

 19. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Etoposid ”Fresenius Kabi”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28107

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Etoposid ”Fresenius Kabi”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg etoposid.

 Hvert 5 ml hætteglas indeholder 100 mg etoposid.

 Hvert 10 ml hætteglas indeholder 200 mg etoposid.

 Hvert 25 ml hætteglas indeholder 500 mg etoposid.

 Hvert 50 ml hætteglas indeholder 1000 mg etoposid.

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

 1 ml indeholder 30 mg benzylalkohol.

 1 ml indeholder 241,4 mg ethanol.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

 En klar, svag til let gullig væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Testikelkræft**

Etoposid er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af førstelinje-, recidiverende eller refraktær testikelkræft hos voksne.

**Småcellet lungekræft**

Etoposid er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af småcellet lungekræft hos voksne.

**Hodgkins lymfom**

Etoposid er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter.

**Non-Hodgkins lymfom**

Etoposid er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af non-Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter.

**Akut myeloid leukæmi**

Etoposid er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af akut myeloid leukæmi hos voksne og pædiatriske patienter.

**Trofoblastisk neoplasi under graviditet**

Etoposid er indiceret til førstelinje- og andenlinje-behandling i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af højrisiko-trofoblastisk neoplasi under graviditet hos voksne.

**Kræft i æggestokkene**

Etoposid er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af non-epitelial kræft i æggestokkene hos voksne.

Etoposid er indiceret til behandling af platinresistent/refraktær epitelial kræft i æggestokkene hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Etoposid må kun administreres og monitoreres under opsyn af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af antineoplastiske lægemidler (se pkt. 4.4).

**Dosering**

***Voksen population***

Den anbefalede dosis af etoposid til voksne patienter er 50 til 100 mg/m2/dag (etoposid ækvivlent) på dag 1 til 5 eller 100 til 120 mg/m2 på dag 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uge i kombination med andre lægemidler indiceret til den sygdom, som behandles. Doseringen skal modificeres for at tage højde for de myelosuppressive virkninger af andre lægemidler i kombinationen eller virkningerne af tidligere stråleterapi eller kemoterapi (se pkt. 4.4), som kan have kompromitteret knoglemarvsreserven. Doserne, som følger efter den initiale dosis, skal justeres, hvis neutrofiltallet er under 500 celler/mm3 i mere end 5 dage. Endvidere skal dosis justeres i tilfælde af feber, infektioner eller et trombocyttal på under 25.000 celler/mm3, som ikke er forårsaget af sygdommen. Opfølgende doser skal justeres, hvis der forekommer grad 3 eller 4 toksiciteter, eller hvis renal kreatininclearance er under 50 ml/min. Ved en reduceret kreatininclearance på 15-50 ml/min anbefales en dosisreduktion på 25 %.

Sikkerhedsforanstaltninger ved administration: Som med andre toksiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af opløsningen af etoposid. Der kan forekomme hudreaktioner ved utilsigtet eksponering af etoposid. Det anbefales at bruge handsker. Hvis opløsningen af etoposid får kontakt med hud eller slimhinder, skal huden straks vaskes med vand og sæbe, og slimhinderne skylles med vand (se pkt. 6.6).

**Ældre population**

Det er ikke nødvendigt at justere dosen hos ældre patienter (alder > 65 år), undtagen når det gælder nyrefunktionen (se pkt. 5.2).

***Pædiatrisk population***

Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, akut myeloid leukæmi

Etoposid hos pædiatriske patienter er blevet anvendt i intervallet 75 til 150 mg/m2/dag (etoposid ækvivalent) i 2 til 5 dage i kombination med andre antineoplastiske midler. Behandlingsregime skal vælges i henhold til lokal standardbehandling.

Kræft i æggestokkene, småcellet lungekræft, trofoblastisk neoplasi under graviditet, testikelkræft

Sikkerheden og virkningen af etoposid hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

***Nedsat nyrefunktion***

Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal følgende justering af initialdosen overvejes, baseret på målt kreatininclearance:

|  |  |
| --- | --- |
| Målt kreatininclearance  | Etoposid dosis |
| > 50 ml/min | 100 % af dosis |
| 15-50 ml/min | 75 % af dosis |

Hos patienter i dialyse med kreatininclearance under 15 ml/min vil yderligere dosisreduktion sandsynligvis være nødvendig, da clearance af etoposid er yderligere reduceret hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Efterfølgende dosering ved moderat til svært nedsat nyrefunktion skal være baseret på patientens tolerance og den kliniske virkning (se pkt. 4.4). Da etoposid og dets metabolitter ikke kan dialyseres, kan det administreres inden og efter hæmodialyse (se pkt. 4.9).

