Polysorbaatti 80 (E433)

Bentsyylialkoholi (E1519)

Etanoli

Vedetön sitruunahappo (E330)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Akryylista tai ABS-polymeereista valmistettujen muovilaitteiden on raportoitu särkyvän, kun niitä on käytetty laimentamattoman etoposidin kanssa. Tätä vaikutusta ei ole raportoitu etoposidilla sen jälkeen, kun infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettu ohjeiden mukaan.

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Laimentamisen jälkeen

Laimennetun (0,2 mg/ml tai 0,4 mg/ml) liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 15–25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen laimennettu valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos näin ei tehdä, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa olla yli 12 tuntia 15–25 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä laimennettua valmistetta jääkaapissa (2–8 °C), sillä siitä voi aiheutua liuoksen saostumista. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on saostumisen merkkejä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas 5 ml:n, 10 ml:n, 30 ml:n ja 50 ml:n injektiopullo (puristelasia, tyyppi I), jossa on 20 mm:n bromobutylikumisuljin ja 20 mm:n alumiininen repäisyseinä (injektiopullon koon mukaan vihreä, sininen, punainen tai keltainen).

Pakkauskoot: Etoposid Fresenius Kabi on saatavilla pakkauksissa, joissa on yksi 5 ml:n, 10 ml:n, 25 ml:n tai 50 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Etoposid Fresenius Kabi on laimennettava vasta juuri ennen käyttöä joko 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, niin että loppupitoisuudeksi saadaan 0,2–0,4 mg/ml. Tätä suuremmilla pitoisuuksilla etoposidi saattaa saostua.

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on saostumisen merkkejä. Etoposidia EI SAA ANTAA NOPEANA INJEKTIONA LASKIMOON.

Jätteiden hävittämiseen ja turvallisuuteen liittyvissä asioissa on noudatettava antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä koskevia ohjeita. Kaikenlaista kosketukseen joutumista nesteiden kanssa on vältettävä. Valmisteluissa ja käyttökuntoon saattamisessa on käytettävä ehdottoman aseptista työskentelymenetelmää. Suojatöihin kuuluu käsineiden, kasvosuojuksen, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttö. Pystyvirtauslaminaarikaapin käyttämistä suositellaan.

Lääkettä annettaessa pitää käyttää käsineitä. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä sytotoksisia aineita. Tätä ainetta hävitettäessä on otettava huomioon sen sytotoksisuus.

Jos etoposidia joutuu kosketuksiin ihon, limakalvojen tai silmien kanssa, pese heti huolellisesti vedellä. Ihon puhdistukseen voidaan käyttää saippuaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30279

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.8.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Etoposid Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg etoposid.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg etoposid.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 200 mg etoposid.

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg etoposid.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 1 000 mg etoposid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 1 ml innehåller 30 mg bensylalkohol.

Varje 1 ml innehåller 241,4 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, ljusgul eller gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Testikelcancer

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

Småcellig lungcancer

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

Hodgkins lymfom

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

Non-Hodgkins lymfom

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

Akut myeloisk leukemi

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

Gestationell trofoblastneoplasi

Etoposid 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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Etoposid ska endast administreras och monitoreras under överinseende av en kvalificerad läkare som har erfarenhet av att använda antineoplastiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxen population

Den rekommenderade dosen av etoposid för vuxna är 50 till 100 mg/m²/dygn (motsvarande etoposid) på dag 1 till 5 eller 100 till 120 mg/m²/dygn 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 försvagat benmärgsreserven. Doserna efter den initiala dosen ska justeras om neutrofilantalet är lägre än 500 celler/mm³ under mer än 5 dagar. Dessutom ska dosen justeras i händelse av förekomst av feber, infektioner eller ett trombocytvärde lägre än 25 000 celler/mm³ som inte orsakas av sjukdomen. Efterföljande doser ska justeras i händelse av att grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurkreatininclearance är lägre än 50 ml/min. För patienter med nedsatt kreatininclearance på 15 till 50 ml/min 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 skyddshandskar rekommenderas. Om lösning med etoposid 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).

