

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Etoposide Pfizer 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg etoposidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli 262 mg/ml

Polysorbaatti 80: 80 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, keltainen liuos, joka ei sisällä säilytysaineita.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### *Kivessyöpä*

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

#### *Pienisoluinen keuhkosityöpä*

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

#### *Hodgkinin lymfoomat*

Etoposidia käytetään aikuisille Hodgkinin lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

#### *Non-Hodgkin-lymfooma*

Etoposidia käytetään aikuisille non-Hodgkin-lymfooman hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

#### *Akuutti myeloinen leukemia*

Etoposidia käytetään aikuisille akuutin myelooisen leukemian hoitoon yhdessä muiden tämän käyttöaiheen hoitoon hyväksytyjen kemoterapia-aineiden kanssa.

#### *Raskaudenaikainen trofoblastikasvain*

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

### *Munasarjasyöpä*

Etoposidia käytetään aikuisille 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**

### Annostus

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

### *Aikuispotilaat*

Etoposidin suositusannos aikuispotilaille on 50–100 mg/m<sup>2</sup>/vrk hoitojakson päivinä 1–5 tai 100–120 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivinä 1, 3 ja 5. Hoito toistetaan kolmen–neljän viikon välein yhdessä muiden saman sairauden hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa. Annostusta on säädettävä siten, että otetaan huomioon muiden yhdistelmähoidossa käytettävien lääkkeiden myelosuppressiiviset vaikutukset tai aiemman sädehoidon tai kemoterapian (ks. kohta 4.4) vaikutukset, jotka ovat saattaneet heikentää luuydinreserviä. Aloitusannoksen jälkeisiä annoksia on säädettävä, jos neutrofiilimäärä on alle 500 solua/mm<sup>3</sup> yli 5 vuorokauden ajan. Annosta on säädettävä myös, jos potilaalle ilmaantuu kuumetta tai infektiota tai jos verihiutalemäärä laskee sairaudesta riippumattomasti alle 25 000 soluun/mm<sup>3</sup>. Aloitusannoksia seuraavia annoksia on säädettävä, jos ilmenee 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.

Käytön varotoimenpiteet: Kuten muiden mahdollisesti toksisten aineiden kanssa, etoposidiliuoksen käsittelyssä ja valmistelussa tulee olla varovainen. Ihoreaktioita voi esiintyä, jos etoposidille altistuu vahingossa. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos etoposidiliuosta pääsee iholle tai limakalvolle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä ja huuhtele limakalvot vedellä (ks. kohta 6.6).

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Pediatriset potilaat*

Etoposide Pfizer -valmiste ei sovellu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Määritetty 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 pienentämään lisää, sillä näillä potilailla etoposidipuhdistuma pienenee edelleen (ks. kohta 4.4). Munuaisten kohtalaisesta tai vaikeasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla myöhemmän annostuksen tulee perustua potilaan sietokykyyn ja lääkkeen kliiniseen vaikutukseen (ks. kohta 4.4). Koska

etoposidia ja sen metaboliitteja ei voida dialysoida, etoposidi voidaan antaa ennen hemodialyysia tai sen jälkeen (ks. kohta 4.9).

### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Keltakuumerokotteen tai muun eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta 4.5).

Raskaus ja imetys, ks. kohdat 4.4 ja 4.6.

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

Etoposidihoitoa saa antaa ja sen käyttöä seurata vain sellaisen erikoistuneen 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 haittavaikutuksista voidaan hoitaa, jos ne havaitaan aikaisessa vaiheessa. Jos ilmaantuu vaikeita reaktioita, lääkkeen annostusta tulee pienentää tai sen käyttö lopettaa ja ryhtyä asianmukaisesti korjaaviin toimenpiteisiin lääkärin kliinisen harkinnan mukaan. Etoposidihoidon uudelleenaloittamisessa on oltava varovainen, ja lääkkeen käytön jatkamisen tarvetta on harkittava asianmukaisesti ja huomioitava tarkasti mahdollinen toksisuuden uusiutuminen.

### Myelosuppressio

Myelosuppressio on merkittävin etoposidihoitoon liittyvä annosta rajoittava toksisuus. Etoposidin käytön jälkeen on raportoitu kuolemaan johtanutta myelosuppressiota. Etoposidilla hoidettuja potilaita on seurattava myelosuppression varalta huolellisesti ja tiheään hoidon aikana ja sen jälkeen. Seuraavat veriarvot on määritettävä ennen hoidon aloittamista sekä sen jälkeen ennen jokaista etoposidiannoksen antoa: verihiutalemäärä, hemoglobiini, valkosolumäärä ja valkosolujen erittelylaskenta. Jos potilas on saanut sädehoitoa tai kemoterapiaa ennen etoposidihoitoa, luuytimen toipumiselle on annettava riittävästi aikaa. Etoposidia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilimäärä on alle  $1\ 500$  solua/mm<sup>3</sup> tai verihiutalemäärä alle  $100\ 000$  solua/mm<sup>3</sup>, elleivät nämä arvot ole syöpäsairauden aiheuttamia. Aloitusannosta seuraavia annoksia pitää muuttaa, jos neutrofiilimäärä laskee alle  $500$  soluun/mm<sup>3</sup> yli 5 päivän ajaksi tai jos tähän liittyy kuumetta tai infektiota; jos verihiutalemäärä laskee alle  $25\ 000$  soluun/mm<sup>3</sup>; jos kehittyy 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 kuvailtu potilaille, joita hoidettiin etoposidia sisältävillä kemoterapiahoito-ohjelmilla. Kumulatiivista riskiä tai sekundaarisen leukemian kehittymiselle altistavia tekijöitä ei tunneta. Sekä annon aikataulujen että etoposidin kumulatiivisten annosten merkitystä on ehdotettu selitykseksi, mutta näiden merkitystä ei tiedetä varmuudella.