Administration

Etoposid administreres ved langsom intravenøs infusion (som regel i løbet af 30 til 60 minutter) (se pkt. 4.4).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Samtidig brug af vaccine mod gul feber eller andre levende vacciner er kontraindiceret hos immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Etoposid må kun administreres og monitoreres under opsyn af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af antineoplastiske lægemidler. I alle tilfælde hvor det overvejes at bruge etoposid til kemoterapi, skal lægen evaluere behovet for og nytten af lægemidlet i forhold til risikoen for bivirkninger. De fleste sådanne bivirkninger er reversible, hvis de opdages tidligt. Hvis der forekommer alvorlige bivirkninger, skal dosis af lægemidlet reduceres, eller behandlingen seponeres, og der skal tages passende korrigerende foranstaltninger i henhold til lægens kliniske skøn. Der skal udvises forsigtighed ved genopstart af behandling med etoposid, og det fortsatte behov for lægemidlet bør overvejes, idet der udvises nøje opmærksomhed over for mulig tilbagevenden af toksicitet.

**Myelosuppression**

Dosisbegrænsende knoglemarvssuppression er den mest signifikante toksicitet forbundet med behandling med etoposid.

 Der er rapporteret om fatal myelosuppression efter administration af etoposid. Patienter, der behandles med etoposid, skal observeres nøje og hyppigt for myelosuppression både under og efter behandlingen. Følgende hæmatologiske parametre skal måles ved starten af behandlingen og inden hver efterfølgende dosis af etoposid: trombocyttal, hæmoglobin samt total- og differentialtælling af leukocytter.

 Hvis der er givet strålebehandling eller kemoterapi inden påbegyndelsen af etoposid-behandlingen, bør der holdes en passende pause, så knoglemarven kan nå at regenerere.

 Etoposid må ikke administreres til patienter med neutrofiltal mindre end 1.500 celler/mm3 eller trombocyttal mindre end 100.000 celler/mm3, medmindre dette skyldes en malign sygdom.

 Efter initialdosen skal efterfølgende doser justeres, hvis neutrofiltal mindre end 500 celler/mm3 forekommer i mere end 5 dage eller er forbundet med feber eller infektion, hvis der forekommer trombocyttal mindre end 25.000 celler/mm3, hvis der udvikles toksicitet af grad 3 eller 4, eller hvis den renale clearance er mindre end 50 ml/min.

Der kan forekomme svær myelosuppression med resulterende infektion eller blødning. Bakterieinfektioner skal bringes under kontrol inden behandling med etoposid.

 ***Sekundær leukæmi***

Forekomst af akut leukæmi, som kan forekomme med eller uden myelodysplastisk syndrom, er beskrevet hos patienter, som var behandlet med et kemoterapeutisk regime indeholdende etoposid. Hverken den kumulative risiko eller de prædisponerende faktorer relateret til udviklingen af sekundær leukæmi er kendte. Indvirkning af både indgivelsesplaner og kumulative doser af etoposid er blevet foreslået, men er ikke blevet klart defineret.

 Der er observeret en anomali af 11q23-kromosomet i visse tilfælde af sekundær leukæmi hos patienter, der har fået epipodofyllotoksiner. Denne anomali er også set hos patienter, der udvikler sekundær leukæmi efter at være blevet behandlet med kemoterapiregimer, der ikke indeholder epipodofyllotoksiner, og ved leukæmi, der forekommer *de novo*. Yderligere karakteristika, der er forbundet med sekundær leukæmi hos patienter, der har fået epipodofyllotoksiner, synes at være en kort latensperiode, hvor den gennemsnitlige mediantid til udvikling af leukæmi er ca. 32 måneder.

