

Bilaga III

Produktinformation

Obs!

Denna produktinformation är resultatet av hänskjutningsförfarandet till vilken detta beslut av Kommissionen relaterar till.

Produktinformationen kan därefter uppdateras av behöriga myndigheter i respektive medlemsstat, i förbindelse med referensmedlemsstaten, i förekommande fall, i enlighet med med förfaranden som anges i kapitel 4 i avdelning III i direktiv 2001/83/EG.

**PRODUKTRESUMÉ
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ETOPOPHOS och associerade namn (se Bilaga 1) 100 mg pulver till infusionsvätska, lösning
ETOPOPHOS och associerade namn (se Bilaga 1) 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I - [Kompletteras nationellt]]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 113,6 mg etoposide som motsvarar 100 mg etoposid.
Varje injektionsflaska innehåller 1 136 mg etoposide som motsvarar 1 000 mg etoposid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Testikelcancer

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

Småcellig lungcancer

ETOPOPHOS och associerade namn är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av småcellig lungcancer hos vuxna.

Hodgkins lymfom

ETOPOPHOS och associerade namn är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av Hodgkins lymfom hos vuxna och pediatrika patienter.

Non-Hodgkins lymfom

ETOPOPHOS och associerade namn är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av non-Hodgkins lymfom hos vuxna och pediatrika patienter.

Akut myeloisk leukemi

ETOPOPHOS och associerade namn är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av akut myeloisk leukemi hos vuxna och pediatrika patienter.

Gestationell trofoblastneoplasi

ETOPOPHOS och associerade namn är indicerat som första linjens behandling och andra linjens behandling i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av högrisk gestationell trofoblastneoplasi hos vuxna.

Ovarialcancer

ETOPOPHOS och associerade namn är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av icke-epitelial ovarialcancer hos vuxna.

ETOPOPHOS och associerade namn är indicerat för behandling av platinumresistent/refraktär epitelial ovarialcancer hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Vuxen population

Den rekommenderade dosen av ETOPOPHOS och associerade namn för vuxna patienter är 50 till 100 mg/m²/dag (motsvarande etoposid) på dag 1 till 5 eller 100 till 120 mg/m² på dag 1, 3 och 5, var tredje till var fjärde vecka i kombination med andra läkemedel som är indicerade för den sjukdom som ska behandlas. Dosering ska justeras utifrån den myelosuppressiva effekten av andra läkemedel i kombinationen eller utifrån effekterna från tidigare strål- eller cytostatikabehandling (se avsnitt 4.4) som kan ha påverkat benmärgsreserven. Doserna efter den initiala dosen ska justeras om neutrofilantalet är lägre än 500 celler/mm³ under mer än 5 dagar. Dessutom ska dosen justeras i händelse av förekomst av feber, infektioner eller ett trombocytvärde lägre än 25 000 celler/mm³ som inte orsakas av sjukdomen. Efterföljande doser ska justeras i händelse av att grad 3 eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurkreatininclearance är lägre än 50 ml/min. För patienter med nedsatt kreatininclearance på 15 till 50 ml/min så rekommenderas en dosreduktion med 25 %.

Försiktighetsåtgärder vid administrering: Precis som med andra potentiellt toxiska substanser så ska försiktighet vidtas vid hantering och beredning av lösningen med ETOPOPHOS och associerade namn. Hudreaktioner förknippade med oavsiktlig exponering för ETOPOPHOS och associerade namn kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas. Om lösning med ETOPOPHOS och associerade namn kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska huden omedelbart och noga rengöras med tvål och vatten och slemhinnan sköljas med vatten (se avsnitt 6.6).

Äldre

Inga doseringsjusteringar är nödvändiga för äldre patienter (ålder > 65 år), annat än på grund av njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Hodgkins lymfom; non-Hodgkins lymfom; akut myeloisk leukemi

ETOPOPHOS och associerade namn hos pediatrika patienter har använts inom intervallet 75 till 150 mg/m²/dag (motsvarande etoposid) under 2 till 5 dagar i kombination med andra anti-neoplastiska medel. Behandlingsregim ska väljas utifrån lokala behandlingsriktlinjer.

Ovarialcancer; småcellig lungcancer; gestationell trofoblastneoplasi; testikelcancer

Säkerhet och effekt för ETOPOPHOS och associerade namn hos barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion ska följande modifiering av initialdosen övervägas, baserat på uppmätt kreatininclearance.

Uppmätt kreatininclearance

>50 ml/min
15-50 ml/min

Dos av etoposid

100 % av dosen
75 % av dosen

Hos patienter med en kreatininclearance lägre än 15 ml/min och som står på dialys så krävs troligtvis en ytterligare dosreduktion eftersom etoposidclearance är sänkt ytterligare hos dessa patienter (se avsnitt 4.4). Efterföljande doser vid måttlig och svår nedsatt njurfunktion ska baseras på patientens tolerans och kliniska effekt (se avsnitt 4.4). Eftersom etoposid och dess metaboliter inte kan dialyseras så kan det administreras innan och efter hemodialys (se avsnitt 4.9).