Sekundaarista leukemiaa sairastavilla epipodofyllotoksiineja saaneilla potilaille on joissakin tapauksissa havaittu kromosomaalinen poikkeavuus 11q23:ssa. Tätä poikkeavuutta on havaittu myös potilaille, joille on kehittynyt sekundaarinen leukemia myös muun kuin epipodofyllotoksiinia sisältävän kemoterapiahoito-ohjelman jälkeen, sekä *de novo* -leukemiapotilaille. Epipodofyllotoksiineja saaneiden potilaiden

sekundaariseen leukemiaan on liitetty myös lyhyt latenssiaika; leukemian kehittymisen keskimääräinen mediaaniaika on noin 32 kuukautta.

#### Yliherkkyys

Lääkäreiden on tiedostettava, että etoposidin käytön yhteydessä voi ilmetä mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen reaktio. Sen oireita ovat vilunväreet, kuume, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus ja hypotensio. Hoito on oireenmukaista. Etoposidin anto on lopetettava heti, minkä jälkeen potilaalle on annettava verenpainetta kohottavia lääkkeitä, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalääkkeitä lääkärin arvion mukaan.

#### Hypotensio

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

#### Pistoskohdan reaktio

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

#### Matala seerumin albumiiniarvo

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on kohtalainen ( $\text{CrCl} = 15\text{--}50$  ml/min) tai vaikea ( $\text{CrCl} < 15$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoitoa, tulee antaa pienempi annos etoposidia (ks. kohta 4.2). Hematologiset arvot tulee mitata ja annosmuutoksia seuraavissa hoitajaksoissa tulee harkita hematologisen toksisuuden ja kliinisen tehon perusteella potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää (joskus kuolemaan johtavaa) on raportoitu etoposidin käytön jälkeen, kun sitä on käytetty yhdessä muiden kemoterapialääkkeiden kanssa. Potilaita tulee seurata tarkasti tuumorilyysioireyhtymän aikaisten merkkien havaitsemiseksi erityisesti sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on riskitekijöitä, kuten suuria, hoitoherkkiä tuumoreita ja munuaisten vajaatoimintaa. Soveltuvia ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä tulee myös harkita potilaille, joilla on riski saada tämä hoitokomplikaatio.

#### Mutageeninen potentiaali

Etoposidin mutageenisen potentiaalin vuoksi sekä mies- että naispotilaiden on huolehdittava tehokkaasta ehkäisystä hoidon aikana ja vielä 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas toivoo saavansa lapsia hoidon päättymisen jälkeen. Koska etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä, siittiöiden säilömistä voidaan harkita myöhempää isyyttä varten (ks. kohta 4.6).

#### Pediatriset potilaat

Etoposide Pfizer -valmiste ei sovellu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille sen sisältämien apuaineiden (etanoli ja polysorbaatti 80) vuoksi.

#### Apuaineet etanoli ja polysorbaatti 80

Valmiste sisältää apuaineena etanolia, mikä voi olla riskitekijä tietyissä tapauksissa. Etanoli voi olla haitallinen alkoholismissa. Se on otettava myös huomioon lapsilla ja potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Valmiste sisältää polysorbaatti 80:tä. Injektiomuotoisen polysorbaatti 80:tä sisältävän E-vitamiinivalmisteen käyttö on aiheuttanut keskosille henkeä uhkaavan oireyhtymän (maksan ja munuaisten vajaatoiminta, keuhkojen toiminnan huonontuminen, trombosytopenia ja askites).

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

##### Muiden lääkeaineiden vaikutus etoposidin farmakokinetiikkaan

Suuri siklosporiiniannos, joka nostaa pitoisuuden plasmassa yli 2000 ng:aan/ml, annettuna yhdessä suun kautta otettavan etoposidin kanssa on johtanut etoposidin altistuksen (AUC-arvon) suurenemiseen 80 % ja etoposidin kokonaispuhdistuman pienenemiseen 38 % verrattuna etoposidin antoon yksinään.

Samanaikaiseen sisplatiinihoitoon liittyy etoposidin kokonaispuhdistuman pieneneminen.

Samanaikaiseen fenytoiinihoitoon liittyy etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen, ja muihin entsyymejä indusoiviin epilepsiahoitoihin voi liittyä etoposidin puhdistuman suureneminen ja tehon heikkeneminen.

Etoposidi sitoutuu plasman proteiineihin 97 % *in vitro*. Fenyylibutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini voivat syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen etoposidin.

##### Etoposidin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeiden ja etoposidin samanaikainen käyttö voi johtaa huonompaan kouristuskohtausten hallintaan näiden lääkkeiden välisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten takia.

Varfariinin ja etoposidin samanaikainen anto voi suurentaa international normalized ratio (INR) –arvoa. INR-arvon tarkkaa seuranta suositellaan.

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Keltakuumerokotteen käyttöön liittyy systeemisen kuolemaan johtavan rokotuksesta aiheutuvan taudin riski. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Etoposidin kanssa samantapaista luuydinlammaa aiheuttavien muiden lääkkeiden edeltävällä tai samanaikaisella käytöllä voi olla additiivisia tai synergisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Prekliinisissä kokeissa on raportoitu ristiresistenssiä antrasykliinien ja etoposidin välillä.

##### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää soveltuvaa ehkäisymenetelmää raskauden välttämiseksi etoposidihoidon aikana. Etoposidin on todettu olevan teratogeeninen hiirillä ja rotilla (ks. kohta 5.3).

Etoposidin mutageenisen potentiaalın vuoksi sekä mies- että naispotilaiden on huolehdittava tehokkaasta ehkäisystä hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan, jos potilas toivoo saavansa lapsia hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tai on vain vähän tietoja etoposidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Yleisesti ottaen etoposidi voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana, Etoposidia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa etoposidilla. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon

aikana sekä 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos etoposidia annetaan raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, potilaalle on kerrottava valmisteen sikiölle mahdollisesti aiheuttamasta vaarasta.

#### Imetys

Etoposidi erittyy ihmisen rintamaitoon. On mahdollista, että etoposidi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle lapselle. Siksi on tehtävä päätös joko imetyksen keskeyttämisestä tai lääkkeen käytön lopettamisesta ottaen huomioon rintaruokinnasta koituva hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty naiselle (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

Koska etoposidi saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä, siittiöiden säilömistä voidaan harkita myöhempää isyyttä varten.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Etoposidi voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, kuten väsymystä, uneliaisuutta, pahoinvointia, oksentelua, kortikaalista sokeutta, yliherkkyysoireita ja niihin liittyvää hypotensiota. Potilaita, joilla ilmenee tällaisia haittavaikutuksia, on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä.

### 4.8 Haittavaikutukset

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Myelosuppressio on merkittävin etoposidihoitoon liittyvä annosta rajoittava toksisuus. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa etoposidia annettiin ainoana lääkeaineena kokonaisannoksena  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , yleisimmin ilmenneet minkä tahansa asteen 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 markkinoilletulon jälkeen. Nämä haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina seuraavasti: *hyvin yleinen* ( $\geq 1/10$ ), *yleinen* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *melko harvinainen* ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), *harvinainen* ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmän luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset (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	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	Heitehuimaus

	Melko harvinainen	Perifeerinen neuropatia
	Harvinainen	Ohimenevä kortikaalinen sokeus, neurotoksisuudet ( <i>esim.</i> uneliaisuus ja väsymys), optinen neuriitti, kouristuskohtaus***
<i>Sydän</i>	Yleinen	Rytmihäiriöt, sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	Hypertensio, nopeaa laskimonsisäistä antoa seuraava ohimenevä systolinen hypotensio
	Melko harvinainen	Verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>	Harvinainen	Interstitiaalinen pneumoniitti, keuhkofibroosi
	Tuntematon	Bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen	Vatsakipu, ruokahaluttomuus, ummetus, pahoinvointi ja oksentelu
	Yleinen	Ripuli, mukosiitti (mukaan lukien stomatiitti ja esofagiitti)
	Harvinainen	Dysgeusia, dysfagia
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin nousu, alkalisen fosfaatin nousu, aspartaattiaminotransferaasin nousu, bilirubiinin nousu, hepatotoksisuus
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	Hyvin yleinen	Alopesia, pigmentaatio
	Yleinen	Kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	Sädereaktion uusiutumisesta aiheutuva ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Tuntematon	Hedelmättömyys
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Astenia, huonovointisuus
	Yleinen	Ekstravasaatio ****, flebiitti
	Harvinainen	Kuume

\* Kuolemaan johtavaa myelosuppressiota on raportoitu.

\*\* Anafylaktiset reaktiot voivat olla kuolemaan johtavia.

\*\*\* Kouristuskohtaus voi satunnaisesti liittyä allergiseen reaktioon.

\*\*\*\* Markkinoilletulon jälkeen ekstravasaation komplikaatioina on raportoitu paikallista pehmytkudostoksisuutta, turvotusta, kipua, selluliittia ja nekroosia, mukaan lukien ihon nekroosi.



### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavissa kappaleissa esitetyt haittatapahtumien esiintymistiheydet (% , keskiarvo) ovat peräisin tutkimuksista, joissa etoposidia annettiin ainoana lääkkeenä.

### Hematologinen toksisuus

Etoposidin annon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtanutta myelosuppressiota (ks. kohta 4.4). Myelosuppressio on yleisin annosta rajoittava tekijä. 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. Etoposidia käytettäessä leukopeniaa havaittiin 91 %:lla potilaista ja vaikeaa leukopeniaa (alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup>) 17 %:lla potilaista. Etoposidifosfaattia käytettäessä trombosytopeniaa todettiin 23 %:lla potilaista ja vaikeaa trombosytopeniaa (alle 50 000 verihiutaletta/mm<sup>3</sup>) 9 %:lla potilaista. Etoposidifosfaatilla hoidetuilla potilailla, joilla oli neutropenia, raportoitiin hyvin yleisesti kuumetta ja infektioita. Verenvuotoa on raportoitu.

### Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus

Etoposidin pääasialliset ruoansulatuskanavaan kohdistuvat toksisuudet ovat pahoinvointi ja oksentelu, jotka saadaan tavallisesti hallintaan pahoinvointilääkityksellä.

### Alopesia

Korjaantuvaa alopesiaa, joka etenee joskus täydelliseen kaljuuntumiseen, havaittiin jopa 44 %:lla etoposidihoitoa saaneista potilaista.