Äldre patienter

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

Pediatrik population

Hodgkins lymfom; non-Hodgkins lymfom; akut myeloisk leukemi

Etoposid hos pediatrika patienter har använts inom intervallet 75 till 150 mg/m²/dygn (motsvarande etoposid) under 2 till 5 dagar i kombination med andra antineoplastiska 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.

Nedsatt njurfunktion

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

Uppmätt kreatininclearance	Dos av etoposid
> 50 ml/min	100 %
15-50 ml/min	75 %

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 måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska baseras på patientens tolerans och kliniska effekt (se avsnitt 4.4). Eftersom etoposid och dess metaboliter inte kan dialyseras så kan det administreras innan och efter hemodialys (se avsnitt 4.9).

Administreringssätt

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.

Amning (se avsnitt 4.6)

Samtidig behandling med gula febern-vaccin eller andra levande vacciner hos immunsupprimerade patienter är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Myelosuppression

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med etoposid. Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposid. Patienter som behandlas med etoposid måste övervakas noga och regelbundet för myelosuppression, både under och efter behandlingen. Följande hematologiska parametrar ska mätas vid behandlingsstart och inför varje ny etoposiddos: trombocytantal, hemoglobinvärde, antal vita blodkroppar och differentialräkning. Om strålbehandling eller kemoterapeutisk behandling givits före etoposidbehandlingen påbörjas ska tillräckligt långt uppehåll göras för att tillåta benmärgen att återhämta sig. Etoposid ska inte ges till patienter vars neutrofilantal är lägre än 1 500 celler/mm³ eller vars trombocytantal är lägre än 100 000 celler/mm³, om detta inte är orsakat av en malign sjukdom. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 celler/mm³ i mer än 5 dagar eller är associerat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än 25 000 celler/mm³, om någon annan grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om renala clearance 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 påbörjas.

Sekundär leukemi

Förekomsten av akut leukemi, med eller utan myelodysplastiskt syndrom, har observerats hos patienter som behandlades med etoposid som en del av sin kemoterapi. Varken den kumulativa risken eller de predisponerande faktorerna relaterade till utvecklingen av sekundär leukemi är kända. Betydelsen av administreringsscheman och kumulativa doser med etoposid har föreslagits, men har inte kunnat fastställas.

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

Överkänslighet

Läkare bör vara medvetna om den möjliga risken för anafylaktisk reaktion vid behandling med etoposid. Den visar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Etoposid ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av blodtryckshöjande läkemedel, 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 period på 30 till 60 minuter) eftersom hypotension har rapporterats som en möjlig biverkning av snabb intravenös injektion.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället kan uppstå under administrering av etoposid. På grund av möjlighet för extravasering så rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället för möjlig 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 (kreatininclearance = 15 till 50 ml/min) eller svårt (kreatininclearance < 15 ml/min) nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys ska etoposid administreras i minskad dos (se avsnitt 4.2). Hematologiska parametrar ska mätas och dosjusteringar i efterföljande cykler övervägas baserat på hematologisk toxicitet och klinisk effekt för patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Tumörlyssyndrom

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

Mutagen potential

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

Hjälpämnen som läkaren bör vara medveten om:

Etanol

Detta läkemedel innehåller 241,4 mg alkohol (etanol) i varje 1 ml motsvarande 24,14 % w/v. Mängden i 10,38 ml av detta läkemedel motsvarar 62,64 ml öl eller 25,06 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska tas i beaktande för gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper som patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 1 timme, kan effekten av alkohol vara lägre.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 30 mg bensylalkohol i varje 1 ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gaspingsyndrom"). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.

