

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Etoposide Accord 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 20 mg etoposid.

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 100 mg etoposid.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 200 mg etoposid.

Hvert 12,5 ml hetteglass inneholder 250 mg etoposid.

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 400 mg etoposid.

Hvert 25 ml hetteglass inneholder 500 mg etoposid.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 1000 mg etoposid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Benzylalkohol: 30 mg/ml

Vannfri etanol: 240,64 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Legemidlet er en klar, fargeløs til lysegul oppløsning, som er så godt som fri for partikler.

pH: 3,0–4,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Testikkelkreft

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

Småcellet lungekreft

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

Hodgkins lymfom

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

Ikke-Hodgkins lymfom

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

Akutt myelogen leukemi

Etoposide Accord er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av akutt myelogen leukemi hos voksne og pediatriske pasienter.

Svangerskapsrelatert trofoblastsykdom

Etoposide Accord er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av høyrisiko svangerskapsrelatert trofoblastsykdom hos voksne.

Eggstokkreft

Etoposide Accord er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av ikke-epitelial eggstokkreft hos voksne. Etoposide Accord er indisert i for behandling av platina-resistent/refraktær epitelial eggstokkreft hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Voksne

Anbefalt dose av etoposid hos voksne pasienter er 50 til 100 mg/m²/dag på dag 1 til 5 eller 100-120 mg/m² på dag 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uke i kombinasjon med andre legemidler indisert for sykdommen som skal behandles. Dosen skal justeres med hensyn til de benmargssuppressive effektene av andre legemidler i kombinasjonsbehandlingen, eller effektene av forutgående strålebehandling eller kjemoterapi (se pkt. 4.4) som kan ha redusert benmargslageret.

Påfølgende doser etter initialdosen bør justeres dersom nøytrofiltallet er under 500 celler/mm³ i mer enn 5 dager, dersom det oppstår feber eller infeksjon, eller hvis blodplatetallet er under 25 000 celler/mm³ og dette ikke er forårsaket av sykdommen. Oppfølgingsdoser bør justeres dersom det utvikles en toksisitet av grad 3 eller 4, eller dersom nyreclearance er mindre enn 50 ml/min. Ved redusert kreatininclearance på 15 til 50 ml/min, anbefales en dosereduksjon på 25 %.

Forsiktighetsregler for administrasjon: I likhet med andre potensielt giftige forbindelser, skal forsiktighet utvises ved håndtering og klargjøring av etoposid. Hudreaksjoner forbundet med utilsiktet eksponering kan oppstå. Bruk av hansker er anbefalt. Hvis Etoposide Accord kommer i kontakt med hud eller slimhinner, må huden umiddelbart vaskes med såpe og vann og slimhinnen skal skylles med vann (se pkt. 6.6).

Pediatrik populasjon

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol. For advarsler og forsiktighetsregler som skal overveies før starten av behandlingssyklusen (se pkt. 4.4).

Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, akutt myelogen leukemi.

Etoposide Accord hos pediatriske pasienter har vært brukt i området 75 til 150 mg/m²/dag i 2 til 5 dager i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler. Behandlingsregimet skal velges i henhold til lokal behandlingsstandard.

Eggstokkreft, småcellet lungekreft, svangerskapsrelatert trofoblastsykdom, testikkelkreft.

Sikkerhet og effekt av Etoposide Accord hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (alder >65 år), med mindre nyrefunksjonen tilsier det (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal følgende innledende dosejustering vurderes, basert på målt kreatininclearance.

Målt kreatininclearance	Dose med etoposid
>50	100 % av dosen
15-50	75 % av dosen

Hos pasienter med kreatininclearance på under 15 ml/min og som går på dialyse, er en ytterligere dosereduksjon sannsynligvis påkrevd, fordi clearance av etoposid blir ytterligere redusert hos disse pasientene (se pkt. 4.4). Påfølgende dosering ved moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal baseres på pasientens toleranse og den kliniske effekten (se pkt. 4.4). Siden etoposid og dets metabolitter ikke kan dialyseres, kan det derfor administreres før og etter dialyse (se pkt. 4.9).