 I alle tilfælde, hvor brugen af etoposid overvejes til kemoterapi, skal lægen vurdere behovet og nytten af lægemidlet i forhold til risikoen for bivirkninger. De fleste bivirkninger er reversible ved tidlig påvisning. Hvis der forekommer alvorlige bivirkninger, skal dosis reduceres eller behandlingen ophører, og der skal indledes passende korrigerende behandling i henhold til lægens kliniske vurdering. Genoptagelse af behandlingen med etoposid skal ske med forsigtighed og efter passende overvejelser om fortsat behov for lægemidlet og med tæt monitorering af eventuel recidiv af toksiciteten.

 Patienter med lavt serumalbumin kan have en øget risiko for etoposid-associerede toksiciteter. Patienter med nedsat lever- og nyrefunktion skal jævnligt have deres nyre- og leverfunktion undersøgt på grund af risikoen for akkumulation.

***Overfølsomhed***

Læger skal være opmærksomme på muligheden for en anafylaktisk reaktion med etoposid, som giver sig udtryk ved kulderystelser, pyreksi, takykardi, bronkospasme, dyspnø og hypotension, som kan være fatal. Behandling er symptomatisk. Behandling med etoposid skal straks afbrydes efterfulgt af administration af pressorstoffer, kortikosteroider, antihistaminer eller volumenekspander efter lægens skøn. En øget risiko for infusionsrelaterede overfølsomhedsreaktioner sås, når inline-filtre blev anvendt ved administration af etoposid. Inline-filtre bør ikke anvendes.

***Hypotension***

Etoposid må kun gives ved langsom intravenøs infusion (som regel i løbet af 30 til 60 minutter), da hypotension er blevet rapporteret som en mulig bivirkning ved hurtig intravenøs injektion.

***Reaktion på injektionsstedet***

Reaktioner på injektionsstedet kan forekomme under administration af etoposid. Da muligheden for ekstravasation forekommer, anbefales det nøje at overvåge infusionsstedet for mulig infiltration under administration af lægemidlet.

***Lavt serumalbumin***

Lavt serumalbumin er forbundet med øget eksponering for etoposid. Patienter med lavt serumalbumin kan derfor have en øget risiko for toksiciteter forbundet med etoposid.

***Nedsat nyrefunktion***

Hos patienter med moderat (CrCl =15 til 50 ml/min) eller svært (CrCl < 15 ml/min) nedsat nyrefunktion, som er i hæmodialyse, skal der administreres en reduceret dosis etoposid (se pkt. 4.2). Hæmatologiske parametre skal måles, og dosisjusteringer i efterfølgende cyklusser overvejes ud fra hæmatologisk toksicitet og klinisk virkning hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion.

***Nedsat leverfunktion***

Patienter med nedsat leverfunktion skal regelmæssigt have deres leverfunktion monitoreret på grund af risikoen for akkumulering.

***Tumorlysesyndrom***

Tumorlysesyndrom (undertiden fatalt) er blevet rapporteret efter brug af etoposid i forbindelse med andre kemoterapimidler. Nøje monitorering af patienter er nødvendig for at detektere tidlige tegn på tumorlysesyndrom, særligt hos patienter med risikofaktorer, såsom store, behandlingsfølsomme tumorer og nyreinsufficiens. Passende forebyggende foranstaltninger bør desuden overvejes hos patienter, som har risiko for denne behandlingskomplikation.

***Mutagenicitet***

I betragtning af etoposids mutagene potentiale skal både mandlige og kvindelige patienter bruge sikker prævention under behandlingen og i op til 6 måneder efter ophør af behandlingen. Det anbefales at søge genetisk rådgivning, hvis patienten ønsker at få børn efter endt behandling. Da etoposid kan nedsætte fertiliteten hos mænd, kan opbevaring af sperma overvejes med henblik på senere faderskab (se pkt. 4.6).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

 *Ethanol*

Dette lægemiddel indeholder 241,4 mg alkohol (ethanol) i 1 ml svarende til 24,14 % w/v. Mængden i 10,38 ml dosis svarer til 62,64 ml øl eller 25,06 ml vin.

 Skadelig for patienter, der lider af alkoholisme.

 Skal tages i betragtning til gravide eller ammende kvinder, børn eller høj-risikogrupper såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

Da dette lægemiddel sædvanligvis indgives langsomt over 1 time, kan alkoholens virkning være reduceret.