Polysorbat 80

Etoposid Fresenius Kabi koncentrat till infusionsvätska innehåller polysorbat 80. Hos prematura spädbarn har ett livshotande syndrom som innefattar lever- och njursvikt, lungfunktionsnedsättning, trombocytopeni och ascites associerats med vitamin E-produkt i injektionsform som innehåller polysorbat 80.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Effekter av andra läkemedel på etoposids farmakokinetik

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

Samtidig cisplatinbehandling är förknippad med minskat totalt etoposidclearance.

Samtidig fenytoinbehandling är förknippad med ökad etoposidclearance och minskad effekt och andra enzyminducerande antiepileptika kan förknippas med ökad clearance och minskad effekt av etoposid. Försiktighet ska iakttas när etoposid ges med läkemedel som eventuellt kan minska effekten av etoposid.

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

Effekter av etoposid på andra läkemedels farmakokinetik

Samtidig behandling med antiepileptika och etoposid kan leda till minskad krampanfallskontroll på grund av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedlen.

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

Farmakodynamiska interaktioner

Det finns en större ökad risk än vanligt 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 antracycliner 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. Etoposid ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med etoposid. Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika bli gravida. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling. Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

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

Bensylalkohol utsöndras sannolikt i bröstmjolk och kan därmed absorberas oralt av spädbarnet.

Fertilitet

Eftersom etoposid kan minska fertiliteten hos män bör konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats. Etoposid kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som exempelvis trötthet, 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 ≥ 450 mg/m² 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 från kliniska prövningar med etoposid och efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Biverkningarna nedan är listade efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *mindre vanliga* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *sällsynta* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *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	myelosuppression**, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni, anemi
<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	krampanfall****, optikusneurit, övergående kortikal blindhet, neurotoxicitet (t.ex. somnolens, trötthet)

<i>Hjärtat</i>	vanliga	hjärtinfarkt, arytmier
<i>Blodkärl</i>	vanliga	övergående systolisk hypotoni efter för snabb intravenös administrering, hypertoni
	mindre vanliga	blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	sällsynta	lungfibros, interstitiell pneumoni
	ingen känd frekvens	bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	mycket vanliga	buksmärta, förstoppning, illamående och kräkningar, anorexi
	vanliga	mukosit (innefattande stomatit och esofagit), diarré
	sällsynta	dysfagi, smakförändringar
<i>Lever och gallvägar</i>	mycket vanliga	hepatotoxicitet, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mycket vanliga	alopeci, pigmentering
	vanliga	utslag, urtikaria, klåda
	sällsynta	Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, dermatit efter tidigare strålning (radiation recall -dermatit)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	ingen känd frekvens	infertilitet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	vanliga	extravasering*****, flebit
	sällsynta	feber
<p>*inklusive opportunistiska infektioner såsom <i>pneumocystis jiroveci</i>-pneumoni **Fatal myelosuppression har rapporterats. ***Anafylaktisk reaktion kan vara fatal. ****Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner. *****Komplikationer rapporterade för extravasering efter att läkemedlet godkänts för försäljning innefattande bl.a. lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärta, cellulit och nekros, inklusive hudnekros.</p>		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna med en medelvärdesprocentsats utifrån studier där etoposid använts ensamt som behandling.

Hematologisk toxicitet

Myelosuppression (se avsnitt 4.4) med fatal utgång har rapporterats efter administrering av etoposid. Myelosuppression är oftast en dosbegränsande biverkning. Benmärgen har oftast återhämtat sig fullständigt efter 20 dagar och ingen kumulativ toxicitet har rapporterats. De lägsta värdena med granulocyter och trombocyter tenderar att uppträda omkring 10-14 dagar efter administreringen av etoposid beroende på administreringsväg och behandlingsschema. Lägsta värden har en tendens att uppträda tidigare vid intravenös administration jämfört med vid peroral administrering. Leukopeni och svår leukopeni (mindre än 1 000 celler/mm³) observerades hos 91 % respektive 17 % för etoposid. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm³) observerades hos 23 % respektive 9 % för etoposid. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposid. Blödning har rapporterats.