Administrasjonsmåte

Etoposid administreres via langsom intravenøs infusjon (normalt i løpet av 30 til 60 minutter) (se pkt. 4.4).

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Amming (se pkt. 4.6)
- Samtidig bruk av gulfebervaksine eller andre levende vaksiner er kontraindisert hos pasienter med svekket immunforsvar (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Etoposid skal kun administreres og overvåkes under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring innen bruk av antineoplastiske legemidler. I alle tilfeller der bruken av etoposid vurderes for kjemoterapi, skal legen vurdere behovet og nytten av legemidlet opp mot risikoen for bivirkninger. De fleste av disse bivirkningene er reversible dersom de oppdages tidlig. Dersom det oppstår alvorlige bivirkninger, skal dosen reduseres eller behandlingen seponeres, og egnede korrigerende tiltak skal tas ut i fra legens kliniske vurdering. Ny oppstart av behandlingen med etoposid bør utføres med forsiktighet. Det må gjøres en nøye vurdering av fremtidig behov for legemidlet og oppmerksomhet må utvises for mulig tilbakefall av toksisitet.

Benmargssuppresjon

Dosebegrænsende benmargssuppresjon er den mest betydelige toksisiteten forbundet med etoposidterapi. Fatal benmargssuppresjon som følge av etoposid-administrasjon er blitt rapportert. Pasienter som behandles med etoposid skal nøye og hyppig observeres for benmargssuppresjon, både under og etter behandlingen. Følgende hematologiske parametere skal måles ved begynnelsen av behandlingen og før hver påfølgende dose med etoposid: trombocytall, hemoglobin, leukocytall og differensialtelling. Dersom strålebehandling eller kjemoterapi er brukt før oppstart av etoposidbehandlingen, bør benmargsfunksjonen få tid til å restitueres først. Etoposid bør ikke administreres til pasienter med nøytrofilitall under 1500 celler/mm^3 eller trombocytall under $100\,000 \text{ celler/mm}^3$, såfremt det ikke er forårsaket av ondartet sykdom. Påfølgende doser etter initialdosen bør justeres dersom nøytrofilitall er mindre enn 500 celler/mm^3 og forekommer i mer enn 5 dager eller er assosiert med feber eller infeksjon, dersom antall blodplater blir mindre enn $25\,000 \text{ celler/mm}^3$, dersom det utvikles annen grad 3 eller 4 toksisitet eller dersom nyreclearance er mindre enn 50 ml/min.

Alvorlig benmargssuppresjon med resulterende infeksjon eller blødning kan forekomme. Bakterieinfeksjoner må være under kontroll før behandlingen med etoposid.

Sekundær leukemi

Forekomsten av akutt leukemi, som kan oppstå med eller uten myelodysplastisk syndrom, er beskrevet hos pasienter behandlet med cytostatikaregimer som inneholder etoposid.

Verken den kumulative risikoen eller de disponerende faktorene forbundet med utvikling av sekundær leukemi er kjent. Det er antydnet at både administrasjonsplaner og kumulative doser med etoposid kan spille en rolle, men det er ikke tydelig definert.

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

Overfølsomhet

Behandlerne bør være oppmerksom på eventuell anafylaktisk reaksjon med etoposid, som gjenkjennes ved frysninger, feber, takykardi, bronkospasme, dyspné og hypotensjon, som kan være fatal. Behandlingen er symptomatisk. Behandling med etoposid skal stanses umiddelbart, og behandling med pressorer, kortikosteroider, antihistaminer eller volumekspanderende midler iverksettes avhengig av legens vurdering. Det ble observert en økt risiko for infusjonsrelaterte overfølsomhetsreaksjoner når in-line-filtre ble brukt under administrasjon av etoposid. In-line filtre skal ikke brukes.

Hypotensjon

Etoposid bør kun gis via langsom intravenøs infusjon (normalt i løpet av 30 til 60 minutter), ettersom hypotensjon har blitt rapportert som en mulig bivirkning forbundet med rask intravenøs injeksjon.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme under administrasjon av etoposid. Tatt i betraktning muligheten for ekstravasasjon, er det anbefalt å overvåke infusjonsstedet nøye for mulig infiltrasjon under legemiddeladministrasjon.