Administreringsätt

Etoposide administreras som långsam intravenös infusion (vanligtvis under en period på 30 till 60 minuter) (se avsnitt 4.4).

För anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med gula febern-vaccin eller andra levande vacciner hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.5).

Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

ETOPOPHOS och associerade namn ska endast administreras och monitoreras under överinseende av en kvalificerad läkare som har erfarenhet av att använda anti-neoplastiska läkemedel. I alla fall där användning av ETOPOPHOS och associerade namn övervägs för cytostatikabehandling ska läkaren väga behovet och nyttan av läkemedlet mot risken för biverkningar. De flesta sådana biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. Vid svåra biverkningar, ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga korrigerande åtgärder vidtas baserat på läkarens kliniska bedömning. Återinsättande av behandling med ETOPOPHOS och associerade namn ska ske med försiktighet efter adekvat övervägande av det fortsatta behovet av läkemedlet och med skärpt uppmärksamhet för eventuellt recidiv av toxicitet.

Myelosuppression

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med ETOPOPHOS och associerade namn. Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposide. Patienter som behandlas med ETOPOPHOS och associerade namn måste övervakas noga och regelbundet för myelosuppression, både under och efter behandlingen. Följande hematologiska parametrar ska mätas vid behandlingsstart och inför varje efterföljande dos med ETOPOPHOS och förknippade namn: trombocytantal, hemoglobinvärde, antal vita blodkroppar och differentialräkning. Om strålbehandling eller cytostatika givits före etoposidbehandlingen påbörjas ska tillräckligt långt uppehåll göras för att tillåta benmärgen att återhämta sig. ETOPOPHOS och associerade namn ska inte administreras om neutrofilvärdet är lägre än $1\,500\text{ celler/mm}^3$ eller om trombocytvärdet är lägre än $100\,000\text{ celler/mm}^3$, såvida detta inte är orsakat av en malign sjukdom. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 cells/mm^3 under mer än 5 dagar eller är förknippat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än $25\,000\text{ celler/mm}^3$, om någon annan grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurclearance är lägre än 50 ml/min.

Allvarlig myelosuppression som orsakar infektion eller blödning kan inträffa. Bakteriella infektioner ska hållas under kontroll innan behandling med ETOPOPHOS och förknippade namn.

Sekundär leukemi

Förekomst av akut leukemi, som kan uppstå med eller utan närvaro av myeloplastiskt syndrom, har beskrivits hos patienter som behandlades med etoposid innehållande kemoterapeutiska regimer. Varken den kumulativa risken eller de predisponerande faktorerna relaterade till utvecklingen av sekundär leukemi är kända. Betydelsen av både administreringsscheman och kumulativa doser med etoposid har föreslagits, men har inte klart kunnat fastställas.

En kromosomavvikelse på 11q23 har observerats vid vissa fall av sekundär leukemi hos patienter som har fått epipodofyllotoxiner. Denna avvikelse har också setts hos patienter som har utvecklat sekundär leukemi efter behandling med cytostatikaregimer som inte innehåller epipodofyllotoxiner och vid de novo leukemi. En annan egenskap, som har satts i samband med sekundär leukemi hos patienter som har behandlats med epipodofyllotoxiner, verkar vara en kort latenstid, med en genomsnittlig mediantid för utveckling av leukemi på cirka 32 månader.

Överkänslighet

Läkare bör vara medvetna om den möjliga risken för anafylaktisk reaktion vid behandling med ETOPOPHOS och förknippade namn. Den visar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. ETOPOPHOS och associerade namn ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av pressor-medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymexpanderande medel enligt läkarens bedömning.

Hypotension

ETOPOPHOS och associerade namn ska endast ges som långsam intravenös infusion (vanligtvis under period på 30 till 60 minuter) eftersom hypotension har rapporterats som en möjlig biverkning av snabb intravenös injektion.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället kan uppstå under administrering av ETOPOPHOS och förknippade namn. På grund av möjlighet för extravasering så rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället för möjlig infiltration under administrering av läkemedlet.