Gastrointestinal toxicitet

Illamående och kräkningar är de huvudsakliga gastrointestinala toxiciteterna med etoposid. Illamående och kräkningar kan i regel lindras med antiemetika.

Alopeci

Reversibel alopeci, ibland utvecklat till fullständig skallighet, har observerats hos upp till 44 % av patienterna som behandlades med etoposid.

Hypotension

Övergående hypotoni efter snabb intravenös administrering har rapporterats hos patienter som behandlats med etoposid och har inte förknippats med hjärttoxicitet eller EKG-förändringar. Hypotonin 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 prövningar med etoposid har episoder med hypertoni rapporterats. Om kliniskt signifikant hypertoni uppträder hos patienter som får etoposid ska lämplig stödjande behandling initieras.

Överkänslighet

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

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

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

Metaboliska komplikationer

Tumörlyssyndrom (i vissa fall fatala) 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Totaldoser om 2,4-3,5 g/m² givna intravenöst under loppet av tre dagar resulterade i svår mukositet och myelotoxicitet. Metabolisk acidosis och fall av allvarlig levertoxicitet har rapporterats hos patienter som erhållit högre intravenösa doser av etoposid än de rekommenderade. Liknande toxiciteter kan förväntas för peroral läkemedelsform. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen ska därför vara symptomatisk och stödjande och patienterna ska övervakas noga. Etoposid och dess metaboliter kan inte dialyseras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, växtalkaloider och andra naturpreparat; podophylloxinderivat, 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 mikrog/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 höna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter antingen intravenös infusion eller administrering av perorala kapslar, visar värden på C_{max} och AUC markant variabilitet hos en och samma person samt mellan individer.

Distribution

Medeldistributionsvolymerna vid jämviktskoncentration (steady-state) är inom intervallet 18 till 29 liter. Etoposid visar låg övergång till cerebrospinalvätskan. Etoposid är höggradigt bundet (97 %) till mänskliga plasmaproteiner *in vitro*.

Bindningsförhållandet för etoposid står i direkt relation till serumalbumin hos cancerpatienter och friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4). Obundna fraktioner av etoposid står signifikant i relation till bilirubin hos cancerpatienter.

Metabolism

Hydroxysyrametaboliten [4' dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden-β-D-glukopyranosid)], bildat av öppningen i laktoringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i mänsklig plasma, antagningsvis som en transisomer. Glukuronid och/eller sulfatkonjugat av etoposid utsöndras också i

mänsklig urin. Dessutom förekommer O-demetylering av dimetoxifenolringen via CYP450 3A4-isoenzymets väg för att producera motsvarande katakol.

Eliminering

Vid intravenös administrering, beskrivs dispositionen av etoposid bäst som en bifasisk process med en distribueringshalveringstid på ungefär 1,5 timmar och terminal eliminationshalveringstid 4-11 timmar. Totala kroppsclearancevärden varierar mellan 33 till 48 ml/min eller 16 till 36 ml/min/m² och, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, är dosoberoende inom intervallet 100 till 600 mg/m². 120 timmar efter intravenös administrering av ¹⁴C-etoposid (100-124 mg/m²) återfanns i genomsnitt 56 % av radioaktiviteten i urinen (45 % av dosen utsöndrades som etoposid) och i genomsnitt 44 % i avföringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Total kroppsclearance och slutlig elimineringshalveringstid är oberoende av dos inom intervallet 100 till 600 mg/m². Inom samma dosintervall ökar områden under plasmakoncentration gentemot tidskurvor (AUC) och maximal plasmakoncentrationsvärden (C_{max}) linjärt med dos.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med försämrad njurfunktion som får etoposid har uppvisat minskad total kroppsclearance, ökat AUC och en högre jämviktsskoncentrationsvolym av distribution (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos vuxna cancerpatienter med nedsatt leverfunktion minskas inte total kroppsclearance av etoposid.