Lavt serumnivå av albumin

Lavt serumnivå av albumin er forbundet med økt eksponering for etoposid. Pasienter med lavt serumnivå av albumin har derfor økt risiko for etoposid-relaterte toksisiteter.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat ($\text{CrCl} = 15$ til 50 ml/min), eller alvorlig ($\text{CrCl} < 15$ ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får hemodialyse, skal redusert dose av etoposid gis (se pkt. 4.2).

Hematologiske parametere skal måles og dosejusteringer i påfølgende sykluser vurderes, basert på hematologisk toksisitet og klinisk effekt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Akutt nyresvikt

Reversibel akutt nyresvikt er rapportert, hovedsakelig hos barn, ved bruk av høy dose (2220 mg/m² eller 60 mg/kg) Etoposide Accord og bestråling av hele kroppen ble brukt for hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Nyrefunksjonen bør vurderes før og etter administrering av Etoposide Accord inntil fullstendig restitusjon av nyrefunksjonen (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon skal leverfunksjonen regelmessig overvåkes, på grunn av risiko for akkumulering.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (iblant fatal) har blitt rapportert etter bruk av etoposid, når etoposid er blitt gitt sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler. Nøye overvåking av pasienter er nødvendig for å oppdage tidlige tegn på tumorlysesyndrom, spesielt hos pasienter med risikofaktorer som voluminøse behandlingsfølsomme tumorer og nyresvikt. Forebyggende tiltak skal vurderes for pasienter som har risiko for denne behandlingskomplikasjonen.

Mutagent potensiale

Tatt i betraktning det mutagene potensialet til etoposid, kreves det bruk av et sikkert prevensjonsmiddel både for menn og kvinner under behandlingen og i opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Det anbefales genetisk veiledning dersom pasienten ønsker å få barn etter endt

behandling. Da etoposid kan nedsette mannlig fertilitet, kan konservering av spermier vurderes med hensyn til senere farskap (se pkt. 4.6).

Hjelpstoffer som legen bør være oppmerksom på:

Etanol

Etoposide Accord inneholder 30,5 % alkohol (etanol), som tilsvarer 240,64 mg etanol pr. ml konsentrat. Det vil si opptil 1,2 g etanol pr. 5 ml hetteglass, tilsvarende 30 ml øl eller 12,55 ml vin og opptil 3 g etanol pr. 12,5 ml hetteglass, tilsvarende 75 ml øl eller 31,4 ml vin.

Det foreligger en helseisiko, blant annet for pasienter med leverproblemer, alkoholikere, epileptikere, pasienter med organiske hjernesykdommer, gravide kvinner, ammende kvinner og barn. Effektene av andre legemidler kan bli sterkere eller svakere.

Benzylalkohol

Etoposide Accord inneholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Benzylalkohol er assosiert med risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert pusteproblemer ("gaspingsyndrom") hos små barn.

Skal ikke gis til nyfødte (opptil 4 uker).

Skal ikke brukes i mer enn én uke hos små barn (under 3 år).

Forsiktighet må utvises hos gravide eller ammende pasienter, eller pasienter med lever- eller nyresykdom. Dette skyldes at store mengder benzylalkohol kan akkumuleres i kroppen og forårsake bivirkninger (kalt "metabolsk acidose").

Polysorbat 80

Etoposide Accord inneholder polysorbat 80. Hos nyfødte spedbarn er et livstruende syndrom med leversvikt, kolestase og nyresvikt, redusert lungefunksjon, trombocytopeni og ascites forbundet med et injiserbart vitamin E-produkt som inneholder polysorbat 80.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til etoposid

Høye doser med ciklosporin, som resulterte i plasmakonsentrasjoner over 2000 ng/ml gitt samtidig med peroralt etoposid har ført til en 80 % økning i etoposideksponering (AUC), og en reduksjon på 38 % i total clearance av etoposid sammenlignet med etoposid alene.

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

Samtidig behandling med fenytoin eller fenobarbital er forbundet med økt clearance og redusert effekt av etoposid, og annen enzyminduserende anti-epileptikabehandling kan være forbundet med økt etoposidclearance og redusert effektivitet.

