

## **Bilag III**

### **Produktinformation**

#### Bemærk!

Disse præparatoplysninger er resultatet af den referralprocedure, som Kommissionens beslutning relaterer til.

Præparatoplysningerne kan efterfølgende opdateres efter behov af den relevante myndighed i medlemsstaten i samarbejde med referencemedlemsstaten, hvor det er passende, i overensstemmelse med procedurerne, som er beskrevet i kapitel 4 titel III i direktiv 2001/83/EF.

**PRODUKTRESUMÉ,  
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ETOPOPHOS og relaterede navne (se bilag 1) 100 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
ETOPOPHOS og relaterede navne (se bilag 1) 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 113,6 mg etoposidfosfat svarende til 100 mg etoposid.  
Hvert hætteglas indeholder 1136 mg etoposidfosfat svarende til 1000 mg etoposid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

[Skal udfyldes nationalt]

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Testikelkræft

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

#### Småcellet lungekræft

ETOPOPHOS og relaterede navne er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af småcellet lungekræft hos voksne.

#### Hodgkins lymfom

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

#### Non-Hodgkins lymfom

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

#### Akut myeloid leukæmi

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

#### Trofoblastisk neoplasi under graviditet

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

#### Kræft i æggestokkene

ETOPOPHOS og relaterede navne er indiceret i kombination med andre godkendte kemoterapimidler til behandling af non-epitelial kræft i æggestokkene hos voksne.

ETOPOPHOS og relaterede navne er indiceret til behandling af platinresistent/refraktær epitelial kræft i æggestokkene hos voksne.

## **4.2 Dosering og administration**

ETOPOPHOS og relaterede navne må kun administreres og monitoreres under opsyn af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af antineoplastiske lægemidler (se punkt 4.4).

### ***Voksen population***

Den anbefalede dosis af ETOPOPHOS og relaterede navne til voksne patienter er 50 til 100 mg/m<sup>2</sup>/dag (etoposid ækvivalent) på dag 1 til 5 eller 100 til 120 mg/m<sup>2</sup> 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 knoglemarvsreserverne. Doserne, som følger efterden initiale dosis, skal justeres, hvis neutrofiltallet er under 500 celler/mm<sup>3</sup> i mere end 5 dage. Endvidere skal dosis justeres i tilfælde af feber, infektioner eller et trombocytaltal på under 25.000 celler/mm<sup>3</sup>, som ikke er forårsaget af sygdommen. Opfølgende doser skal justeres, hvis der forekommer grad 3 eller 4 toksiciteter, eller hvis renal kreatinin clearance er under 50 ml/min. Ved en reduceret kreatinin clearance på 15-50 ml/min. anbefales en dosisreduktion på 25 %.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration: Som med andre toksiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af opløsningen af ETOPOPHOS og associerede navne. Der kan forekomme hudreaktioner ved utilsigtet eksponering for ETOPOPHOS og associerede navne. Det anbefales at bruge handsker. Hvis opløsningen af ETOPOPHOS og relaterede navne 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**

ETOPOPHOS og relaterede navne hos pædiatriske patienter er blevet anvendt i værdiområdet 75 til 150 mg/m<sup>2</sup>/d (etoposid ækvivalent) i 2 til 5 dage i kombination med andre antineoplastiske midler. Der skal henvises til aktuelle specialiserede protokoller og retningslinjer for passende behandlingsregimener.

#### **Kræft i æggestokkene; småcellet lungekræft; trofoblastisk neoplasi under graviditet; testikelkræft**

Sikkerheden og virkningen af ETOPOPHOS og relaterede navne 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 ændringer af initiale dosis overvejes ud fra på den målte kreatinin clearance.

### Målt kreatinin clearance

> 50 ml/min

15-50 ml/min

### Dosis af etoposidfosfat

100 % af dosis

75 % af dosis

Hos patienter i dialyse med kreatinin clearance 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

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af vaccine mod gul feber eller andre levende vacciner er kontraindiceret hos immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.5).

Amning (se pkt. 4.6).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

ETOPOPHOS og relaterede navne 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 ETOPOPHOS og relaterede navne til kemoterapi, skal lægen evaluere behovet for og nytteværdien 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 behandlingseponeres, og der skal tages passende korrigerende foranstaltninger i henhold til lægens kliniske skøn. Der skal udvises forsigtighed ved genopstart af behandling med ETOPOPHOS og associerede navne, og det fortsatte behov for lægemidlet bør overvejes, idet der udvises nøje opmærksomhed over for mulig tilbagevenden af toksicitet.

