

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.

Hjälpämnen med känd effekt:

Polysorbat 80: 80 mg/ml

Etoposide Pfizer innehåller 1310 mg vattenfri etanol per 5 ml injektionsflaska med en dos motsvarande 262 mg/ml (26,2 % w/v).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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 administreringssätt

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/m²/dag på dagarna 1–5 under behandlingsperioden eller 100–120 mg/m²/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/mm³ 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/mm³. 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).

Administreringssätt

Etoposid administreras som långsam intravenös infusion (vanligtvis under en period på 30 till 60 minuter) (se avsnitt 4.4). För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig användning av gula febern-vaccin eller andra vacciner som innehåller levande patogener är kontraindicerat hos patienter med nedsatt immunrespons (se avsnitt 4.5).

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/ mm^3 eller om trombocytvärdet är lägre än $100\,000$ celler/ mm^3 , såvida detta inte är orsakat av cancer. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 celler/ mm^3 i mer än 5 dagar eller är förknippat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än $25\,000$ celler/ 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 serumalbuminvärde¹. Därför kan patienter med låga serumalbuminvärden ha en ökad risk för toxicitet förknippad med etoposid.

Nedsatt njurfunktion

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

Embryofetal toxicitet

Administrering av Etoposide Pfizer till gravida kvinnor kan orsaka fosterskador (se avsnitt 4.6).

Information om hjälpämnen

Varje 5 ml injektionsflaska med en dos av Etoposide Pfizer innehåller 1310 mg vattenfri etanol (se avsnitt 2) som motsvarar mindre än 33 ml öl eller 14 ml vin.

Ett exempel på etanolexponering baserat på maximal enstaka daglig dos (se avsnitt 4.2) är följande:

- Administrering av 10,32 ml Etoposide Pfizer till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 38,63 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentrationen i blodet motsvarande ungefär 6,44 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

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.

Mängden etanol i detta läkemedel ger troligtvis inga effekter hos vuxna och ungdomar och dess effekt hos barn är troligtvis inte märkbar. Den kan ha en viss effekt, så som somnolens, hos nyfödda och små barn.

Etanolinnehållet i detta läkemedel ska noggrant övervägas för följande patientgrupper som kan löpa större risk för etanolrelaterade biverkningar:

- gravida eller ammande kvinnor (se avsnitt 4.6)
- patienter med alkoholberoende.

Etanolen i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

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 antiepileptika 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 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 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 antracykliner och etoposid har rapporterats i prekliniska studier.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor

Etoposid har visat sig vara teratogent hos möss och råttor (se avsnitt 5.3). På grund av genotoxisk, teratogen och embryotoxisk potential ska fertila kvinnor rådas att använda mycket effektivt preventivmedel under behandling och under minst sex månader efter den sista etoposiddosen.

Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida under behandling med etoposid.

Män

På grund av genotoxisk potential ska manliga patienter med kvinnliga fertila partner rådas att använda mycket effektivt preventivmedel under behandling och under minst tre månader efter den sista etoposiddosen.

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. Om etoposid används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Etanolinnehållet i Etoposide Pfizer ska tas i beaktande för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Amning

Begränsad mängd data tyder på att etoposid utsöndras i bröstmjolk. Det finns en möjlig risk för allvarliga biverkningar av etoposid på ammande spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen under behandlingen och 3 dagar efter den sista etoposiddosen eller avbryta/avstå från behandling med etoposid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan (se avsnitt 4.3).

Etanolinnehållet i Etoposide Pfizer ska tas i beaktande för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4).

Nedsatt fertilitet

Etoposid kan minska fertiliteten hos män. Med tanke på dess mutagena potential kan läkemedlet inducera kromosomskador i humana spermier; därför ska män som får behandling med etoposid använda mycket effektivt preventivmedel (se Fertila kvinnor / preventivmedel för män och kvinnor). På grund av risken för nedsatt fertilitet hos män ska manliga patienter som avser att skaffa barn efter behandling med etoposid rådas att diskutera fertilitetsbevarande alternativ och att söka individuell genetisk rådgivning före behandling.

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 $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, 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 godkännts 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, bröstkorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Interstitiell pneumoni, lungfibros
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Buksmärtor, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	Vanliga	Diarré, mukositis (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
* 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 lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärta, cellulit och nekros, inklusive hudnekros.		

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/mm³) hos 17 % av patienterna för etoposid. Trombocytopeni observerades hos 23 % av patienterna och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm³) 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

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 mukosit 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 G₂ 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_{max}- 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.

Begränsad mängd data tyder på att etoposid utsöndras i bröstmjölk.

Metabolism

Hydroxisyrametaboliten [4'-dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden-β-D-glukopyranosid)], som bildas genom öppning av laktonringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i plasma hos människa, förmodligen som en transomer. 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/m² och, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, finns inget dosberoende inom intervallet 100–600 mg/m². Efter intravenös administrering av ¹⁴C-etoposid (100–124 mg/m²), 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/m². Inom samma dosintervall ökar arean under kurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration (C_{max}) 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 ^{14}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^2 -doser) för dessa fynd där biverkningar inte observeras, var i prekliniska studier ungefär $\geq 0,05$ -gånge 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

Oöppnad 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

17.4.2023