 *Benzylalkohol*

Dette lægemiddel indeholder 30 mg benzylalkohol pr ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever-eller nyrefunktion på grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

Intravenøs indgift af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrome"). Den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, er ikke kendt.

 *Polysorbat 80*

Etoposid injektion indeholder polysorbat 80. Hos præmature spædbørn er livstruende leversyndrom og nyresvigt, pulmonal forværring, thrombocytopeni og ascites blevet forbundet med et injicerbart vitamin E produkt indeholdende polysorbat 80.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder f.eks. propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn

med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

***Virkningerne af andre lægemidler på farmakokinetikken af etoposid***

Høje doser af ciclosporin resulterende i plasmakoncentrationer > 2.000 ng/ml administreret med oral etoposid har medført en stigning på 80 % i optagelsen af etoposid (AUC), med et fald på 38 % i total bodyclearance af etoposid sammenlignet med etoposid alene.

 Samtidig behandling med cisplatin er forbundet med reduceret total bodyclearance af etoposid.

Samtidig behandling med phenytoin er forbundet med øget etoposidclearance og reduceret effekt. Anden enzyminduceret antiepileptisk behandling kan være forbundet med øget clearance af etoposid og reduceret effekt.

Forsigtighed skal udvises, når etoposid administreres med andre lægemidler, der kan reducere virkningen af etoposid.

*In vitro* plasmaproteinbinding er 97 %. Phenylbutazon, natriumsalicylat og acetylsalicylsyre kan fortrænge etoposid fra plasmaproteinbindingen.

***Virkning af etoposid på farmakokinetikken af andre lægemidler***

Samtidig administration af antiepileptika og etoposid kan medføre reduceret anfaldskontrol som følge af lægemidlernes farmakokinetiske interaktioner.

Samtidig administration af warfarin og etoposid kan medføre forhøjet INR (international normaliseret ratio). Det anbefales at monitorere INR nøje.

 ***Farmakodynamiske interaktioner***

Der er øget risiko for fatal systemisk vaccinationssygdom ved brug af vaccine mod gul feber. Levende vacciner er derfor kontraindiceret hos immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.3).

 Tidligere eller samtidig brug af andre lægemidler med samme myelosuppressive virkning som etoposid/etoposidphosphat kan forventes at have additive eller synergistiske virkninger (se pkt. 4.4).

 Der er rapporteret krydsresistens mellem antracykliner og etoposid i prækliniske forsøg.

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder*

Kvinder i den fertile alder skal bruge passende kontraception for at undgå graviditet under behandling med etoposid. Det er påvist, at etoposid er teratogen hos mus og rotter (se pkt. 5.3).

I betragtning af etoposids mutagene potentiale skal både mandlige og kvindelige patienter bruge sikker prævention under behandlingen og i op til 6 måneder efter ophør af behandlingen (se pkt. 4.4). Det anbefales at søge genetisk rådgivning, hvis patienten ønsker at få børn efter endt behandling.

Graviditet

Der er ingen eller kun en begrænset mængde data fra anvendelse af etoposid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Etoposid kan generelt forårsage fosterskader ved administration til gravide kvinder. Etoposid må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med etoposid. Fertile kvinder skal rådes til at undgå graviditet. Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til 6 måneder efter endt behandling. Hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får lægemidlet, skal patienten informeres om risikoen for fosterskader.

 Amning

Etoposid udskilles i human mælk. Der er risiko for alvorlige bivirkninger af etoposid hos spædbørn, som ammes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med etoposid seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen (se pkt. 4.3).

 Benzylalkohol bliver sandsynligvis udskilt i modermælk og kan oralt absorberes af spædbarnet.

Fertilitet

Da etoposid kan nedsætte fertiliteten hos mænd, kan opbevaring af sperma overvejes med henblik på senere faderskab.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Det er ikke undersøgt, om dette lægemiddel påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Etoposid kan forårsage bivirkninger, som påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, såsom træthed, somnolens, kvalme, opkastning, kortikal blindhed, overfølsomhedsreaktioner med hypotension.