Lågt serumalbumin

Låga serumalbuminvärden är förknippade med ökad exponering för etoposid. Därför kan patienter med låga serumalbuminvärden ha en ökad risk för toxicitet förknippad med etoposid.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med måttlig (kreatininclearance = 15 till 50 ml/min) eller svår (kreatininclearance <15 ml/min) nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys ska etoposid administreras i minskad dos (se avsnitt 4.2). Hematologiska parametrar ska mätas och dosjusteringar i efterföljande cykler övervägas baserat på hematologisk toxicitet och klinisk effekt för patienter med måttlig och svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas regelbundet med avseende på leverfunktionen på grund av risken för ackumulering.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (i vissa fall fatalt) har rapporterats efter behandling med etoposid tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel. Noggrann övervakning av patienter krävs för att upptäcka tidiga tecken på tumörlyssyndrom, i synnerhet hos patienter med riskfaktorer som utbredda, behandlingskänsliga tumörer och njursvikt. Lämpliga förebyggande åtgärder ska också övervägas hos patienter som löper risk för denna behandlingskomplikation.

Mutagen potential

På grund av etoposids mutagena potential krävs en effektiv preventivmetod för både män och kvinnor under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling. Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling. Eftersom etoposid kan minska fertiliteten hos män bör konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på etoposides farmakokinetik

Högdosbehandling med ciklosporin, som ger plasmakoncentrationer över 2 000 ng/ml, administrerad tillsammans med peroralt etoposid har givit upphov till en ökning av etoposidexponeringen (AUC) med 80 % och en 38 % minskning av total kroppsclearance av etoposid, jämfört med etoposid givet som enda läkemedel.

Samtidig cisplatinbehandling är förknippad med minskad total kroppsclearance av etoposid.

Samtidig behandling med fenytoin är förknippat med ökad etoposidclearance och minskad effekt och andra enzyminducerande antiepileptika kan förknippas med ökad clearance och minskad effekt av ETOPOPHOS och förknippade namn.

När etoposide omvandlas *in vivo* till etoposid genom fosforylering ska försiktighet vidtas när etoposide administreras med läkemedel som är kända för att hämma fosfatasaktiviteten eftersom en sådan kombination kan minska effekten av etoposide.

Plasmaproteinbindning *in vitro* är 97 %. Fenylobutason, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra kan tränga undan etoposid från plasmaproteinbindning.

Effekter av etoposide på andra läkemedels farmakokinetik

Samtidig behandling med antiepileptika och ETOPOPHOS och associerade namn kan leda till minskad krampanfallskontroll på grund av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedlen.

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

Farmakodynamiska interaktioner

Det föreligger en ökad risk för dödlig systemisk vaccinsjukdom vid användning av gula febern-vaccin. Levande vacciner är kontraindicerade hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.3).

Tidigare eller samtidig behandling med läkemedel med liknande myelosuppressiv effekt som etoposid kan förväntas ha additiv eller synergistisk effekt (se avsnitt 4.4).

Korsresistens mellan antracykliner och etoposid har rapporterats i prekliniska experiment.

Pediatriisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda lämpliga preventivmedelsmetoder för att undvika graviditet under etoposidbehandling. Etoposid har visat sig vara teratogent hos möss och råttor (se avsnitt 5.3). På grund av etoposids mutagena potential krävs ett effektivt preventivmedel för både män och kvinnor under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsade mängder data från användning av etoposide för gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). I allmänhet kan etoposid orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. ETOPOPHOS och associerade namn ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med etoposid. Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika bli gravida. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling. Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Etoposid utsöndras i mänsklig bröstmjölk. Det finns en möjlig risk för allvarliga biverkningar av ETOPOPHOS och förknippade namn på ammande spädbarn. Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandlingen med ETOPOPHOS och associerade namn ska avbrytas baserat på nyttan med amning för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Eftersom etoposid kan försämra manlig fertilitet så kan konservering av sperma övervägas med avseende på senare faderskap.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats. Etoposide kan orsaka biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som exempelvis utmattning, sömnhet, illamående, kräkningar, kortikal blindhet samt överkänslighetsreaktioner med blodtrycksfall. Patienter som upplever sådana biverkningar ska rekommenderas att undvika att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dosbegränsande benmärgssuppression är den mest signifikanta toxiciteten vid behandling med ETOPOPHOS och associerade namn. I kliniska studier där ETOPOPHOS och associerade namn administrerades som ensamt läkemedel med en total dos av $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ var de vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader leukopeni (91 %), neutropeni (88 %), anemi (72 %), trombocytopeni (23 %), asteni (39 %), illamående och/eller kräkningar (37 %), alopeci (33 %) och frossa och/eller feber (24 %).