### ***Myelosuppression***

Dosisbegrænsende knoglemarvssuppression er den vigtigste toksicitet forbundet med behandling med ETOPOPHOS og associerede navne. Letal myelosuppression er blevet indberettet efter administration af etoposidfosfat. Patienter, som behandles med ETOPOPHOS og associerede navne, skal observeres nøje og hyppigt for myelosuppression både før og efter behandling. De følgende hæmatologiske parametre skal måles ved start af behandling og før hver efterfølgende dosis af ETOPOPHOS og associerede navne: trombocytal, hæmoglobin, leukocytal og differentieltælling. Hvis der er givet stråleterapi eller kemoterapi inden start af behandling med etoposid, skal der gå tilstrækkelig lang tid til at muliggøre restitution af knoglemarven. ETOPOPHOS og relaterede navne må ikke administreres til patienter med neutrofilal på under  $1.500 \text{ celler/mm}^3$  eller trombocytal på under  $100.000 \text{ celler/mm}^3$ , medmindre det er forårsaget af malign sygdom. Dosis efter den initiale dosis skal justeres, hvis neutrofilallet er under  $500 \text{ celler/mm}^3$  i mere end 5 dage eller er forbundet med feber og

infektion, hvis trombocytallet er under 25.000 celler/mm<sup>3</sup>, hvis der udvikles toksicitet af grad 3 eller 4, eller hvis renal clearance er under 50 ml/min.

Der kan forekomme svær myelosuppression med resulterende infektion eller blødning. Bakterieinfektioner skal bringes under kontrol inden behandling med ETOPOPHOS og associerede navne.

### ***Sekundær leukæmi***

Forekomsten af akut leukæmi, med eller uden myelodysplastisk syndrom, er blevet beskrevet hos patienter, som blev behandlet med etoposid-holdige kemoterapeutiske midler. Hverken den kumulative risiko eller de prædisponerende faktorer relateret til udvikling af sekundær leukæmi kendes. Det er antydnet, at både administrationsskemaer og kumulative doser af etoposid spiller en rolle, men disse roller er ikke blevet klart defineret.

Der er i visse tilfælde af sekundær leukæmi blevet observeret en abnormitet i kromosomet 11q23 hos patienter, som har fået epipodophyllotoksiner. Denne abnormitet er også blevet set hos patienter, som udvikler sekundær leukæmi efter behandling med kemoterapiregimener, som ikke indeholder epipodophyllotoksiner såvel som ved nydiagnosticeret leukæmi. Det lader til, at et andet karaktertræk forbundet med sekundær leukæmi hos patienter, som har fået epipodophyllotoksiner, er en kort latenstid med en gennemsnitlig mediantid til udvikling af leukæmi på cirka 32 timer.

### ***Overfølsomhed***

Læger skal være opmærksomme på muligheden for en anafylaktisk reaktion med ETOPOPHOS og associerede navne, som giver sig udtryk ved kulderystelser, pyreksi, takykardi, bronkospasme, dyspnø og hypotension, som kan være dødelige. Behandling er symptomatisk. Behandling med ETOPOPHOS og relaterede navne skal straks afbrydes efterfulgt af administration af pressormidler, kortikosteroider, antihistaminer eller volumenekspandere efter lægens skøn.

### ***Hypotension***

ETOPOPHOS og relaterede navne 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 ETOPOPHOS og associerede navne. Da muligheden for ekstravasation forekommer, anbefales det nøje at overvåge infusionsstedet for mulig infiltration under administration af lægemidlet.

### ***Lavt serum albumin***

Lavt serum albumin er forbundet med øget eksponering for etoposid. Patienter med lavt serum albumin kan derfor have 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 (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 letalt) er blevet rapporteret efter brug af etoposid i forbindelse med andre kemoterapimidler. Nøjede monitorering af patienter er nødvendigt 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***

Givet mutageniciteten af etoposid skal både mandlige og kvindelige patienter bruge sikker kontraktion under behandling og i op til 6 måneder efter ophør af behandling. Genetisk rådgivning anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter ophør af behandling. Da etoposid kan reducere fertilitet hos mænd, kan opbevaring af sperma overvejes med henblik på senere faderskab (se pkt. 4.6).

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

### ***Virkningerne af andre lægemidler på farmakokinetikken af etoposidfosfat***

Høj-dosis ciclosporin, resulterende i plasmakoncentrationer over 2000 ng/ml, som administreres sammen med oral etoposid, har medført en stigning i eksponering for etoposid (AUC) på 80 % med et fald i kroppens totale clearance af etoposid på 38 % sammenlignet med etoposid alene.

Samtidig behandling med cisplatin er forbundet med reduceret total clearance af etoposid fra kroppen.

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

Efterhånden som etoposidfosfat omdannes til etoposid *in vivo* ved fosforylering, skal der udvises forsigtighed ved administration af etoposidfosfat sammen med lægemidler, som vides at hæmme fosfataseaktivitet, da en sådan kombination kan reducere virkningen af etoposidfosfat.

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

### ***Virkning af etoposidfosfat på farmakokinetikken af andre lægemidler***

Samtidig administration af antiepileptika og ETOPOPHOS og relaterede navne kan medføre reduceret anfaldskontrol som følge af lægemidlernes farmakokinetiske interaktioner.

Samtidig administration af warfarin og etoposid kan resultere i forhøjet international normaliseret ratio (INR). Nøjede monitorering af INR anbefales.

### ***Farmakodynamiske interaktioner***

Der er øget risiko for letal systemisk vaccinationssygdom ved anvendelse af vaccine mod gul feber. Levende vacciner er kontraindiceret hos immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.3).