In vitro er plasmaproteinbindingen 97 %. Fenylbutazon, natriumsalisylat og acetylsalisylsyre kan forskyve etoposid fra plasmaproteinbindingen.

Etoposids effekt på farmakokinetikken til andre legemidler

Samtidig bruk av anti-epileptika og etoposid kan føre til redusert anfallskontroll på grunn av farmakokinetiske interaksjoner mellom legemidlene.

Samtidig bruk av warfarin og etoposid kan føre til forhøyet internasjonal normalisert ratio (INR). Nøye overvåking av INR er anbefalt.

Farmakodynamiske interaksjoner

Det foreligger en økt risiko for fatal systemisk vaksinasjonssykdom ved bruk av gulfebervaksine. Levende vaksiner er kontraindisert hos pasienter med nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.3).

Tidligere eller samtidig bruk av andre legemidler med tilsvarende benmargssuppressiv effekt som etoposid, kan forventes å ha additive eller synergistiske effekter (se pkt. 4.4).

Kryssresistens mellom antracykliner og etoposid er rapportert i prekliniske eksperimenter.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder skal bruke et sikkert prevensjonsmiddel for å unngå graviditet under etoposid-behandling. Etoposid har vist seg å være teratogent hos mus og rotter (se pkt. 5.3). Et sikkert prevensjonsmiddel kreves både for menn og kvinner under behandling og i opptil 6 måneder etter endt behandling, på grunn av det mutagene potensialet av etoposid (se pkt. 4.4). Det anbefales genetisk veiledning dersom pasienten ønsker å få barn etter endt behandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av etoposid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Generelt kan etoposid medføre fatal skade hvis det administreres til gravide kvinner. Etoposide Accord skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med etoposid. Kvinner i fertil alder skal rådes til ikke å bli gravide. Kvinner i fertil alder skal bruke sikkert prevensjonsmiddel under og i opptil 6 måneder etter endt behandling. Dersom legemidlet brukes under graviditet, eller pasienten blir gravid under behandling med dette legemidlet, skal pasienten gis beskjed om mulig risiko for fosteret.

Amming

Etoposid skiller ut i morsmelk hos mennesker. Det er en mulighet for alvorlige bivirkninger hos barnet ved bruk av etoposid ved amming. Det skal tas en beslutning om enten ammingen eller den medisinske behandlingen med Etoposide Accord skal avbrytes. Beslutningen må ta i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandlingen for moren (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Siden etoposid kan redusere mannlig fertilitet, kan konservering av sæd vurderes hvis menn ønsker å bli fedre på et senere tidspunkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av etoposids påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Etoposid kan gi bivirkninger som påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, som fatigue, somnolens, kvalme, oppkast, kortikal blindhet, overfølsomhetsreaksjoner med hypotensjon. Pasienter som opplever slike bivirkninger bør tilrådes å ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dosebegrensende benmargssuppresjon er den mest betydelige toksisiteten forbundet med etoposidterapi. I kliniske studier der etoposid ble administrert som enkeltbehandling med en total dose på ≥ 450 mg/m², var de vanligste bivirkningene av en hvilken som helst alvorlighetsgrad leukopeni (91 %), nøytropeni (88 %), anemi (72 %), trombocytopeni (23 %), asteni (39 %), kvalme og/eller oppkast (37 %), alopeci (33 %) og frysninger og/eller feber (24 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble rapportert fra kliniske studier av etoposid og erfaringer etter markedsføring. Disse bivirkningene, basert på systemorganklasse og frekvens, defineres av følgende kategorier: svært

vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning (MedDRA-terminologi)
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	vanlige	infeksjon*****
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	vanlige	akutt leukemi
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	svært vanlige	anemi, leukopeni, benmargssuppresjon*, nøytropeni, trombocytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	vanlige	anafylaktiske reaksjoner**
	ikke kjent	angioødem, bronkospasme
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	ikke kjent	tumorlysesyndrom
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	vanlige	svimmelhet
	mindre vanlige	perifer nevropati
	sjeldne	forbigående kortikal blindhet, nevrotoksisiteter (for eksempel, somnolens og fatigue), optisk nevritt, kramper***
<i>Hjertesykdommer</i>	vanlige	arytmi, myokardinfarkt
<i>Karsykdommer</i>	vanlige	hypertensjon, transient systolisk hypotensjon etter rask intravenøs administrasjon
	mindre vanlige	blødning
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	sjeldne	interstitial pneumonitt, lungefibrose
	ikke kjent	bronkospasme
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	svært vanlige	magesmerte, anoreksi, forstoppelse, kvalme og oppkast
	vanlige	diaré, mukositt (inkludert stomatitt og øsofagitt)
	sjeldne	dysgeusi, dysfagi
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	svært vanlige	økt alaninaminotransferase, økt alkalisk fosfatase, økt aspartataminotransferase, økt bilirubin, hepatotoksisitet

<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	svært vanlige	alopesi, pigmentering
	vanlige	pruritt, utslett, urtikaria
	sjeldne	strålingsdermatitt (radiation recall dermatitis), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	ikke kjent	akutt nyresvikt
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	ikke kjent	infertilitet
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet</i>	svært vanlige	asteni, malaise
	vanlige	ekstravasasjon****, flebitt
	sjeldne	feber
<p>* Benmargssuppresjon med fatal utgang har blitt rapportert</p> <p>**Anafylatiske reaksjoner kan være fatale</p> <p>***Kramper er av og til forbundet med allergiske reaksjoner.</p> <p>****Komplikasjoner etter markedsføring rapportert for ekstravasasjon inkluderte bløtvevstøksistet, opphovning, smerter, cellulitt og nekrose, inkludert hudnekrose.</p> <p>*****blant annet opportunistiske infeksjoner som Pneumocystis jirovecii-pneumoni.</p>		

Beskrivelse av valgte bivirkningsreaksjoner

I avsnittene under er tilfellene med bivirkninger, oppgitt som gjennomsnittlig prosent, avledet av studier som brukte monobehandling med etoposid.

Hematologisk toksisitet

Benmargssuppresjon (se pkt. 4.4) med fatalt utfall er rapportert etter administrering av etoposid. Benmargssuppresjon er oftest dosebegrensende. Restitusjon av benmargen er som regel fullført innen dag 20, og ingen kumulativ toksisitet er rapportert.

Granulocyt- og trombocyttnadir oppstår ofte omtrent 10–14 dager etter administrasjon av etoposid, avhengig av administrasjonsmåte og behandlingsplan. Nadir oppstår ofte tidligere med intravenøs administrasjon enn ved peroral administrasjon.

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

Gastrointestinal toksisitet

Kvalme og oppkast er de primære gastrointestinale bivirkningene fra etoposid. Kvalme og oppkast kan vanligvis kontrolleres med antiemetisk behandling.

Alopesi

Reversibel alopesi, som av og til progredierer til total skallethet, ble observert hos opptil 66 % av pasientene som ble behandlet med etoposid.

Hypotensjon

Forbigående hypotensjon etter rask intravenøs administrasjon er rapportert hos pasienter behandlet med etoposid, og er ikke forbundet med hjertetoksisitet eller elektrokardiografiske endringer. Hypotensjon responderer som regel på stans av etoposidinfusjonen og/eller annen eventuell støttebehandling. Når infusjonen gjenopptas skal en langsommere administrasjonshastighet brukes. Det er ikke registrert forsinket hypotensjon.

Hypertensjon

I kliniske studier som involverer etoposid, er det rapportert tilfeller med hypertensjon. Hvis klinisk signifikant hypertensjon oppstår hos pasienter som får etoposid, skal passende støttebehandling initieres.

Hypersensitivitet

Anafylaktiske reaksjoner er rapportert under eller rett etter intravenøs administrasjon av etoposid. Rollen som konsentrasjonen eller infusjonshastigheten spiller i utviklingen av anafylaktiske reaksjoner, er uvisst. Blodtrykket normaliseres som regel innen noen få timer etter at infusjonen stanses. Anafylaktiske reaksjoner kan oppstå med initialdosen av etoposid.

Anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4), som oppstår som frysninger, feber, takydardi, bronkospasme, dyspné, diaforese, feber, pruritus, hypertensjon eller hypotensjon, synkope, kvalme og brekninger, er rapportert hos 3 % (7 av 245 pasienter behandlet med etoposid i 7 kliniske studier) av pasienter behandlet med etoposid. Rødme i ansiktet ble rapportert hos 2 % av pasienter og hudutslett hos 3 %. Disse reaksjonene responderte som regel raskt når infusjonen ble stanset og pressorer, kortikosteroider, antihistaminer eller volumekspanderende midler ble administrert, etter behov.

Det er rapportert akutte fatale reaksjoner forbundet med bronkospasme ved bruk av etoposid. Apné med spontant gjenopptatt pusting etter stanset infusjon, er også rapportert.

Akutt nyresvikt

Reversibel akutt nyresvikt er rapportert under overvåking etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Metabolske komplikasjoner

Tumorlysesyndrom (noen ganger fatalt) er rapportert etter bruk av etoposid i forbindelse med andre kjemoterapeutiske legemidler (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen forventes å være lik mellom pediatrike og voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk på www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Totale doser på 2,4–3,5 g/m² etoposid administrert intravenøst over 3 dager har resultert i alvorlig mukositt og myelotoksisitet. Metabolsk acidose og alvorlig levertoksisitet er rapportert hos pasienter som får høyere enn anbefalte intravenøse doser av etoposid. Ingen spesifikk antidot er tilgjengelig. Behandling skal derfor være symptomatisk og støttende, og pasienter skal overvåkes nøye. Etoposid og dets metabolitter kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Plantealkaloider og andre naturprodukter, podofyllotoksinderivater, ATC-kode: L01C B01.

Virkningsmekanisme

Etoposid har effekt i den sene S- og tidlige G₂-fasen av cellyklusen i pattedyrceller. To doseavhengige responser har blitt observert: I høye konsentrasjoner (10 mikrogram/ml eller mer) kan lysering observeres når cellene går inn i mitose, i lave konsentrasjoner (0,3 til 10 mikrogram/ml) blir cellene hindret i å gå inn i profasen. Mikrotubulus-strukturen blir ikke berørt. Den dominerende makromolekylære effekten av etoposid synes å være brudd på dobbeltstrengen ved en interaksjon med DNA- topoisomerase II eller ved dannelsen av frie radikaler.

5.2 Farmekokinetiske egenskaper

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state er fra 18 til 29 liter. Etoposid viser lav gjennomtrenging til cerebrospinalvæsken. *In vitro* er etoposid sterkt bundet (97 %) til humane plasmaproteiner.

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

Etter intravenøs infusjon utviser C_{max}- og AUC-verdiene betydelige variasjoner innen og mellom pasienter.

Biotransformasjon

Hydroksysyremetabolitten [4' dimetyl-epipodofyllsyre-9-(4,6 O-etyliden-β-D-glukopyranosid)], dannet med åpning i laktoringen, finnes i urinen til voksne og barn. Den er også tilstede i humant plasma, antatt som transisomerer. Glukuronid og/eller sulfatkonjugater av etoposid utskilles også i human urin. I tillegg forekommer O-demetylering av dimetoksyfenolringen gjennom CYP450 3A4 isoenzym-banen som produserer den tilsvarende katekolen.

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

Total kroppsclearance og den terminale eliminasjonshalveringstiden, er uavhengig av doser over et område på 100 til 600 mg/m². I det samme doseringsområdet øker områdene under plasmakonsentrasjonen vs. tidskurver (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max})-verdiene lineært med dosen.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får etoposid, har vist redusert total kroppsclearance, økt AUC og høyere distribusjonsvolum i stabil tilstand (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos voksne kreftpasienter med nedsatt leverfunksjon, er total kroppsclearance ikke redusert.

Eldre

Selv om mindre ulikheter i de farmakokinetiske parametrene mellom pasienter på ≤ 65 år og > 65 år har blitt observert, er ikke disse sett på som klinisk signifikante.