Tabell över sammanfattning av biverkningar

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med ETOPOPHOS och associerade namn samt efter att läkemedlet godkännts för försäljning. Dessa biverkningar listas efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande kategorier: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
<i>Infektioner och infestationer</i>	vanliga	infektion
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	vanliga	akut leukemi
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	mycket vanliga	anemi, leukopeni, myelosuppression*, neutropeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	vanliga	anafylaktiska reaktioner**
	ingen känd frekvens	angioödem, bronkospasm
<i>Metabolism och nutrition</i>	ingen känd frekvens	tumörlyssyndrom
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	vanliga	yrsel
	mindre vanliga	perifer neuropati
	sällsynta	övergående kortikal blindhet, neurotoxicitet (t.ex. somnolens, utmattning), optikusneurit, krampanfall***
<i>Hjärtat</i>	vanliga	arytmier, hjärtinfarkt
<i>Blodkärl</i>	vanliga	hypertoni, övergående systolisk hypotoni efter snabb intravenös administrering
	mindre vanliga	blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	sällsynta	interstitiell pneumoni, lungfibros
	ingen känd frekvens	bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	mycket vanliga	buksmärta, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	vanliga	diarré, mukosit (innefattande stomatit och esofagit)
	sällsynta	smakförändringar, dysfagi

<i>Lever och gallvägar</i>	mycket vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin, hepatotoxicitet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mycket vanliga	alopeci, pigmentering
	vanliga	klåda, utslag, urtikaria
	sällsynta	dermatit efter tidigare strålning (radiation recall dermatit), Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	ingen känd frekvens	infertilitet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	vanliga	extravasering****, flebit
	sällsynta	feber
<p>*Fatal myelosuppression har rapporterats **Anafylaktisk reaktion kan vara fatal ***Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner. ****Komplikationer rapporterade för extravasering efter att läkemedlet godkänts för försäljning innefattande lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärta, cellulit och nekros, inklusive hudnekros.</p>		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna med en medelvärdesprocentsats utifrån studier där ETOPOPHOS och associerade namn använts ensamt som behandling.

Hematologisk toxicitet

Myelosuppression (se avsnitt 4.4) med fatal utgång har rapporterats efter administrering av etoposide. Myelosuppression är oftast en dosbegränsande biverkning. Benmärgen har oftast återhämtat sig fullständigt efter 20 dagar och ingen kumulativ toxicitet har rapporterats. De lägsta värdena med granulocyter och trombocyter tenderar att uppträda omkring 10 till 14 dagar efter administreringen av etoposide beroende på administreringsväg och behandlingsschema. Lägsta värden har en tendens att uppträda tidigare vid intravenös administration jämfört med vid peroral administrering. Leukopeni och svår leukopeni (mindre än 1 000 celler/mm³) observerades hos 91 % respektive 17 %, för etoposide. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm³) observerades hos 23 % respektive 9 % för etoposide. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposide. Blödning har rapporterats.

Gastrointestinal toxicitet

Illamående och kräkningar är de huvudsakliga gastrointestinala toxiciteterna med etoposide. Illamående och kräkningar kan i regel lindras med antiemetika.

Alopeci

Reversibel alopeci, ibland utvecklat till fullständig skallighet, har observerats hos upp till 44 % av patienterna som behandlades med etoposide.

Hypotension

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

Hypertoni

I kliniska prövningar med etoposide har episoder med hypertoni rapporterats. Om kliniskt signifikant hypertoni uppträder hos patienter som får etoposide ska lämplig stödjande behandling initieras.

Överkänslighet

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats inträffa under eller omedelbart efter intravenös administrering av etoposide. Det är osäkert vilken roll som koncentration eller infusionshastighet spelar för utveckling av anafylaktiska reaktioner. Blodtrycket normaliserar sig vanligen inom några få timmar efter att infusionen avbrutits. Anafylaktiska reaktioner kan inträffa i samband med den första dosen av etoposide.

Anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4) i form av frossa, takykardi, bronkospasm, dyspné, diafores, feber, pruritus, hypertoni eller hypotoni, synkopé, illamående, och kräkningar har rapporterats för 3 % (7 av 245 patienter som behandlades med ETOPOPHOS och associerade namn i 7 kliniska studier) av patienterna som behandlades med ETOPOPHOS och förknippade namn. Ansiktsrodnad rapporterades för 2 % av patienterna och hudutslag hos 3 %. Dessa reaktioner har vanligtvis svarat snabbt på avbruten infusion och administrering av pressor-medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymökande medel beroende på vad som är lämpligt.

Akuta fatala reaktioner förknippade med bronkospasm har också rapporterats med etoposide. Apné med spontan återhämtning av andning efter avbruten infusion har också rapporterats.

Metaboliska komplikationer

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

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter och vuxna förväntas vara densamma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Totaldoser på 2,4 g/m² till 3,5 g/m² givna intravenöst under loppet av tre dagar resulterade i svår mukositet och myelotoxicitet. Metabolisk acidosis och fall av allvarlig levertoxicitet har rapporterats hos patienter som erhållit högre intravenösa doser av etoposid än de som rekommenderats. Liknande toxiciteter kan förväntas för peroral läkemedelsform. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen ska därför vara symtomatisk och stödjande och patienterna bör övervakas noga. Etoposid och dess metaboliter kan inte dialyseras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, plantalkaloider och andra naturprodukter, podofyllotoxinderivater, ATC-kod: L01CB01

Verkningsmekanism

Etoposide metaboliseras *in vivo* till den aktiva substansen etoposid genom en defosforyleringsprocess. Verkningsmekanismen med etoposide anses vara densamma som för etoposid.