Tidligere eller ledsagende brug af andre lægemidler med myelosupprimerende aktion svarende til etoposids kan forventes at have additive eller samvirkende virkninger (se pkt. 4.4). Krydsresistens mellem antracykliner og etoposid er blevet indberettet i prækliniske eksperimenter.



## 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. Etoposid er blevet påvist at være teratogen hos mus og rotter (se pkt. 5.3). På baggrund af mutageniciteten af etoposid skal både mandlige og kvindelige patienter bruge sikker kontraception under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.4). Genetisk rådgivning anbefales, hvis patienten ønsker at få børn efter ophør af behandling.

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af etoposidfosfat til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Etoposid kan generelt forårsage fosterskader ved administration til gravide kvinder. ETOPOPHOS og relaterede navne må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med etoposid. Fertile kvinder skal tilrådes at undgå graviditet. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under og i op til 6 måneder efter behandlingen. 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 fra ETOPOPHOS og relaterede navne hos spædbørn, som ammes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ETOPOPHOS og relaterede navne seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ingen studier er blevet udført af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Etoposidfosfat 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**

#### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Dosisbegrænsende knoglemarvssuppression er den væsentligste toksicitet forbundet med behandling med ETOPOPHOS og associerede navne. I kliniske studier, hvori ETOPOPHOS og relaterede navne blev administreret som monoterapi ved en samlet dosis på  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$  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 %).

## Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger blev indberettet fra kliniske studier med ETOPOPHOS og relaterede navne og fra erfaring efter markedsføring. Disse bivirkninger er angivet efter systemorganklasse og hyppighed, som defineres af følgende kategorier: *Meget almindelig* ( $\geq 1/10$ ), *Almindelig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *Ikke almindelig* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *Sjælden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), *Ikke kendt* (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning (MedDRA-termer)
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	almindelig	infektion
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>	almindelig	akut leukæmi
<i>Blod og lymfesystem</i>	meget almindelig	anæmi, leukopeni, myelosuppression*, neutropeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	almindelig	anafylaktiske reaktioner**
	ikke kendt	angioødem, bronkospasme
<i>Metabolisme og ernæring</i>	ikke kendt	tumorlysesyndrom
<i>Nervesystemet</i>	almindelig	svimmelhed
	ikke almindelig	perifer neuropati
	sjælden	forbigående barkblindhed, neurotoksiciteter (f.eks. somnolens og træthed), opticusneuritis, krampeanfald***
<i>Hjerte</i>	almindelig	arytmi, hjerteinfarkt
<i>Vaskulære sygdomme</i>	almindelig	hypertension, forbigående systolisk hypotension efter hurtig intravenøs administration
	ikke almindelig	blødning
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	sjælden	interstitiel pneumoni, lungefibrose
	ikke kendt	bronkospasme
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	meget almindelig	mavesmerter, anoreksi, forstoppelse, kvalme og opkastning
	almindelig	diarré, mucositis (herunder stomatitis og esophagitis)
	sjælden	dysgeusi, dysfagi

<i>Lever og galdeveje</i>	meget almindelig	forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet alkalisk phosphatase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet bilirubin, levertoksicitet
<i>Hud og subkutane væv</i>	meget almindelig	alopeci, pigmentering
	almindelig	kløe, udslæt, nældefeber
	sjælden	radiation recall dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	ikke kendt	infertilitet
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	meget almindelig	asteni, utilpashed
	almindelig	ekstravasation****, phlebitis
	sjælden	pyreksi
<p>* Myelosuppression med døden til følge er blevet indberettet  ** Anafylaktiske reaktioner kan være dødelige  *** Krampeanfald er lejlighedsvist forbundet med allergiske reaktioner.  **** Komplikationer efter markedsføring indberettet i forbindelse med ekstravasation inkluderede lokal bløddelstoksicitet, hævelse, smerter, flegmone, og nekrose, herunder hudnekrose.</p>		

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I nedenstående afsnit er forekomsten af bivirkninger, angivet ved den gennemsnitlige procent, afledt fra studier, hvori ETOPOPHOS og relaterede navne blev brugt som monoterapi.

#### *Hematologisk toksicitet*

Myelosuppression (se pkt. 4.4) med dødlig udgang er blevet indberettet efter administration af etoposidfosfat. Myelosuppression er som regel dosisbegrænsende. Restitution af knoglemarv er som regel fuldstændig efter 20 dage, når der ikke er indberettet nogen kumulativ toksicitet. Lavpunkter for granulocytter og trombocytter forekommer som regel omkring 10 til 14 dage efter administration af etoposidfosfat, afhængig af administrationsvejen og behandlingsplanen. Lavpunkter har tendens til at forekomme tidligere med intravenøs administration sammenlignet med oral administration. Leukopeni og svær leukopeni (under 1.000 celler/mm<sup>3</sup>) blev observeret hos hhv. 91 % og 17 % for etoposidfosfat. Trombocytopeni og svær trombocytopeni (under 50.000 trombocytter/mm<sup>3</sup>) blev set hos hhv. 23 % og 9 % for etoposidfosfat. Indberetning af feber og infektion var også meget almindelige hos patienter med neutropeni behandlet med etoposidfosfat. Blødning er blevet indberettet.