### Hypotensio

Nopean laskimonsisäisen infuusion jälkeen etoposidihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ohimenevää hypotensiota, johon ei ole liittynyt sydäntoksisuutta eikä elektrokardiografisia 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

Etoposidia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu hypertensiokohtauksia. Jos etoposidia saavilla potilailla ilmenee kliinisesti merkittävää hypertensiota, tulee aloittaa sopiva tukihoido.

### Yliherkkyys

Etoposidin laskimonsisäisen annon aikana tai heti annon jälkeen on raportoitu anafylaktisia reaktioita. Tiedossa ei ole, onko infuusioliuoksen pitoisuudella tai infuusionopeudella vaikutusta anafylaktisten reaktioiden kehittymiseen. Verenpaine palautuu tavallisesti normaaliksi muutaman tunnin kuluttua infuusion lopettamisesta. Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä myös etoposidin aloitusannoksen yhteydessä.

Anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.4), joiden oireita ovat vilunväreet, takykardia, bronkospasmi, hengenahdistus, diaforeesi, kuume, kutina, hypertensio tai hypotensio, pyörtyminen, pahoinvointi ja oksentaminen, on raportoitu 3 %:lla etoposidilla hoidetuista potilaista (7 potilaalla 245:stä etoposidilla hoidetusta potilaasta 7 kliinisessä tutkimuksessa). Kasvojen punoitusta raportoitiin 2 %:lla potilaista ja ihottumia 3 %:lla. Nämä reaktiot ovat yleensä hävinneet nopeasti, kun infuusio lopetetaan ja annetaan verenpainetta nostavia aineita, kortikosteroideja, antihistamiineja tai plasmalaajentajia tarpeen mukaan.

Etoposidia käytettäessä on raportoitu äkillisiä bronkospasmiin liittyviä kuolemaan johtavia reaktioita. Hengityskatkoksia, joita seuraa spontaani hengityksen jatkuminen etoposidi-infuusion keskeyttämisen jälkeen, on raportoitu.

### Metaboliset komplikaatiot

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Laskimonsisäiset kokonaisannokset 2,4–3,5 g/m<sup>2</sup> annettuna kolmen päivän aikana ovat aiheuttaneet vakavaa mukosiittia ja myelotoksisuutta. Suositeltua suurempia laskimonsisäisiä etoposidiannoksia saaneilla potilailla on raportoitu metabolista asidoosia ja vakavia maksatoksisuusastapauksia.

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Hoito on siksi oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa. Potilasta on seurattava tarkoin.

Etoposidia ja sen metaboliitteja ei voi dialysoida.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Etoposidin päävaikutus näyttäisi kohdistuvan nisäkässoluissa solusyklin myöhäiseen S-vaiheeseen ja varhaiseen G<sub>2</sub>-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 rakentamiseen 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 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

C<sub>max</sub>- ja AUC-arvoissa ilmenee huomattavaa yksilöidensisäistä 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 normaaleilla tutkittavilla (ks. kohta 4.4). Etoposidin sitoutumaton fraktio korreloi merkittävästi bilirubiinipitoisuuden kanssa syöpäpotilailla.

#### Biotransformaatio

Laktonirenkaan avautuessa muodostuvaa hydroksihappometaboliittia [4' dimetyyli-epipodofyylihappo-9-(4,6 0-etylideeni-β-D-glukopyranosidi)] 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 katekolin.

#### Eliminaatio

Laskimonsisäisessä annossa etoposidin jakautumista ja 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/m<sup>2</sup>; terminaalisen eliminaation puoliintumisajan tavoin kokonaispuhdistuma ei ole annosriippuvainen annosvälillä 100–600 mg/m<sup>2</sup>. <sup>14</sup>C-etoposidin (100–124 mg/m<sup>2</sup>) laskimoon annon jälkeen annetun annoksen radioaktiivisuudesta on 120 tunnin jälkeen mitattu virtsasta keskimäärin 56 % (45 % annoksesta erittyi etoposidina) ja ulosteista 44 %.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaispuhdistuma elimistöstä ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ovat annoksesta riippumattomia alueella 100–600 mg/m<sup>2</sup>. Samalla annosalueella plasman pitoisuus–aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC) ja enimmäispitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) suurenevät lineaarisesti annoksen mukaan.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Etoposidia saavilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on havaittu elimistön kokonaispuhdistuman pienentymistä, kohonneita AUC-arvoja ja suurempia vakaan tilan jakautumistilavuuksia (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### lääkkäät potilaat

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä arvoissa on havaittu ≤ 65-vuotiaiden ja > 65-vuotiaiden potilaiden välillä, niitä ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.

#### Sukupuoli

Vaikka pieniä eroja farmakokineettisissä arvoissa on havaittu sukupuolten välillä, niitä ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin muiden terapeuttisten aineiden vaikutusta <sup>14</sup>C-etoposidin *in vitro* -sitoutumiseen ihmisen seerumin proteiineihin, vain fenyylimbutatsoni, natriumsalisylaatti ja aspiriini syrjäyttivät proteiineihin sitoutuneen etoposidin pitoisuuksilla, jotka yleensä saavutetaan *in vivo* (ks. kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Pitkäaikaistoksisuus

Rotilla ja hiirillä havaittiin anemiaa, leukopeniaa ja trombosytopeniaa ja koirilla puolestaan maksan ja munuaisten toiminnan lievää, korjaantuvaa heikkenemistä. Näiden löydösten annoskerroin (perustuen mg/m<sup>2</sup>-annoksille) pitoisuudella, jolla haittavaikutuksia ei havaita, oli prekliinisissä tutkimuksissa noin ≥ 0,05-kertainen verrattuna suurimpaan kliiniseen annokseen. Aiemmissä prekliinisissä tutkimuksissa käytetyt eläinlajit ovat olleet ihmistä herkempiä sytotoksisille aineille. Rotilla ja hiirillä raportoitiin kivenesten surkastumista, spermatogeneesin keskeytymistä ja kasvun hidastumista.