Huvudeffekten av etoposid verkar vara på sen S- och tidig G₂-del av cellcykeln i mammaliska celler. Två dosberoende responser ses: Vid höga koncentrationer (10 mikrog/ml eller mer) lyseras celler som går in i mitosen; vid låga koncentrationer (0,3 till 10 mikrob/ml), hämmas celler från att gå in i profas. Uppbyggnad av mikrotubuli påverkas inte. Den dominerande makromolekylära effekten av etoposid verkar vara brytning av dubbelsträngen genom en interaktion med DNA-topoisomeras II eller genom bildande av fria radikaler. Etoposid har visat sig orsaka stopp av metafasen av fibroblaster hos kycklingar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter antingen intravenös infusion eller administrering av perorala kapslar, visar värden på C_{max} och AUC markant variabilitet hos en och samma person samt mellan individer.

Distribution

Medeldistributionsvolymerna vid jämviktskoncentration (steady-state) är inom intervallet 18 till 29 liter. Etoposid visar låg övergång till CSV. Etoposid är höggradigt bundet (97 %) till mänskliga plasmaproteiner *in vitro*.

Bindningsförhållandet för etoposid står i direkt relation till serumalbumin hos cancerpatienter och friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4). Obundna fraktioner av etoposid står signifikant i relation till bilirubin hos cancerpatienter.

Biotransformation

Hydroxisyrametaboliten [4' dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden-β-D-glukopyranosid)], bildat av öppningen i laktoringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i mänsklig plasma, antagningsvis som en transisomer. Glukuronid och/eller sulfatkonjugat av etoposid utsöndras också i mänsklig urin. Dessutom förekommer O-demetylering av dimetoxifenolringen via CYP450 3A4-isoenzymets väg för att producera motsvarande katalol.

Eliminering

Vid intravenös administrering, beskrivs dispositionen av etoposid bäst som en bifasisk process med en distribueringshalveringstid på ungefär 1,5 timmar och terminal eliminationshalveringstid varierande mellan 4 till 11 timmar. Totala kroppsclearancevärden varierar mellan 33 till 48 ml/min eller 16 till 36 ml/min/m² och, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, är dosberoende inom intervallet 100 till 600 mg/m². Efter intravenös administrering av ¹⁴C-etoposid (100 to 124 mg/m²), var medelåterhämtningen av radioaktivitet i urin 56 % (45 % av dosen utsöndrades som etoposid) och medelåterhämtningen av radioaktivitet i avföring var 44 % av den administrerade dosen vid 120 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Total kroppsclearance och slutlig elimineringshalveringstid är oberoende av dos inom intervallet 100 till 600 mg/m². Inom samma dosintervall ökar områden under plasmakoncentration gentemot tidskurvor (AUC) och maximal plasmakoncentrationsvärden (C_{max}) linjärt med dos.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med försämrad njurfunktion som får etoposid har uppvisat minskad total kroppsclearance, ökat AUC och en högre jämviktskoncentrationsvolym (steady-state volume) av distribution (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos vuxna cancerpatienter med nedsatt leverfunktion minskas inte total kroppsclearance av etoposid.

Äldre population

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

Pediatrik population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid på 24 timmar. Medelvärdet på njurclearance av etoposid är 7 till 10 ml/min/m² eller ungefär 35 % av total kroppsclearance över ett dosintervall på 80 till 600 mg/m². Etoposid är därför renat genom både njur- och icke-njurprocesser, d.v.s. metabolism och biliär utsöndring. Effekten av njursjukdom på etoposidclearance i plasma är inte känd hos barn. Hos barn är förhöjda ALAT-nivåer (SGPT) förknippade med minskad total kroppsclearance. Tidigare användning av cisplatin kan också leda till en minskning av total kroppsclearance av etoposid hos barn.

Ett inverterat förhållande mellan plasmaalbuminnivåer och njurclearance av etoposid observeras hos barn.

Kön

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

Läkemedelsinteraktioner

I en studie av effekterna av andra läkemedel på bindning in vitro av ¹⁴C-etoposid till mänskliga serumproteiner, var det endast fenylbutason, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra som rubbade proteinbundet etoposid vid koncentrationer som i allmänhet uppnåddes in vivo (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Anemi, leukopeni och trombocytopeni observerades hos råttor och möss, emedan hundar hade en lätt reversibel försämring av lever- och njurfunktioner. Dosmultipeln (baserad på mg/m²-doser) för dessa fynd vid nivån för icke observerad biverkning i prekliniska studier var ≥ ungefär 0,05 gånger jämfört med högsta kliniska dos. Historiskt sett har prekliniska arter varit mer känsliga jämfört med människor mot cytotoxiska ämnen. Testikelatrofi, uppbörd spermieproduktion och tillväxthämning rapporterades hos råttor och möss.