Patienter, som oplever sådanne bivirkninger, skal tilrådes at undgå at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

Dosisbegrænsende knoglemarvssuppression er den mest signifikante toksicitet forbundet med etoposidbehandling. I kliniske studier, hvori etoposid blev administreret som monoterapi ved en samlet dosis på ≥ 450 mg/m2, var de hyppigste bivirkninger af nogen sværhedsgrad leukopeni (91 %), neutropeni (88 %), anæmi (72 %), trombocytopeni (23 %), asteni (39 %), kvalme og/eller opkastning (37 %), alopeci (33 %) og kulderystelser og/eller feber (24 %).

Skematisk resumé af bivirkninger

Følgende bivirkninger er indberettet fra kliniske studier med etoposid og fra erfaring efter markedsføring. Disse bivirkninger er angivet efter systemorganklasse og hyppighed, som defineres af følgende kategorier: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning (MedDra termer)** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Almindelig | Infektion\* |
| *Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)* | Almindelig | Akut leukæmi |
| *Blod og lymfesystem* | Meget almindelig | Myelosuppression\*\*, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni, anæmi |
| *Immunsystemet* | Almindelig | Anafylaktiske reaktioner\*\*\* |
| Ikke kendt | Angioødem, bronkospasme |
| *Metabolisme og ernæring* | Ikke kendt | Tumorlysesyndrom |
| *Nervesystemet* | Almindelig | Svimmelhed |
| Ikke almindelig | Perifer neuropati |
| Sjælden | Krampe\*\*\*\*, optisk neuritis, forbigående kortikal blindhed, neurotoksicitet (f.eks. døsighed, træthed) |
| *Hjerte* | Almindelig | Myokardieinfarkt, arytmi |
| *Vaskulære sygdomme* | Almindelig | Forbigående systolisk hypotension som følge af hurtig intravenøs administration, hypertension |
| Ikke almindelig | Blødning |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Sjælden | Pulmonal fibrose, interstitiel pneumonitis |
| Ikke kendt | Bronkospasme |
| *Mave-tarm-kanalen* | Meget almindelig | Abdominal smerte, forstoppelse, kvalme og opkastning, anoreksi |
| Almindelig | Mucositis (inkl. stomatitis og øsofagitis), diarré |
| Sjælden | Dysfagi, dysgeusi |
| *Lever og galdeveje* | Meget almindelig | Hepatotoksicitet, forhøjet niveau af alaninamino-transferase, forhøjet niveau af basisk fosfatase, forhøjet niveau af aspartatamino-transferase, forhøjet niveau af bilirubin  |
| *Hud og subkutane væv* | Meget almindelig | Alopeci, pigmentering |
| Almindelig | Udslæt, urticaria, pruritus |
| Sjælden | Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, dermatitis forårsaget af strålebehandling (radiation recall dermatitis) |
| *Det reproduktive system og mammae* | Ikke kendt | Infertilitet |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig | Asteni, utilpashed |
| Almindelig | Ekstravasation\*\*\*\*\*, flebitis |
| Sjælden | Pyreksi |
| \* Herunder opportunistiske infektioner som *pneumocystis jirovecii*-pneumoni\*\*Myelosuppresion med dødelig udgang er blevet rapporteret. \*\*\* Anafylaktiske reaktioner kan være fatale. \*\*\*\* Kramper er i visse tilfælde forbundet med allergiske reaktioner.\*\*\*\*\*Rapporterede post-marketing komplikationer af ekstravasation inkluderer lokal toksicitet i blødt væv, hævelse, smerte, cellulitis og nekrose inkl. hudnekrose. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I nedenstående afsnit er forekomsten af bivirkninger, angivet som gennemsnitlig procent, afledt af studier, der anvendte etoposid som monoterapi.

 **Hæmatologisk toksicitet:**

 Der er rapporteret om myelosuppression (se pkt. 4.4) med dødelig udgang efter administration af etoposid. Myelosuppression er for det meste dosisbegrænsende. Knoglemarvsrestitution er normalt komplet inden for 20 dage, og der er ikke rapporteret om kumulativ toksicitet.

 De laveste granulocyt- og trombocyttal har tilbøjelighed til at optræde ca. 10-14 dage efter administration af etoposid, afhængig af administrationsvejen og behandlingsskemaet. De laveste værdier (nadir) har tilbøjelighed til at indtræde tidligere ved intravenøs administration sammenlignet med oral administration.