#### Mutageenisuus

Etoposidi on mutageeninen nisäkässoluille.

### Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa etoposidiin yhdistettiin annokseen liittyvää alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta.

### Karsinogeenisuus

Ottaen huomioon etoposidin vaikutusmekanismin sitä tulee pitää mahdollisena ihmisen karsinogeeninä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogoli 300  
Sitruunahappo, vedetön  
Polysorbaatti 80  
Etanoli, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Muovisten, akryylista tai ABS-terpolymeeristä (akrylonitriili, butadieeni ja styreeni) valmistettujen infuusiövälineiden murtumista ja vuotamista on raportoitu, kun niitä on käytetty laimentamattoman etoposidi-infuusiokonsentraatin antoon.

### **6.3 Kesto aika**

*Avaamaton pakkaus:* 2 vuotta

*Avattu pakkaus:* 5 ml:n injektiopullo on tarkoitettu kerta-antoon. Annoksesta ylijäänyt liuos on hävitettävä.

*Laimentamisen jälkeen:* Laimennettu infuusioliuos säilyy huoneenlämmössä normaalissa valaistuksessa joko lasi- tai muovisäiliössä. Mikrobiologisen säilyvyyden varmistamiseksi infuusioliuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa käyttöönvalmistamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

5 ml:n injektiopullo kerta-antoon.

Polypropyleeninen injektiopullo, jossa on halogenoidusta butyylikumista valmistettu suljain.

### **6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Etoposidi on sytotoksinen lääke, joten sen käsittelyssä on noudatettava asianmukaisia varotoimia. Etoposide Pfizer -infuusiokonsentraatin saa laimentaa vain tehtävään perehtynyt henkilökunta. Valmistetta laimennetaan tähän tarkoitukseen erikseen varatussa työskentelytilassa (luokan II suojakaapissa). Etoposidia käsiteltäessä on käytettävä suojatakia, kasv suojausta, suojakäsineitä ja asianmukaisia suojalaseja. Ihoreaktioita voi ilmetä, jos liuosta joutuu vahingossa iholle. Jos liuosta joutuu vahingossa iholle tai limakalvoille, pese saastunut alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Raskauden aikana ei suositella sytotoksisten lääkeaineiden (kuten etoposidin) käsittelyä.

Valmisteen antoon suositellaan luer-lock-ruiskua ja sisähalkaisijaltaan suurta injektioneulaa paineen ja mahdollisen aerosolimuodostuksen minimoimiseksi.

Etoposidin laimentamisessa käytetyt ja elimistön eritteiden kanssa kosketuksiin joutuneet välineet suljetaan polyeteenipussiin, joka poltetaan 1 100 °C:ssa.

#### Laimentaminen

Etoposidi on laimennettava ennen käyttöä. Ennen infuusiota Etoposide Pfizer -infuusiokonsentraatti laimennetaan 5-prosenttisella glukoosi- tai 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infuusionesteellä pitoisuuteen 0,2 - 0,4 mg/ml. Käyttövalmiin infuusioliuoksen etoposidipitoisuus ei saa olla yli 0,4 mg/ml, koska tätä suuremmat pitoisuudet voivat aiheuttaa liuoksen saostumista. Etoposidi lisätään yleensä 250 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-infuusionestettä tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Infuusiokonsentraattia ei saa sekoittaa puskuroituihin vesiliuoksiin, joiden pH on yli 8.

Parenteraalisesti annettavat valmisteet tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen antamista. Jos värimuutoksia tai hiukkasia havaitaan, liuos täytyy hävittää.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kerta-antoon. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Roiskeet ja hävittäminen

Jos injektiopullo vuotaa, eristä saastunut alue. Käytä kaksia (lateksikumisia) suojakäsineitä päällekkäin, hengityssuojainta sekä suojatakkia ja -laseja. Rajoita roiskeiden leviäminen imeyttämällä aine imukykyiseen materiaaliin, kuten paperiin. Roiskeita voidaan käsitellä 5-prosenttisella natriumhydroksidilla. Kerää käytetty imeytysmateriaali ja muu jäte ehjään muovisäiliöön ja kiinnitä siihen asianmukainen SYTOSTAATTIJÄTE-varoitustarra. Jättemateriaali on poltettava 1 100 °C:ssa vähintään sekunnin ajan. Puhdista alue lopuksi huolellisesti runsaalla vedellä.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

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

12243

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. lokakuuta 1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2008

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.01.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Etoposide Pfizer 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 20 mg etoposid.

Hjälpämne med känd effekt:

Etanol 262 mg/ml

Polysorbat 80: 80 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, gul lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Testikelcancer*

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

#### *Småcellig lungcancer*

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

#### *Hodgkins lymfom*

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

#### *Non-Hodgkins lymfom*

Etoposide är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av Non-Hodgkins lymfom hos vuxna.