Mutagenicitet

Etoposid är mutagent i mammaliska celler.

Reproduktionstoxicitet

I djurstudier förknippades etoposid med dosrelaterad embryotoxicitet och teratogenicitet.

Carcinogent potential

På grund av dess verkningsmekanism ska etoposide betraktas som en möjlig carcinogen för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Dextran 40

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Gällande föreskrifter för korrekt hantering och avfallshantering av cytostatika bör följas.

Försiktighet måste iakttagas vid all hantering av cytostatika. Vidtag alltid åtgärder för att förhindra exponering. Precis som med andra potentiellt toxiska substanser så ska försiktighet vidtas vid hantering och beredning av lösningar med ETOPOPHOS och förknippade namn. Hudreaktioner förknippade med oavsiktlig exponering för ETOPOPHOS och associerade namn kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas. Om etoposide skulle i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten och skölj slemhinnan med vatten.

Lösningar med ETOPOPHOS och associerade namn måste beredas under aseptiska förhållanden.

Beredning av ETOPOPHOS och associerade namn 100 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Innan användning måste innehållet i varje injektionsflaska rekonstitueras med 5 ml eller 10 ml av:

- vatten för injektionsvätskor eller,
- glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller,
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Detta ger en rekonstituerad grundlösning innehållande 20 mg/ml eller 10 mg/ml etoposid.

Efter rekonstituering kan lösningen administreras utan vidare spädning eller så kan den spädas ytterligare med glukoslösning 50 mg/ml (5 %), eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), för att uppnå koncentrationer så låga som etoposid 0,1 mg/ml.

Produkter som administreras patenteralt måste inspekteras visuellt för att kontrollera förekomst av eventuella partiklar eller missfärgning innan administrering. Om missfärgning eller partiklar observeras måste den rekonstituerade lösningen kasseras.

ETOPOPHOS och associerade namn är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg är avsett att hanteras av läkemedelsutbildad personal på centrala sjukhusenheter för beredning av cytostatika. Alla beredningssteg måste utföras under Laminar Air Flow-förhållanden. Lösningar ska beredas under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskans membran ska bara penetreras en gång och ett sterilt infusionsaggregat eller annat hjälpmedel ska användas för uppdragning av lösningen. Om spikar används ska de utrustas med partikelfilter eller ska andra åtgärder vidtas (*t.ex.* infusionsaggregat med filter) för att försäkra om att lösningen som administreras är fri från partiklar.

Innehållet i varje injektionsflaska med ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg måste spädas i 100 ml med:

- vatten för injektionsvätskor eller,
- glukos 50 mg/ml (5 %), lösning eller,
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), lösning.

Detta ger en rekonstituerad grundlösning innehållande 10 mg/ml etoposid.

Den rekonstituerade grundlösningen kan administreras utan vidare spädning eller spädas ytterligare med glukos 50 mg/ml (5 %), lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), lösning för en slutlig koncentration med etoposid 0,1 mg/ml.

Grundlösningen ska dras upp under aseptiska förhållanden i enlighet med läkares ordination och överförs till infusionsflaskor och/eller sprutor för de individuella patienterna. Exakt mätning måste tillses vid uppdragning. Grundlösningen ska användas så snart som möjligt (se avsnitt 6.3).

Produkter som administreras patenteralt måste inspekteras visuellt för att kontrollera förekomst av eventuella partiklar eller missfärgning innan administrering. Om missfärgning eller partiklar observeras måste den rekonstituerade lösningen kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga 1 - [Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tfn}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD månad ÅÅÅÅ}>

[Kompletteras nationellt]

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

MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

TEXT PÅ KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ETOPOPHOS och associerade namn 100 mg pulver till infusionsvätska, lösning
ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – [Kompletteras nationellt]

Etoposid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller etoposid 100 mg (som fosfat)
Varje injektionsflaska innehåller etoposid 1 000 mg (som fosfat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat
Dextran 40

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I – [Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tfn}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batchnr.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett injektionsflaska (100 mg)

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ETOPOPHOS och associerade namn 100 mg pulver till infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – [Kompletteras nationellt]

Etoposid

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Intravenös användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch nr.

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

[Kompletteras nationellt]

6. ÖVRIGT

Endast för engångsbruk.
Cytostatikum.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett injektionsflaska (1 000 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – [Kompletteras nationellt]

Etoposid (som fosfat)

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Intravenös användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch nr.

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

[Kompletteras nationellt]

6. ÖVRIGT

Cytostatikum.

BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

ETOPOPHOS och associerade namn (se Bilaga I) 100 mg pulver till infusionsvätska, lösning
ETOPOPHOS och associerade namn (se Bilaga I) 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Etoposide

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ETOPOPHOS och associerade namn är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ETOPOPHOS och förknippade namn
3. Hur du använder ETOPOPHOS och förknippade namn
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ETOPOPHOS och associerade namn ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ETOPOPHOS och associerade namn är och vad det används för

Namn et på detta läkemedel är ETOPOPHOS och förknippade namn. Varje injektionsflaska innehåller den aktiva substansen etoposide motsvarande 100 mg eller 1 000 mg etoposid.

Etoposid tillhör en grupp av läkemedel som kallas cytostatika och som används för behandling av cancer.

ETOPOPHOS och associerade namn används vid behandling av vissa typer av cancer hos vuxna:

- testikelcancer
- småcellig lungcancer
- cancer i blodet (akut myeloisk leukemi)
- tumörer i lymfsystemet (Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom)
- cancer i könsorganen (gestationell trofoblastneoplasi och äggstockscancer)

ETOPOPHOS och associerade namn används vid behandling av vissa typer av cancer hos barn:

- cancer i blodet (akut myeloisk leukemi)
- tumörer i lymfsystemet (Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom)

Den exakta orsaken till att du föreskrivits ETOPOPHOS och associerade namn diskuteras bäst med din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du använder ETOPOPHOS och förknippade namn

Ta inte ETOPOPHOS och förknippade namn

- Om du är allergisk mot etoposid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du nyligen vaccinerats med ett levande vaccin, inklusive vaccin mot gula febern.
- Om du ammar eller planerar att amma

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker på om det gäller för dig rådgör med din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du får ETOPOPHOS och förknippade namn

- om du har några **infektioner**.
- om du har fått **strålbehandling eller cytostatika** nyligen.
- om du har låga värden av ett protein som kallas **albumin** i ditt blod.
- om du har lever- eller njurbesvär.

Effektiv behandling mot cancer kan snabbt förstöra cancerceller i stor omfattning. I mycket sällsynta fall kan detta orsaka att skadliga mängder av ämnen från dessa cancerceller släpps ut i blodet. Om detta inträffar kan det orsaka problem med lever, njurar, hjärta eller blod och leda till dödsfall om det inte behandlas.

För att förhindra detta så behöver din läkare ta regelbundna blodprover för att övervaka nivån av dessa ämnen under behandling med detta läkemedel.

Detta läkemedel kan orsaka en minskning av vissa blodkroppar vilket kan leda till att du får infektioner eller så kan det innebära att ditt blod inte koagulerar så bra om du skulle skära dig. Blodprover kommer att tas i början av din behandling och innan varje dos du får för att kontrollera att detta inte inträffar.

Om du har en försämrad lever- eller njurfunktion så kan din läkare även vilja ta regelbundna blodprover för att övervaka din lever- och njurfunktion.

Andra läkemedel och ETOPOPHOS och förknippade namn

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta är särskilt viktigt

- om du tar ciklosporin (ett läkemedel som används för minska immunsystemets aktivitet).
- om du behandlas med cisplatin (ett läkemedel som används för att behandla cancer).
- om du tar fenytoin eller andra läkemedel som används för att behandla epilepsi.
- om du tar warfarin (ett läkemedel som förhindrar att blodproppar bildas).
- om du nyligen vaccinerats med några levande vacciner.
- om du tar fenybutason, natriumsalicylat eller acetylsalicylsyra.
- om du tar några antracykliner (en grupp av läkemedel som används för att behandla cancer).
- om du tar några läkemedel som har liknande verkningsmekanism som ETOPOPHOS och förknippade namn.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

ETOPOPHOS och associerade namn får inte användas under graviditet om inte din läkare anser att det är absolut nödvändigt.

Du får inte amma under tiden som du behandlas med ETOPOPHOS och förknippade namn.

Både manliga patienter och kvinnliga patienter som kan bli gravida måste använda ett effektivt preventivmedel (t.ex. en barriärmetod eller kondom) under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling med ETOPOPHOS och förknippade namn.

Män som behandlas med ETOPOPHOS och associerade namn avråds från att göra en kvinna gravid under behandlingen och under upp till 6 månader efter behandlingen. Män rekommenderas även att skaffa information om möjligheten att konservera sperma före behandlingen.

Både manliga och kvinnliga patienter som överväger att skaffa barn efter behandling med ETOPOPHOS och associerade namn ska diskutera detta med läkare eller sjuksköterska.

Körförmåga och användning av maskiner

Påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats. Om du känner dig trött, mår illa, känner dig yr eller svimfärdig så ska du inte köra eller använda maskiner tills du har diskuterat detta med din läkare.