#### *Gastrointestinal toksicitet*

Kvalme og opkastning er de vigtigste gastrointestinale toksiciteter relateret til etoposidfosfat. Kvalme og opkastning kan som regel kontrolleres af antiemetika.

#### *Alopeci*

Reversibel alopeci, undertiden progredierende til fuld skaldethed, blev set hos op til 44 % af patienter behandlet med etoposidfosfat.

### *Hypotension*

Forbigående hypotension efter hurtig intravenøs administration er indberettet hos patienter behandlet med etoposidfosfat og har ikke været forbundet med hjertetoksicitet eller elektrokardiografiske ændringer. Hypotension reagerer som regel på ophør af infusion af etoposidfosfat og/eller anden understøttende behandling som relevant. Ved genopstart af infusionen skal en langsommere administrationshastighed anvendes. Ingen forsinket hypotension blev bemærket.

### *Hypertension*

I kliniske studier med etoposidfosfat er der indberettet episoder med hypertension. Hvis der forekommer klinisk signifikant hypertension hos patienter, som får etoposidfosfat, skal der indledes passende understøttende behandling.

### *Overfølsomhed*

Anafylaktiske reaktioner er indberettet under eller umiddelbart efter intravenøs administration af etoposidfosfat. Det vises ikke, hvilken rolle koncentrationen eller hastigheden af infusionen spiller i udviklingen af anafylaktiske reaktioner. Blodtrykket normaliseres som regel inden for et par timer efter ophøret af infusionen. Anafylaktiske reaktioner kan forekomme med initial dosis af etoposidfosfat.

Anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.4), 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 % (7 ud af 245 patienter behandlet med ETOPOPHOS og relaterede navne i 7 kliniske studier) af patienter behandlet med ETOPOPHOS og associerede navne. 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 pressormidler, kortikosteroider, antihistaminer eller volumenekspandere efter lægens skøn.

Akutte dødelige reaktioner forbundet med bronkospasme er blevet rapporteret med etoposidfosfat. Apnø med spontan genoptagelse af vejtrækning efter ophør af infusionen er også blevet rapporteret.

### *Stofskiftekomplikationer*

Tumorlysesyndrom (undertiden letalt) er blevet rapporteret efter brug af etoposidfosfat sammen med andre kemoterapimidler (se pkt. 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Samlede doser på 2,4 g/m<sup>2</sup> til 3,5 g/m<sup>2</sup> administreret intravenøst over tre dage har resulteret i alvorlig mucositis og myelotoksicitet. Metabolisk acidose og tilfælde af alvorlig levertoksicitet er indberettet hos patienter, som får højere end anbefalede intravenøse doser af etoposid. Lignende toksiciteter kan

forventes med den orale formulering. Der findes ingen specifik modgift. Behandling skal derfor være symptomatisk og understøttende, og patienter skal overvåges nøje. Etoposid og dets metabolitter kan ikke dialyseres.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytostatika, plantealkaloider og andre naturlige produkter, podophyllotoksin-derivater, ATC-kode: L01CB01

#### Virkningsmekanisme

Etoposidfosfat omsættes *in vivo* til det aktive stof etoposid ved en defosforlyseringsproces. Virkningsmekanismen af etoposidfosfat betragtes som værende den samme som for etoposid.

Hovedvirkningen af etoposid forekommer at være den sene S og tidlige G<sub>2</sub> del af cellecyklussen i pattedyrsceller. Der ses to dosisafhængige reaktioner: Ved høje koncentrationer (10 mikrogram/ml eller mere) lyses 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 C<sub>max</sub>- og AUC-værdierne en bemærkelsesværdig 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 serum albumin hos kræftpatienter og normale raske forsøgspersoner (se pkt. 4.4). Den ubundne fraktion af etoposid korrelerer signifikant med bilirubin hos kræftpatienter.

#### Biotransformation

Oxsyre-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 human plasma, antageligt som transisoimer. Glucuronid og/eller sulfatkonjugater af etoposid udskilles ligeledes i urinen hos mennesker. Endvidere finder O-demetylering af dimethoxyphenol-ringen sted gennem CYP450 3A4-isoenzym-pathwayen, så den 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/m<sup>2</sup> og er ligesom eliminationshalveringstiden for den terminale fase uafhængige af dosen

i et dosisområde på 100 til 600 mg/m<sup>2</sup>. Efter intravenøs administration af <sup>14</sup>C etoposid (100 til 124 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>. I det samme dosisområde tiltager områderne under kurverne plasmakoncentration vs tid (AUC) og værdierne for den maksimale plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) 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/m<sup>2</sup> eller cirka 35 % af kroppens totale clearance i et dosisområde på 80 til 600 mg/m<sup>2</sup>. 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 lægemidlet 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.

#### Lægemedelinteraktioner

I et studie af indvirkningen af andre behandlingsmidler på in vitro binding af <sup>14</sup>C etoposid til humane serum proteiner, fortrængte kun phenylbutazon, natriumsalicylat og aspirin proteinbundet etoposid ved koncentrationer generelt set in vivo (se pkt. 4.5).