#### *Akut myeloisk leukemi*

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

#### *Gestationell trofoblastneoplasi*

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

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

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

### Dosering

#### *Vuxna*

Den rekommenderade dosen av Etoposide för vuxna patienter är 50–100 mg/m<sup>2</sup>/dag på dagarna 1–5 under behandlingsperioden eller 100–120 mg/m<sup>2</sup>/dag dagarna 1, 3 och 5. Behandlingen upprepas 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 som används i kombinationsbehandlingen 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/mm<sup>3</sup> under mer än 5 dagar. Dessutom ska dosen justeras hos patienter med feber eller infektioner eller om trombocytvärdet, oberoende av sjukdomen, blir lägre än 25 000 celler/mm<sup>3</sup>. Efterföljande doser ska justeras i händelse av att grad 3 eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurkreatininclearance är lägre än 50 ml/min. Om kreatininclearance är 15–50 ml/min, rekommenderas en dosreduktion med 25 %.

Försiktighetsåtgärder vid administrering: Precis som med andra potentiellt toxiska substanser 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 etoposidlösning kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska huden omedelbart rengöras med tvål och vatten och slemhinnorna sköljas med vatten (se avsnitt 6.6).

#### *Äldre*

Inga doseringsjusteringar är nödvändiga för äldre patienter (> 65-år), förutom förändringar i njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Etoposide Pfizer är inte lämpligt för användning hos barn och ungdomar under 18-år (se avsnitt 4.4).

#### *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 % av dosen
15–50 ml/min	75 % av dosen

Hos patienter med en kreatininclearance lägre än 15 ml/min och som står på dialys krävs sannolikt en ytterligare dosreduktion eftersom etoposidclearance sjunker ytterligare hos dessa patienter (se avsnitt 4.4). Hos patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion ska efterföljande doser baseras på patientens tolerabilitet och läkemedlets kliniska effekt (se avsnitt 4.4). Eftersom etoposid och dess metaboliter inte kan dialyseras kan etoposid administreras innan eller efter hemodialys (se avsnitt 4.9).

### Administreringsätt



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 användning av gula febern-vaccin eller andra vacciner som innehåller levande patogener är kontraindicerat hos patienter med nedsatt immunrespons (se avsnitt 4.5).

Graviditet och amning, se avsnitt 4.4 och 4.6.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Etoposide får 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 kan behandlas 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 och hänsyn ska tas till det fortsatta behovet av läkemedlet och med skärpt uppmärksamhet för eventuellt recidiv av toxicitet.

#### Myelosuppression

Myelosuppression är den mest signifikanta dosbegränsande toxiciteten förknippad med 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 administrering av en dos etoposid: trombocytantal, hemoglobin, antal vita blodkroppar och differentialräkning av vita blodkroppar. Om patienten getts strålbehandling eller cytostatika innan etoposidbehandlingen ska tillräckligt långt uppehåll göras för att tillåta benmärgen att återhämta sig. Etoposid får inte administreras om patientens neutrofilvärde är lägre än  $1\,500$  celler/ $\text{mm}^3$  eller om trombocytvärdet är lägre än  $100\,000$  celler/ $\text{mm}^3$ , såvida detta inte är orsakat av cancer. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger  $500$  celler/ $\text{mm}^3$  i mer än 5 dagar eller är förknippat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än  $25\,000$  celler/ $\text{mm}^3$ ; om någon annan grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurclearance är lägre än  $50$  ml/min.

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

#### Sekundär leukemi

Förekomst av akut leukemi, som kan vara förknippad med myelodysplastiskt syndrom, har beskrivits hos patienter som behandlades med etoposidinnehållande 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 epipodofyllotoxiner. Denna avvikelse har också setts hos patienter som har utvecklat sekundär leukemi efter behandling med cytostatikaregimer som inte innehåller epipodofyllotoxiner och vid *de novo*-leukemi. En annan egenskap, som har satts i samband med sekundär leukemi hos patienter som har behandlats med epipodofyllotoxiner, är en kort latenstid, med en genomsnittlig mediantid för utveckling av leukemi på cirka 32 månader.

#### Överkänslighet

Läkare ska vara medvetna om den möjliga risken för fatal anafylaktisk reaktion vid behandling med etoposid. Den yttrar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotension. Behandlingen

är symptomatisk. Etoposidbehandlingen ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av blodtryckshöjande medel, kortikosteroider, antihistaminer eller plasmaexpanderare enligt läkarens bedömning.

#### Hypotension

Etoposid får 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 rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället för eventuell infiltration under administrering av läkemedlet.

#### Lågt serumalbumin

Ökad exponering för etoposid är förknippad med lågt serumalbuminvärde<sup>1</sup>. Därför kan patienter med låga serumalbuminvärden ha en ökad risk för toxicitet förknippad med etoposid.

#### Nedsatt njurfunktion

För patienter med måttligt ( $\text{CrCl} = 15\text{--}50$  ml/min) eller svårt ( $\text{CrCl} < 15$  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 av etoposid.

#### Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (i vissa fall fatalt) har rapporterats efter behandling med etoposid i kombination med andra cytostatika 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 nedsatt njurfunktion. 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 ska konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap (se avsnitt 4.6).

#### Användning hos barn

Etoposide Pfizer är inte lämpligt för användning hos barn och ungdomar under 18 år på grund av hjälpämnen (etanol och polysorbat 80).