Pediatrik populasjon

Hos barn blir omtrent 55 % av dosen utskilt i urinen som etoposid innen 24 timer. Gjennomsnittlig nyreclearance av etoposid er 7 til 10 ml/min/m² eller omtrent 35 % av en total kroppsclearance over et doseområde på 80 til 600 mg/m². Etoposid blir derfor utskilt både renalt og ikke-renalt, det vil si metabolisme og galleutskillelse. Effekten på nyresykdom med plasma-etoposidclearance hos barn er ikke kjent. Hos barn er de forhøyede SGPT-nivåene forbundet med redusert total kroppsclearance av legemidlet. Tidligere bruk av cisplatin kan også resultere i en reduksjon av total kroppsclearance av etoposid hos barn. Et omvendt forhold mellom plasmaalbuminnivåer og etoposid nyreclearance er funnet hos barn.

Kjønn

Selv om mindre ulikheter i de farmakokinetiske parametrene mellom kjønn har blitt observert, er ikke disse sett på som klinisk signifikante.

Interaksjon med andre legemidler

I en studie av effektene av andre terapeutiske midler på *in vitro*-binding av ¹⁴C etoposid til humane serumproteiner, forskjøv bare fenybutazon, natriumsalicyat og acetylsalisylsyre proteinbundet etoposid ved konsentrasjoner som vanligvis oppnås *in vivo* (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

Anemi, leukopeni og trombocytopeni ble observert hos rotter og mus, mens hunder hadde mild reversibel forverring av lever- og nyrefunksjoner. Dosemultipliseringen (basert på mg/m² doser) for disse funnene ved ikke-observert bivirkningsnivå i de prekliniske studiene var \geq omtrent 0,05 ganger, sammenlignet med den høyeste kliniske dosen. Historisk sett har prekliniske arter vært mer følsomme sammenlignet med mennesker overfor cytotoksiske midler. Testikkelatrofi, spermatogenesestans og vekstretardasjon ble rapportert hos rotter og mus.

Mutagenitet

Etoposid er mutagent i pattedyrceller.

Reproduksjonstoksisitet

I dyrestudier var etoposid forbundet med doserelatert embryotoksisitet og teratogenisitet.

Karsinogenitet

Gitt sin virkningsmekanisme, bør etoposid anses som et mulig kreftfremkallende middel hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre, vannfri
Benzylalkohol
Polysorbat 80
Makrogol 300
Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Etoposide Accord må ikke administreres blandet med andre legemidler.

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av oppløsningen fortynnet til en konsentrasjon på 0,2 mg/ml og 0,4 mg/ml er påvist i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) og glukose 50 mg/ml (5 % w/v) i opptil henholdsvis 96 timer og 48 timer ved temperaturer på 20–25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal legemidlet brukes øyeblikkelig. Hvis det ikke brukes øyeblikkelig, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser under og før bruk. Ikke oppbevar det fortynnede legemidlet i kjøleskap (2–8 °C), da dette kan forårsake bunnfelling.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Konsentratet er fylt i 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml eller 50 ml gjennomsiktige hetteglass med teflongummipropper og aluminiumshetter.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Prosedyrer for riktig håndtering og avhending av kreftlegemidler bør følges.

Forsiktighet må alltid utvises ved håndtering av cytostatika. Ta alltid forholdsregler for å unngå eksponering. Dette inkluderer passende utstyr, slik som bruk av hansker, og håndvask med såpe og vann etter håndtering av slike produkter.

Hvis etoposid kommer i kontakt med hud, slimhinner eller øyne, skal huden øyeblikkelig vaskes med såpe og vann og slimhinner eller øyne skal skylles med vann.

Hvis oppløsningen viser tegn på utfelling eller inneholder synlige partikler, må den kastes.

Etoposide Accord må fortynnes før bruk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) infusjonsvæske til en konsentrasjon på 0,2 mg/ml (dvs. 1 ml konsentrat i 100 ml fortynningsmiddel) eller til 0,4 mg/ml (dvs. 2 ml konsentrat i 100 ml fortynningsmiddel).

Konsentrasjonen av fortynnet oppløsning skal ikke overskride 0,4 mg/ml på grunn av risikoen for utfelling. Under klargjøring og rekonstituering skal det kun benyttes en strengt aseptisk teknikk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9476

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

30.06.2014 / 29.04.2019

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2024