### **5.3 Prækliniske 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/m<sup>2</sup> doser) for disse fund ved niveauet uden observerede bivirkninger var i de prækliniske studier  $\geq$  cirka 0,05 gange sammenlignet med den højeste kliniske dosis. Dyrearterne i prækliniske studier har historisk været mere følsomme over for cytotoxiske 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 etoposidfosfat betragtes som et muligt karcinogen for mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumcitrat  
Dextran 40

[Skal udfyldes nationalt]

### **6.2 Uforlideligheder**

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

[Skal udfyldes nationalt]

### **6.3 Opbevaringstid**

[Skal udfyldes nationalt]

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

[Skal udfyldes nationalt]

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[Skal udfyldes nationalt]

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kræftlægemidler skal følges.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af cytostatisk produkter. Træf altid de nødvendige foranstaltninger for at forebygge eksponering. Som med andre potentielt toksiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af opløsningen af ETOPOPHOS og associerede

navne. Der kan forekomme hudreaktioner ved utilsigtet eksponering for ETOPOPHOS og associerede navne. Det anbefales at bruge handsker. Hvis etoposidfosfat kommer i kontakt med hud, eller slimhinder, skal huden straks vaskes med sæbe og vand, og slimhinderne skylles med vand.

Opløsninger af ETOPOPHOS og relaterede navneskal forberedes under aseptiske forhold.

#### ***Forberedelse af ETOPOPHOS og relaterede navne 100 mg pulver til infusionsvæske, opløsning***

Inden brug skal indholdet i hvert hætteglas restitueres med 5 ml eller 10 ml:

- vand til injektion eller
- 5 % glukoseopløsning eller
- 0,9 % natriumchloridopløsning.

Dette vil give en restitueret stamopløsning, som indeholder 20 mg/ml eller 10 mg/ml etoposid.

Efter restitution kan opløsningen administreres uden yderligere fortynding, eller den kan fortyndes yderligere med 5 % glukoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning for at opnå koncentrationer på helt ned til 0,1 mg/ml etoposid.

Præparater, der administreres parenteralt, skal visuelt inspiceres for at undersøge, om der er eventuelle partikler eller misfarvning inden administration. Hvis der observeres misfarvning eller partikulært stof, skal den restituerede opløsning bortskaffes.

ETOPOPHOS og relaterede navne er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### ***Forberedelse af ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning***

ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg er beregnet til håndtering af apotekspersonale på centralhospitaler til forberedelse af cytostatika. Alle forberedelsestrin skal udføres i laminar airflow. Opløsninger skal forberedes under aseptiske forhold. Hætteglassets prop må kun gennemstikkes en gang, og der skal anvendes et sterilt transfusionssæt eller andet supplerende udstyr til udtrækning af opløsningen. Hvis der bruges spidser, skal de udstyres med partikelfiltre, eller der skal træffes andre foranstaltninger (f.eks. inline-filtre) for at sørge for, at der kun administreres partikelfri opløsninger.

Indholdet af hver injektionsflaske med ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg skal fortyndes i 100 ml:

- vand til injektion eller
- 5 % glukoseopløsning eller
- 0,9 % natriumchloridopløsning.

Dette vil give en restitueret stamopløsning indeholdende 10 mg/ml etoposid.

Den resulterende stamopløsning kan administreres uden yderligere fortynding, eller den kan fortyndes yderligere med 5 % glukoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning for at opnå en endelig koncentration på 0,1 mg/ml etoposid.

Stamopløsningen skal udtrækkes under aseptiske forhold ifølge lægens recept og overføres til infusionsflaskerne og/eller sprøjterne til den enkelte patient. Der skal sikres nøjagtig måling ved udtrækning. Stamopløsningen skal bruges hurtigst muligt (se pkt. 6.3).

Produkter, som administreres parenteralt, skal visuelt inspiceres for at undersøge, om der er eventuelle partikler eller misfarvning inden administration. Hvis der observeres misfarvning eller partikulært stof, skal den restituerede opløsning bortskaffes.



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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag 1 - Skal udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Skal udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

<Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

<Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

[Skal udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

[Skal udfyldes nationalt]

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

## **ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ETOPOPHOS og relaterede navne 100 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Etoposid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder etoposid 100 mg (som fosfat)  
Hvert hætteglas indeholder etoposid 1000 mg (som fosfat)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumcitrat  
Dextran 40

[Skal udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

[Skal udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk. Skal anvendes med forsigtighed.

**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Skal udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Skal udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batchnr.

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Skal udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

[Skal udfyldes nationalt]

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

[Skal udfyldes nationalt]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Hætteglassets etikette (100 mg)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ETOPOPHOS og relaterede navne 100 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Etoposid

**2. ADMINISTRATION**

Intravenøs anvendelse.

**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

**4. BATCHNUMMER**

Batchnr.

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

[Skal udfyldes nationalt]

**6. ANDET**

Kun til engangsbrug.