#### Hjälpämnena etanol och polysorbat 80

Produkten innehåller etanol som hjälpämne, vilket i vissa fall kan vara en riskfaktor. Etanol kan vara skadligt vid alkoholism. Det ska också beaktas hos barn och patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Produkten innehåller polysorbat 80. Hos för tidigt födda barn har ett livshotande syndrom (nedsatt lever- och njurfunktion, 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 oralt 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 totalclearance av etoposid.

Samtidig behandling med fenytoin är förknippad med ökat clearance och minskad effekt av etoposid och även andra enzyminducerande anti epileptika kan förknippas med ökat clearance och minskad effekt.

Plasmaproteinbindning av etoposid är 97 % *in vitro*. Fenylobutazon, natriumsalicylat och aspirin kan tränga undan etoposid från plasmaproteinbindning.

#### Effekter av etoposid på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

#### Farmakodynamiska interaktioner

Det föreligger en ökad risk för fatal systemisk vaccinsjukdom vid användning av gula febern-vaccin. Användningen av vacciner innehållande levande patogener är kontraindicerade hos patienter med nedsatt immunrespons (se avsnitt 4.3).

Tidigare eller samtidig behandling med läkemedel med liknande myelosuppressiv effekt som etoposid kan förväntas ha additiva eller synergistiska effekter (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 den gravida patientens 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 etoposid 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 modersmjölken. Det finns en möjlig risk för allvarliga biverkningar av etoposid på ammande spädbarn. Ett beslut måste därför tas om huruvida amningen 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).

### Fertilitet

Eftersom etoposid kan minska fertiliteten hos män ska 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 och använda maskiner har inte studerats. Etoposid kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som exempelvis trötthet, dåsighet, illamående, kräkningar, kortikal blindhet samt överkänslighetsreaktioner med blodtrycksfall. Patienter som upplever sådana biverkningar ska uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Myelosuppression är den mest signifikanta dosbegränsande toxiciteten förknippad med behandling med etoposid. I kliniska studier där etoposid administrerades som ensamt läkemedel med en total dos av  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup>, 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 godkänkts 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	Biverkningarna (MeDRA-terminologi)
<i>Infektioner och infestationer</i>	Vanliga	Infektioner
<i>Benigna och maligna tumörer (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	Svindel
	Mindre vanliga	Perifer neuropati
	Sällsynta	Övergående kortikal blindhet, neurotoxicitet (t.ex. somnolens, trötthet), optikusneurit, krampanfall***

<i>Hjärtat</i>	Vanliga	Arytmier, hjärtinfarkt
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Hypotension, övergående systolisk hypotension efter snabb intravenös administrering
	Mindre vanliga	Blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Interstitiell pneumoni, lungfibros
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Buksmärta, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	Vanliga	Diarré, mukositet (innefattande stomatit och esofagit)
	Sällsynta	Dysgeusi, dysfagi
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkalisk 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, Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Ingen känd frekvens	Infertilitet
<i>Allmänna symptom och symptom 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.</p>		

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Förekomsten (% , genomsnitt) av biverkningar som rapporterats i följande avsnitt är från studier där etoposid använts som monoterapi.

### Hematologisk toxicitet

Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposid (se avsnitt 4.4). Myelosuppression är den vanligaste dosbegränsande faktorn. Benmärgsfunktionen återgår vanligtvis till det normala vid dag 20 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 observerades hos 91 % av patienterna och svår leukopeni (mindre än 1 000 celler/mm<sup>3</sup>) hos 17 % av patienterna för etoposid. Trombocytopeni observerades hos 23 % av patienterna och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm<sup>3</sup>) hos 9 % av patienterna för etoposidfosfat. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposidfosfat. Blödning har rapporterats.

#### Gastrointestinal toxicitet

Illamående och kräkningar är de vanligaste gastrointestinala 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 44 % av patienterna som behandlades med etoposid.

#### Hypotension

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

#### Hypertension

I kliniska studier med etoposid har fall av hypertension rapporterats. Om kliniskt signifikant hypertension 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 infusionslösningens koncentration eller infusionshastighet spelar för utveckling av anafylaktiska reaktioner. Blodtrycket normaliseras vanligtvis inom några få timmar efter att infusionen avslutats. Anafylaktiska reaktioner kan även 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, hypertension eller hypotension, 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.

#### Metabola komplikationer

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

#### 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 symptomatisk och stödjande. Patienterna ska 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 G<sub>2</sub> del av cellcykeln i däggdjursceller. Två dosberoende responser ses. Vid höga koncentrationer (10 mikrog/ml eller mer) lyseras celler som går in i mitos. 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 kycklingar.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter intravenös infusion eller uttag av orala kapslar uppvisar C<sub>max</sub>- och AUC-värden en märkbar variabilitet inom individer såväl som mellan individer.

#### Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym vid steady-state är 18 till 29 liter. Etoposid visar låg distribution till cerebrospinalvätskan. Etoposid är högggradigt 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 korrelerar signifikant med bilirubinkoncentrationerna hos cancerpatienter.

#### Metabolism

Hydroxysyrametaboliten [4'-dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden-β-D-glukopyranosid)], som bildas genom öppning av laktoringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i plasma hos människa, förmodligen som en transisomer. Glukuronid- och/eller sulfatkonjugat av etoposid utsöndras också i urin hos människa. Dimetoxifenolringens O-demetylering sker via CYP450 3A4-isoenzymvägen för att bilda motsvarande katekol.