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid på 24 timmar. Medelvärde på njurclearance av etoposid är 7 till 10 ml/min/m² eller ungefär 35 % av total kroppsclearance över ett dosintervall på 80 till 600 mg/m². Etoposid är därför renat genom både njur- och icke-njurprocesser, d.v.s. metabolism och biliär utsöndring. Effekten av njursjukdom på etoposidclearance i plasma är inte känd hos barn. Hos barn är förhöjda ALAT-nivåer förknippade med minskad total kroppsclearance. Tidigare användning av cisplatin kan också leda till en minskning av total kroppsclearance av etoposid. Ett inverterat förhållande mellan plasmaalbuminnivåer och njurclearance av etoposid observeras hos barn.

Kön

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

Läkemedelsinteraktioner

I en studie av effekterna av andra läkemedel på bindning *in vitro* av ¹⁴C-etoposid till mänskliga serumproteiner, var det endast fenybutazon, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra som rubbade proteinbundet etoposid vid koncentrationer som i allmänhet uppnåddes *in vivo* (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Anemi, leukopeni och trombocytopeni observerades hos råttor och möss, emedan hundar hade en lätt reversibel försämring av lever- och njurfunktioner. Dosmultipeln (baserad på mg/m²-doser) för dessa fynd vid nivån för icke observerad biverkning i prekliniska studier var ungefär ≥ 0,05 gånger jämfört med högsta kliniska dos. I tidigare prekliniska studier har prekliniska arter varit mer känsliga mot cytotoxiska ämnen jämfört med människor. 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.

Karcinogen potential

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 300
Polysorbat 80 (E433)
Bensylalkohol (E1519)
Etanol
Vattenfri citronsyra (E 330)

6.2 Inkompatibiliteter

Tillbehör i akrylplast eller ABS-polymerer har rapporterats spricka vid användning av utspädd etoposid. Denna effekt har inte setts efter utspädning enligt instruktionerna av etoposid koncentrat till infusionsvätska.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av lösningen utspädd till en koncentration på 0,2 mg/ml eller 0,4 mg/ml har visats upp till 24 timmar vid 15-25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den spädda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsanvisningar före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 12 timmar vid 15-25 °C, om inte utspädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvara inte den utspädda produkten i kylskåp (2-8 °C) då detta kan orsaka fällning. Lösningar som visar tecken på fällning ska inte användas.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara injektionsflaskor av pressat typ I-glas med 5 ml, 10 ml, 30 ml och 50 ml, förslutna med proppar av 20 mm bromobutylgummi och förseglade med 20 mm flip-off-aluminiumhätta (grön, blå, röd eller gul enligt injektionsflaskans storlek).

Förpackningsstorlekar: Etoposid Fresenius Kabi finns i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska med 5 ml, 10 ml, 25 ml eller 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Etoposid ska spädas omedelbart precis innan användning med antingen 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för en slutlig koncentration på 0,2–0,4 mg/ml. Vid högre koncentrationer kan utfällning av etoposid inträffa. Lösningar som visar tecken på fällning ska inte användas. Etoposid SKA INTE GES SOM SNABB INTRAVENÖS INJEKTION.

Riktlinjer för säker hantering av antineoplastiska läkemedel ska följas med avseende på avfallshantering och säkerhetsinformation. All kontakt med vätskan ska undvikas. En strikt aseptisk teknik ska användas under beredning och spädning; skyddsåtgärder ska innefatta användning av handskar, mask, skyddsglasögon och skyddskläder. Användning av LAF-bänk rekommenderas.

Handskar ska användas under administrering. Cytotoxiska medel ska inte hanteras av gravid personal. Vid avfallshantering ska ta substansens cytotoxiska egenskaper tas i beaktande.

Tvätta omedelbart grundligt med vatten om etoposid kommer i kontakt med hud, slemhinnor eller ögon. Tvål kan användas för att rengöra huden.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30279

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.8.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 13.3.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.12.2023