Cytotoksisk. Skal anvendes med forsigtighed.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Hætteglassets etikette (1000 mg)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Skal udfyldes nationalt]

Etoposid (som fosfat)

**2. ADMINISTRATION**

Intravenøs anvendelse.

**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

**4. BATCHNUMMER**

Batchnr.

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

[Skal udfyldes nationalt]

**6. ANDET**

Cytotoksisk. Skal anvendes med forsigtighed.

## **INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

ETOPOPHOS og relaterede navne(se bilag I) 100 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
ETOPOPHOS og relaterede navne(se bilag I) 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Etoposidfosfat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ETOPOPHOS og associerede navne
3. Sådan får du ETOPOPHOS og associerede navne
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Navnet på dette lægemiddel er ETOPOPHOS og associerede navne. Hvert hætteglas indeholder etoposidfosfat svarende til 100 mg eller 1000 mg etoposid som det aktive indholdsstof.

Etoposid tilhører en gruppe lægemidler kaldet cytostatika, som bruges inden for kræftbehandling.

ETOPOPHOS og relaterede navnebruges i behandlingen af visse typer kræft hos voksne:

- testikelkræft
- småcellet lungekræft
- blodkræft (akut myeloid leukæmi)
- tumor i lymfekarsystemet (Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom)
- kræft i det reproduktive system (trofoblastisk neoplasi under graviditet og kræft i æggestokkene)

ETOPOPHOS og relaterede navnebruges i behandlingen af visse typer kræft hos børn:

- blodkræft (akut myeloid leukæmi)
- tumor i lymfekarsystemet (Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom)

Det er bedst at diskutere den specifikke grund til, at du har fået ordineret ETOPOPHOS og associerede navne, med din læge.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få ETOPOPHOS og associerede navne

##### Tag ikke ETOPOPHOS og associerede navne

- hvis du er allergisk over for etoposid eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i pkt. 6).



- hvis du for nylig har fået en levende vaccine, herunder vaccine mod gul feber.
- Hvis du ammer eller planlægger at amme

Hvis noget af ovenstående er aktuelt for dig, eller hvis du er usikker på, om det er aktuelt, skal du fortælle det til din læge, som vil rådgive dig.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får ETOPOPHOS og associerede navne.

- hvis du har nogen **infektioner**.
- hvis du for nylig har fået **strålebehandling eller kemoterapi**.
- hvis du har lave niveauer af et protein kaldet **albumin** i blodet.
- hvis du har lever- eller nyreproblemer.

Effektiv kræftbehandling kan hurtigt destruere et stort antal kræftceller. I meget sjældne tilfælde kan dette medføre, at skadelige niveauer af stoffer fra disse kræftceller frigøres i blodet. Hvis det sker, kan det forårsage problemer med leveren, nyrerne, hjertet eller blodet, hvilket kan være dødeligt, hvis det ikke behandles.

For at forebygge dette, vil din læge tage regelmæssige blodprøver for at monitorere niveauet af disse stoffer under behandling med lægemidlet.

Lægemidlet kan reducere niveauet af visse blodceller, hvilket kan betyde, at du vil få infektioner, eller at dit blod ikke størkner så godt, som det burde, hvis du skærer dig. Der tages blodprøver i begyndelsen af din behandling og før hver dosis du tager for at sørge for, at dette ikke er tilfældet.

Hvis du har nedsat lever- eller nyrefunktion, er det også muligt, at din læge vil have, at du skal have taget regelmæssige blodprøver for at monitorere disse niveauer.

### **Brug af anden medicin sammen med ETOPOPHOS og associerede navne**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Dette er særligt vigtigt

- hvis du tager en medicin kaldet ciclosporin (et lægemiddel som anvendes til at reducere immunsystemets aktivitet).
- hvis du behandles med cisplatin (et lægemiddel som bruges til at behandle kræft).
- hvis du tager phenytoin eller andre lægemidler, som anvendes til at behandle epilepsi.
- hvis du tager warfarin (et lægemiddel som bruges til at forhindre dannelse af blodpropper).
- hvis du for nylig har fået en levende vaccine.
- hvis du tager phenylbutazon, natriumsalicylat eller acetylsalicylsyre.
- hvis du tager nogen antracykliner (en gruppe af lægemidler, der anvendes til at behandle kræft).
- hvis du tager nogen lægemidler med en virkningsmekaniske svarende til ETOPOPHOS og associerede navne.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

ETOPOPHOS og relaterede navnemå ikke anvendes under graviditet, medmindre det tydeligt angives af din læge.

Du må ikke amme, mens du tager ETOPOPHOS og associerede navne.

Både fertile mandlige og kvindelige patienter skal bruge sikker kontraception (*f.eks.* barrieremetoden eller kondomer) under behandlingen og i mindst 6 måneder efter ophør af behandlingen med ETOPOPHOS og associerede navne.

Mandlige patienter behandlet med ETOPOPHOS og relaterede navne tilrådes ikke at blive far til et barn under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Endvidere tilrådes mænd at søge rådgivning vedrørende opbevaring af sperma inden start af behandling.