#### Eliminering

Vid intravenös administrering, beskrivs dispositionen av etoposid bäst som en bifasisk process där distribueringshalveringstiden är ungefär 1,5 timmar och den terminala eliminationshalveringstiden är 4–11 timmar. Total kroppsclearance är 33–48 ml/min eller 16–36 ml/min/m<sup>2</sup> och, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, finns inget dosberoende inom intervallet 100–600 mg/m<sup>2</sup>. Efter intravenös administrering av <sup>14</sup>C-etoposid (100–124 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 120 timmar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Total kroppsclearance och terminal elimineringshalveringstid är oberoende av dos inom intervallet 100 – 600 mg/m<sup>2</sup>. Inom samma dosintervall ökar arean under kurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) linjärt med dos.

### Nedsatt njurfunktion

Minskad total kroppsclearance, ökat AUC och en högre distributionsvolym vid steady-state har observerats hos patienter med nedsatt njurfunktion som fick etoposid (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

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

### Äldre

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

### Kön

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

### Läkemedelsinteraktioner

I en studie som undersökte effekterna av andra läkemedel på bindning *in vitro* av <sup>14</sup>C-etoposid till humana serumproteiner, var det endast fenylobutazon, natriumsalicylat och aspirin 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. Doskoefficienten (baserat på mg/m<sup>2</sup>-doser) för dessa fynd där biverkningar inte observeras, var i prekliniska studier ungefär ≥ 0,05-gånger den högsta kliniska dosen. Djurarter som använts i tidigare prekliniska studier har varit mer känsliga för cytotoxiska ämnen än människan. Testikelatrofi, upphörd spermieproduktion och tillväxthämning rapporterades hos råttor och möss.

### Mutagenicitet

Etoposid är mutagent i däggdjursceller.

### Reproduktionstoxicitet

I djurstudier förknippades etoposid med dosrelaterad embryotoxicitet och teratogenicitet.

### Karcinogenicitet

På grund av dess verkningsmekanism ska etoposid betraktas som en möjlig carcinogen hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Makrogol 300  
Citronsyra, vattenfri  
Polysorbat 80  
Etanol, vattenfri

### **6.2 Inkompatibiliteter**



Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel när det administreras, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Nedbrytning och läckage av infusionsset tillverkade av akryl eller ABS-terpolymer (akrylnitrit, butadien och styren) har rapporterats då de använts för att administrera etoposid-koncentrat utspätt.

### 6.3 Hållbarhet

*Öppnad förpackning:* 2 år

*Öppnad förpackning:* Injektionsflaska med 5 ml är endast avsedd för engångsbruk. All oanvänd lösning ska kasseras.

*Efter utspädning:* Den utspädda infusionslösningen är stabil vid rumstemperatur under normala ljusförhållanden antingen i glas- eller plastbehållare. För att säkerställa mikrobiologisk stabilitet ska infusionslösningen användas inom 12 timmar efter rekonstitution.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska med 5 ml för engångsbruk.

Injektionsflaska av polypropen med propp av halogenerat butylgummi.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Etoposid är ett cytotoxiskt läkemedel och gällande föreskrifter för korrekt hantering ska följas. Etoposid Pfizer -infusionskoncentrat får endast spädas av erfaren personal. Produkten späds ut i ett särskilt utsett arbetsutrymme (säkerhetsskåp, klass II). Skyddsjacka, ansiktsskydd, skyddshandskar och lämpliga skyddsglasögon måste användas vid hantering av etoposid. Hudreaktioner kan uppstå om lösningen oavsiktlig kommer i kontakt med huden. Om lösning skulle komma i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart det kontaminerade området grundligt med tvål och vatten. Hantering av cytotoxiska läkemedel (såsom etoposid) rekommenderas inte under graviditet.

För administrering rekommenderas en luer-lock-spruta och en injektionsnål med en stor inre diameter för att minimera trycket och eventuell aerosolbildning.

Instrument som används för att späda ut etoposid och kommit i kontakt kroppsvätskor förseglas i en polyetenpåse som förbränns vid 1 100 °C.

#### Utspädning

Etoposid måste spädas ut innan användning. Före infusion ska Etoposide Pfizer koncentrat till infusionslösning spädas med 5-procentig glukos eller 0,9-procentig natriumkloridinfusionslösning till en koncentration på 0,2 - 0,4 mg/ml. Den beredda infusionslösningens etoposidkoncentrationen får inte överskrida 0,4 mg/ml eftersom högre koncentrationen kan orsaka utfällning av lösningen. Vanligtvis tillsätts etoposid till 250 ml 0,9-procentig natriumkloridlösning för infusion eller 5-procentig glukoslösning. Infusionskoncentratet får inte blandas med buffrade vattenlösningar med ett pH över 8.

Parenteralt läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om lösningen visar tecken på missfärgning eller innehåller partiklar ska den kasseras. Detta läkemedel är ämnat endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Spill och kassering

Isolera det förorenade området om en injektionsflaska läcker. Använd två (av latexgummi) skyddshandskar på varandra, andningsskydd samt skyddsjacka och -glasögon. Avgränsa spillens utbredning genom absorption

på absorberande material som papper. Spill kan behandlas med 5-procentig natriumhydroxid. Samla upp det använda absorptionsmaterialet och annat avfall i en hel plastbehållare och fäst på den ett tillämpligt CYTOSTATAVFALL-klistermärke. Avfallmaterialet ska brännas vid 1 100 °C i minst en sekund. Rengör till sist området grundligt med rikligt med vatten.

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

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

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

12243

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

Datum för det första godkännandet: 7 oktober 1996  
Datum för den senaste förnyelsen: 28 januari 2008

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

07.01.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.