 Der er observeret leukopeni og svær leukopeni (mindre end 1.000 celler/mm3) hos henholdsvis 91 % og 17 % med etoposid. Thrombocytopeni og alvorlig trombocytopeni (mindre end 50.000 trombocytter/mm3) sås hos henholdsvis 23% og 9% med etoposid. Rapportering af feber og infektioner var også meget almindeligt hos patienter med neutropeni, der blev behandlet med etoposid. Blødning er rapporteret.

 **Gastrointestinal toksicitet:**

 De væsentligste gastrointestinale toksiciteter af etoposid er kvalme og opkastning. Kvalme og opkastning kan som regel reguleres ved behandling med antiemetikum.

 **Alopeci:**

 Der er observeret reversibel alopeci, der sommetider udvikler sig til total skaldethed, hos op til 66 % af patienterne behandlet med etoposid.

 **Hypotension:**

 Der er rapporteret om forbigående hypotension efter hurtig intravenøs administration hos patienter behandlet med etoposid, og denne hypotension har ikke været forbundet med hjertetoksicitet eller elektrokardiografiske ændringer. Hypotension responderer normalt på ophør af etoposidinfusionen og/eller anden understøttende behandling efter behov. Når infusionen genstartes, skal der anvendes en langsommere administrationshastighed. Der er ikke set nogen forsinket hypotension.

 **Hypertension:**

 I kliniske studer med etoposidhar der været rapporteret om episoder af hypertension. Hvis der opstår klinisk signifikant hypertension hos patienter, der får etoposid,skal passende understøttende behandling påbegyndes.

 **Overfølsomhed:**

 Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner under eller umiddelbart efter intravenøs administration of etoposid.Det er usikkert, hvilken rolle koncentrationen eller hastigheden af infusionen spiller i udviklingen af anafylaktiske reaktioner. Blodtrykket normaliseres normalt i løbet af nogle få timer efter ophør af infusionen. Anafylaktiske reaktioner kan forekomme i forbindelse med den første dosis af etoposid.

Anafylaktiske reaktioner , der giver sig udtryk ved kulderystelser, takykardi, bronkospasme, dyspnø, diaforese, pyreksi, kløe, hypertension eller hypotension, synkope, kvalme og opkastning er rapporteret at forekomme hos 3 % af patienter behandlet med etoposid. Blussen i ansigtet blev rapporteret hos 2 % af patienter og hududslæt hos 3 %. Disse reaktioner har som regel reageret med det samme på ophør af infusion og administration af pressorstoffer, kortikosteroider, antihistaminer eller volumenekspandere efter lægens skøn.

Der er også rapporteret om pludselige fatale reaktioner forbundet med bronkospasme med etoposid. Apnø med spontan genoptagelse af vejrtrækning efter ophør af infusionen er også blevet rapporteret.

 **Metaboliske komplikationer:**

 Der er rapporteret om tumorlysesyndrom (nogle gange fatalt) efter brug af etoposid i forbindelse med andre kemoterapeutika (se afsnit 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske og voksne patienter forventes at være den samme.

 Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Totale doser på 2,4 g/m2 til 3,5 g/m2 indgivet intravenøst over tre dage har resulteret i alvorlig mucositis og myelotoksicitet.

Der er rapporteret om metabolisk acidose og tilfælde af alvorlig levertoksicitet hos patienter, der fik højere intravenøse doser af etoposid end anbefalet. Lignende toksicitet kan forventes med oral formulering.

Der findes ingen specifik antidot. Der skal gives symptomatisk og støttende behandling, og patienterne skal monitoreres nøje. Etoposid og dets metabolitter kan ikke dialyseres.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, podophyllotoxin-derivater, ATC-kode: L 01 CB 01.

 Virkningsmekanisme

Hovedvirkningen af etoposid forekommer at være den sene S og tidlige G2 del af cellecyklussen i pattedyrsceller. Der ses to dosisafhængige reaktioner: Ved høje koncentrationer (10 mikrogram/ml eller mere) lyseres celler, som starter mitose. Ved lave koncentrationer (0,3 til 10 mikrogram/ml) forhindres celler i at starte profase. Sammensætning af mikrotubuli er ikke påvirket. Den dominerende makromolekylære virkning af etoposid lader til at være ruptur af dobbeltstrengen ved en interaktion med DNA-topoisomerase II eller ved dannelse af frie radikaler. Etoposid er blevet påvist at forårsage metafasestop i fibroblaster hos kyllinger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter enten intravenøs infusion eller administration af orale kapsler udviser Cmax- og AUC-værdierne en markant variabilitet hos den enkelte forsøgsperson og mellem forsøgspersoner.