Både mandlige og kvindelige patienter, som overvejer at få børn efter behandling med ETOPOPHOS og associerede navne, skal diskutere dette med deres læge eller sygeplejerske.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Ingen studier er blevet udført af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du er træt, svimmel, omtåget eller har dårlig mave, må du ikke gøre føre køretøj eller betjene maskiner, før du har diskuteret det med din læge.

### **ETOPOPHOS og relaterede navneindeholder**

Skal udfyldes nationalt.

### **3. Sådan får du ETOPOPHOS og associerede navne**

En læge eller sygeplejerske vil give dig ETOPOPHOS og associerede navne. Det vil blive givet som en langsom infusion i en vene. Dette kan tage mellem 30 og 60 minutter.

Den dosis, du vil få, vil være specifik for dig, som beregnet af lægen. Den almindelige dosis baseret på etoposid er 50 til 100 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade, dagligt i 5 dage i træk, eller 100 til 120 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade på dag 1, 3 og 5. Denne behandlingsserie kan derefter gentages afhængig af resultaterne af dine blodprøver, men dette vil først være mindst 21 dage efter den første behandlingsserie.

Til børn som behandles for blodkræft eller kræft i lymfekarsystemet anvendes dosen på 75 til 150 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade dagligt i 2 til 5 dage.

Lægen vil undertiden ordinere en anden dosis, særligt hvis du får eller har fået andre behandlinger for din kræft, eller hvis du har nyreproblemer.

### **Hvis du har fået for meget ETOPOPHOS og associerede navne**

Da du sandsynligvis får ETOPOPHOS og relaterede navne af en læge eller sygeplejerske, er en overdosis usandsynlig. Hvis dette imidlertid skulle ske, vil din læge behandle eventuelle symptomer, som måtte forekomme.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl det til din læge, hvis du får nogen af de følgende symptomer: hævelse af tungen eller i halsen, vejrtrækningsbesvær, hurtig puls, rødmen på huden eller et udslæt. Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.**

Alvorlig **lever-, nyre eller hjertebeskadigelse** forbundet med en tilstand kaldet tumorlysesyndrom forårsaget af skadelige mængder af stoffer fra kræftceller, som kommer ud i blodomløbet, er undertiden blevet set, når ETOPOPHOS tages sammen med andre lægemidler, der anvendes inden for kræftbehandling.

**Bivirkninger** erfarede med ETOPOPHOS og associerede navne, som er:

**Meget almindelige bivirkninger** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- blodsygdomme (dette er årsagen til, at du vil få taget blodprøver mellem behandlingsserier)
- midlertidigt hårtab
- kvalme og opkastning
- mavesmerter
- appetittab
- ændringer i hudfarven (pigmentering)
- forstoppelse
- svaghed (asteni)
- almindelig utilpashed (har det dårligt)
- leverbeskadigelse (levertoksicitet)
- forhøjede leverenzymmer
- forhøjet bilirubin

**Almindelige bivirkninger** (påvirker mellem 1 ud af 10 og 1 ud af 100 personer)

- akut leukæmi
- uregelmæssigt hjerteslag (arytmi) eller hjertetilfælde (myokardieinfarkt)
- svimmelhed
- diarré
- reaktioner på infusionsstedet
- alvorlige allergiske reaktioner
- højt blodtryk
- lavt blodtryk
- ømme læber, sår i munden eller halsen
- hudproblemer såsom kløe eller udslæt
- betændelse i en vene
- infektion

**Ikke almindelige bivirkninger** (påvirker mellem 1 ud af 100 og 1 ud af 1.000 personer)

- prikken eller følelseløshed i hænder og fødder
- blødning

**Sjældne bivirkninger** (påvirker mellem 1 ud af 1.000 og 1 ud af 10.000 personer)

- gastroøsofageal reflux
- blussen (rødme af hud i ansigtet)
- synkebesvær
- smagsændringer
- alvorlige allergiske reaktioner
- kramper (krampeanfald)
- feber
- søvnighed eller træthed
- vejrtrækningsproblemer
- midlertidig blindhed
- alvorlige hudreaktioner og/eller slimhindereaktioner, som kan inkludere smertende blærer og feber, herunder udbredt løsgørelse af huden (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse)
- et udslæt, der ligner solskoldning, kan forekomme på hud, som tidligere er blevet eksponeret for stråleterapi, og det kan være alvorligt (radiation recall dermatitis)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- tumorlysesyndrom (komplikationer forbundet med stoffer frigivet fra behandlede kræftceller, der kommer ud i blodomløbet)
- hævelse af ansigt og tunge
- infertilitet
- vejrtrækningsbesvær

## Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Skal udfyldes nationalt

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### ETOPOPHOS og relaterede navneindeholder

- Aktivt stof: etoposidfosfat. Hvert hætteglas indeholder etoposidfosfat svarende til 100 mg eller 1000 mg etoposid.
- De andre indholdsstoffer er natriumcitrat og Dextran 40.

Skal udfyldes nationalt

### Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ETOPOPHOS og relaterede navne er et hvidt til off-white tørt pulver. Det leveres i et hætteglas af glas med en butylgummiprop og et aftageligt aluminiumssegel.

Skal udfyldes nationalt

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Se bilag I – Skal udfyldes nationalt

Corden Pharma Latina S.p.A.  
Via del Murillo Km 2.800  
04013 Sermoneta  
Latina, Italien  
<{tlf.}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.**

Skal udfyldes nationalt

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

### Forberedelse af intravenøs opløsning

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kræftlægemidler skal følges.

Opløsninger af ETOPOPHOS og relaterede navneskal forberedes under aseptiske forhold.

Inden brug skal indholdet i hvert hætteglas restitueres med 5 ml eller 10 ml:

- vand til injektion eller
- 5 % glukoseopløsning eller
- 0,9 % natriumchloridopløsning.

Dette vil give en restitueret stamopløsning, som indeholder 20 mg/ml eller 10 mg/ml etoposid. Efter restitution kan opløsningen administreres uden yderligere fortynding, eller den kan fortyndes yderligere med 5 % glukoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning for at opnå koncentrationer på helt ned til 0,1 mg/ml etoposid.

Brug kun klare opløsninger. Grumsede eller misfarvede opløsninger skal bortskaffes.

ETOPOPHOS og relaterede navne er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **Forberedelse af ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning**

ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg er beregnet til håndtering af apotekspersonale på centralhospitaler til forberedelse af cytostatika. Alle forberedelsestrin skal udføres i laminart airflow. Opløsninger skal forberedes under aseptiske forhold. Hætteglassets prop må kun gennemstikkes en gang, og der skal anvendes et sterilt transfusionssæt eller andet supplerende udstyr til udtrækning af opløsningen. Hvis der bruges spidser, skal de udstyres med partikelfiltre, eller der skal træffes andre foranstaltninger (f.eks. inline-filtre) for at sørge for, at der kun administreres partikelfri opløsninger.

Indholdet af hver injektionsflaske med ETOPOPHOS og relaterede navne 1000 mg skal fortyndes i 100 ml:

- vand til injektion eller
- 5 % glukoseopløsning eller
- 0,9 % natriumchloridopløsning.

Dette vil give en rekonstitueret stamopløsning indeholdende 10 mg/ml etoposid.

Den fremstillede stamopløsning kan administreres uden yderligere fortynding, eller den kan fortyndes yderligere med 5 % glukoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning for at opnå en endelig koncentration på 0,1 mg/ml etoposid.

Stamopløsningen skal udtrækkes under aseptiske forhold ifølge lægens recept og overføres til infusionsflaskerne og/eller sprøjterne til den enkelte patient. Der skal sikres nøjagtig måling ved udtrækning. Stamopløsningen skal bruges hurtigst muligt.

ETOPOPHOS og relaterede navne må ikke fysisk blandes med andre lægemidler.

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

### **Administration og dosering**

ETOPOPHOS og relaterede navne administreres ved langsom intravenøs infusion. (som regel i løbet af 30 til 60 minutter) illä nopean suonensisäisen injektion mahdollisena haittävaikutuksena on raportoitu hypotensiota. ETOPOPHOS og relaterede navne MÅ IKKE GIVES VED HURTIG INTRAVENØS INJEKTION.

Den anbefalede dosis af ETOPOPHOS og relaterede navne er 50 til 100 mg/m<sup>2</sup>/dag (etoposid ækvivalent) på dag 1 til 5 eller 100 til 120 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 3, og 5 hver 3. til 4. uge i kombination med andre lægemidler indiceret til sygdommen, som behandles. Dosering skal modificeres for at tage højde for de myelosuppressive virkninger på andre lægemidler i kombinationen eller virkningerne af tidligere stråleterapi eller kemoterapi, som kan have kompromitteret knoglemarvsreserverne.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration: Som med andre toksiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af opløsningen af ETOPOPHOS og associerede navne. Der kan forekomme hudreaktioner ved utilsigtet eksponering for ETOPOPHOS og associerede navne. Det anbefales at bruge handsker. Hvis opløsningen af ETOPOPHOS og relaterede navne får kontakt med hud eller slimhinder, skal huden straks vaskes med vand og sæbe, og slimhinderne skylles med vand.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå ekstravasation.

### **Ældre**

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (alder > 65 år) andet end ud fra nyrefunktion.

### **Pædiatrisk brug**

ETOPOPHOS og relaterede navne hos pædiatriske patienter er blevet anvendt i målområdet 75 til 150 mg/m<sup>2</sup>/d (etoposid ækvivalent) i 2 til 5 dage i kombination med andre antineoplastiske midler. Der skal henvises til aktuelle specialiserede protokoller og retningslinjer for passende behandlingsregimener.

### ***Nedsat nyrefunktion***

Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal følgende ændringer af startdosen overvejes ud fra på den målte kreatinin clearance.

#### **Målt kreatinin clearance**

> 50 ml/min

15-50 ml/min

#### **Dosis af etoposidfosfat**

100 % af dosis

75 % af dosis

Efterfølgende dosering skal baseres på patientens tolerance og den kliniske virkning. Hos patienter i dialyse med kreatinin clearance på under 15 ml/min. skal yderligere dosisreduktion overvejes.