Fordeling

De gennemsnitlige fordelingsvolumener ved steady state rækker fra 18 til 29 liter. Etoposid udviser lav penetrering i cerebrospinalvæsken. *In vitro* er etoposid i høj grad proteinbundet (97 %) til plasmaproteiner hos mennesker.

Bindingsforholdet af etoposid korrelerer direkte med serumalbumin hos kræftpatienter og normale raske forsøgspersoner (se pkt. 4.4). Den ubundne fraktion af etoposid korrelerer signifikant med bilirubin hos kræftpatienter.

Biotransformation

Hydroxysyre-metabolitten [4' dimethyl-epipodofylinsyre-9-(4,6 0-ethyliden-β-D-glucopyranosid)], som dannes ved at åbne lactonringen, findes i urinen hos voksne og børn. Det findes også i humant plasma, antageligt som transisomer. Glucuronid og/eller sulfatkonjugater af etoposid udskilles ligeledes i urinen hos mennesker. Endvidere finder O-demethylering af dimethoxyphenol-ringen sted gennem CYP450 3A4-isoenzym-pathwayen, så det tilsvarende katekolamin produceres.

Elimination

Ved intravenøs administration kan dispositionen af etoposid bedst beskrives som en bifasisk proces med en halveringstid i fordelingsfasen på 1,5 timer og en eliminationshalveringstid for den terminale fase på mellem 4 og 11 timer. Værdier for total clearance fra kroppen rækker fra 33 til 48 ml/min eller 16 til 36 ml/m2 og er ligesom eliminationshalveringstiden for den terminale fase uafhængige af dosen i et dosisområde på 100 til 600 mg/m2. Efter intravenøs administration af 14C etoposid (100 til 124 mg/m2) var den gennemsnitlige genvinding af radioaktivitet i urinen 56 % (45 % af dosen blev udskilt som etoposid), mens genvinding af radioaktivitet i afføringen var 44 % af den administrerede dosis efter 120 timer.

Linearitet/non-linearitet

Værdier for total clearance fra kroppen og eliminationshalveringstiden for den terminale fase er uafhængige af dosen i et dosisområde på 100 til 600 mg/m2. I det samme dosisområde tiltager områderne under kurverne plasmakoncentration vs. tid (AUC) og værdierne for den maksimale plasmakoncentration (Cmax) lineært i forhold til dosis.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion, som får etoposid, har udvist reduceret total clearance fra kroppen, øget AUC og et højere fordelingsvolumen i steady state (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos voksne kræftpatienter med leverfunktionssvigt er den totale clearance af etoposid fra kroppen ikke reduceret.

Ældre population

Omend der er blevet observeret mindre forskelle i farmakokinetiske parametre mellem patienter på ≤ 65 år og > 65 år, betragtes disse ikke som klinisk signifikante.

Pædiatrisk population

Hos børn udskilles cirka 55 % af dosen i urinen som etoposid i løbet af 24 timer. Gennemsnitlig renal clearance af etoposid er 7 til 10 ml/min/m2 eller cirka 35 % af kroppens totale clearance i et dosisområde på 80 til 600 mg/m2. Etoposid elimineres derfor gennem både renale og ikke-renale processer, dvs. gennem stofskiftet og galden. Nyresygdoms indvirkning på clearance af etoposid fra plasma kendes ikke for børn. Hos børn er forhøjede SGTP-niveauer forbundet med reduceret total clearance af det aktive stof fra kroppen. Tidligere brug af cisplatin kan også resultere i en reduktion i total clearance af etoposid fra kroppen hos børn.

En omvendt sammenhæng mellem albuminniveauer i plasma og renal clearance af etoposid ses hos børn.

Køn

Omend der er blevet observeret mindre forskelle i farmakokinetiske parametre mellem kønnene, betragtes disse ikke som klinisk signifikante.

Lægemiddelinteraktioner

I et studie af indvirkningen af andre behandlingsmidler på *in vitro*-binding af 14C etoposid til humane serumproteiner, fortrængte kun phenylbutazon, natriumsalicylat og acetylsalicylsyre proteinbundet etoposid ved koncentrationer generelt set *in vivo* (se pkt. 4.5).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

***Kronisk toksicitet***

Anæmi, leukopeni og trombocytopeni blev observeret hos rotter og mus, mens hunde havde mild reversibel forværring af lever- og nyrefunktioner. Dosismultiplikatoren (baseret på mg/m2-doser) for disse fund ved niveauet uden observerede bivirkninger var i de prækliniske studier ≥ cirka 0,05 gange sammenlignet med den højeste kliniske dosis. Dyrearterne i prækliniske studier har historisk været mere følsomme over for cytotoksiske stoffer end mennesker. Testesatrofi, ophør af sædudvikling og retarderet vækst blev rapporteret hos rotter og mus.

***Mutagenicitet***

Etoposid er mutagen i pattedyrsceller.

***Reproduktionstoksicitet***

Etoposid var i dyreforsøg forbundet med dosisrelateret embryotoksicitet og teratogenicitet.

***Karcinogenicitet***

På grund af dets virkningsmekanisme bør etoposid betragtes som et muligt karcinogen for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Macrogol 300

 Polysorbat 80 (E433)

 Benzylalkohol (E1519)

 Ethanol

 Citronsyre, vandfri (E330)

**6.2 Uforligeligheder**

 Det er rapporteret, at plastikudstyr lavet af acryl eller ABS polymerer kan revne, når det anvendes med ufortyndet etoposid. Denne effekt er ikke blevet rapporteret med etoposid efter fortynding af koncentratet til infusionsvæske, opløsning i henhold til instruktionerne.

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 *Hætteglas før åbning*

 2 år

 *Efter fortynding*

 Kemisk og fysisk i-brug stabilitet af opløsningen fortyndet til en koncentration på 0,2 mg/ml eller 0,4 mg/ml er dokumenteret i 24 timer ved 15°C til 25°C.

 Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 12 timer ved 15°C til 25°C, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Må ikke fryses.

 Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

 Det fortyndede produkt må ikke opbevares i køleskab (2°C til 8°C), da dette kan forårsage bundfældning. Opløsninger, der viser tegn på bundfældning, må ikke anvendes.

 Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Type 1, klart, støbt hætteglas af 5 ml, 10 ml, 30 ml og 50 ml lukket med 20 mm brombutyl gummiprop forseglet med 20 mm flip-off aluminiumkapsel (henholdsvis grøn, blå, rød og gul).

 **Pakningsstørrelser:** Etoposid er tilgængelig i pakninger indeholdende 1 hætteglas af 5 ml, 10 ml, 25 ml eller 50 ml.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Etoposid skal fortyndes umiddelbart før brug med enten 50 mg/ml (5%) glucose eller 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid til en slutkoncentration på 0,2 mg/ml til 0,4 mg/ml. Ved højere koncentrationer kan der forekomme udfældning af etoposid. Opløsninger, der viser tegn på udfældning, må ikke anvendes. Etoposid MÅ IKKE GIVES VED HURTIG INTRAVENØS INJEKTION.

 Retningslinjer for sikker håndtering af antineoplastiske lægemidler skal følges med hensyn til bortskaffelse af affald og sikkerhedsinformation. Enhver form for kontakt med væsken skal undgås. I løbet af fremstilling og fortynding skal en omhyggelig aseptisk arbejdsteknik anvendes; beskyttelsesforanstaltninger skal inkludere brug af handsker, maske, sikkerhedsbriller og beskyttelsestøj. Brug af en vertikal laminar airflow (LAF) bænk er anbefalet.

 Der skal bæres handsker under administrationen. Cytostatika skal ikke håndteres af personale, der er gravid. Procedurer for bortskaffelse af affald skal tage højde for stoffets cytotoksiske natur.

 Vask straks med rigeligt vand, hvis etoposid kommer i kontakt med huden, slimhinder eller øjne. Sæbe kan anvendes for at rense huden.

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

 Rapsgatan 7

 751 74 Uppsala

 Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi filial af Fresenius Kabi AB

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49791

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. september 2024