ETOPOPHOS och associerade namn innehåller

[Kompletteras nationellt]

3. Hur du använder ETOPOPHOS och förknippade namn

ETOPOPHOS och associerade namn kommer att ges till dig av en läkare eller en sjuksköterska. Det kommer att ges som en långsam infusion i en ven. Detta kan ta mellan 30 till 60 minuter.

Dosen som du får kommer att vara anpassad till dig och räknas ut av din läkare. Den vanliga dosen, baserad på etoposid, är 50 till 100 mg/m² kroppsytta, dagligen under 5 dagar i rad eller 100-120 mg/m² kroppsytta på dag 1, 3 och 5. Denna behandlingskur kan sedan upprepas beroende på resultaten från blodproverna, men detta kommer inte att ske förrän efter minst 21 dagar efter den första behandlingskuren.

För barn som behandlas för cancer i blod eller lymfsystem så används dosen 75 till 150 mg/m² kroppsytta dagligen i 2 till 5 dagar.

Läkaren kan ibland förskriva en annan dos, i synnerhet om du får, eller har fått, annan behandling för din cancer eller om du har njurbesvär.

Om du ges mer ETOPOPHOS och associerade namn än vad du borde

Eftersom ETOPOPHOS och associerade namn ges till dig av en läkare eller sjuksköterska så är en överdos osannolik. Om detta ändå skulle inträffa så kommer din läkare att behandla alla efterföljande symtom.

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel används, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta omedelbart för läkare eller sjuksköterska om du får något av följande symtom: svullen tunga eller svalg, andningssvårigheter, snabb hjärtrytm, hudrodnad eller hudutslag. Dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion.

Allvarlig **lever-, njur-, eller hjärtskada** från ett tillstånd som kallas tumörlyssyndrom, som orsakas av att skadliga mängder av ämnen från cancercellerna tar sig in i blodbanan, har ibland setts när ETOPOPHOS och associerade namn tas med andra läkemedel för behandling av cancer.

Möjliga biverkningar som kan upplevas med ETOPOPHOS och associerade namn är;

Mycket vanliga biverkningar (påverkar fler än 1 av 10 användare)

- blodpåverkan (det är därför som du kommer att få ta blodprover mellan behandlingsskurerna)
- tillfälligt håravfall
- illamående och kräkningar
- buksmärta
- aptitlöshet
- förändring av hudfärg (pigmentering)
- förstoppning
- kraftlöshet (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- leverskada (hepatotoxicitet)
- förhöjda leverenzymmer
- gulsot (förhöjt bilirubin)

Vanliga biverkningar (påverkar upp till 1 av 10 användare)

- akut leukemi
- oregelbunden hjärtrytm (arytmi) eller en hjärtattack (hjärtinfarkt)
- yrsel
- diarré
- svåra allergiska reaktioner
- högt blodtryck
- lågt blodtryck
- ömma läppar, sår i munnen eller svalget
- hudproblem som exempelvis klåda eller utslag
- reaktioner på injektionsstället
- inflammation i en ven
- infektion

Mindre vanliga biverkningar (påverkar upp till 1 av 100 användare)

- pinnningar eller känselbortfall i händer och fötter
- blödning

Sällsynta biverkningar (påverkar upp till 1 av 1 000 användare)

- sura uppstötningar
- rodnad
- svårighet att svälja
- förändring av hur saker smakar
- svåra allergiska reaktioner
- krampanfall
- feber
- sömnhet eller trötthet
- andningsproblem
- tillfällig blindhet
- allvarliga reaktioner i hud och/eller slemhinnor som kan omfatta smärtsamma blåsor och feber, även utbredd hudavlossning (Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys)
- ett utslag som påminner om solbränna och som kan förekomma på hud där du tidigare fått strålbehandling ("radiation recall" dermatit), detta kan vara allvarligt

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- tumörlyssyndrom (komplikationer av att ämnen som släpps ut från cancercellerna tar sig in i blodbanan)
- svullnad i ansikte och tunga
- infertilitet
- andningssvårigheter

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ETOPOPHOS och associerade namn ska förvaras

[Kompletteras nationellt]

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”Utg. dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad ETOPOPHOS och associerade namn innehåller

- Den aktiva substansen är etoposide. Varje injektionsflaska innehåller etoposide som motsvarar 100 mg eller 1 000 mg etoposid.
- De övriga innehållsämnen är natriumcitrat och Dextran 40.

[Kompletteras nationellt]

ETOPOPHOS och associerade namn utseende och förpackningsstorlekar

ETOPOPHOS och associerade namn är en vit till benvit pulver. Det levereras i en injektionsflaska av glas med en butylgummipropp och försegling med aluminiumkapsyl.

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Se bilaga I - [Kompletteras nationellt]

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

[Kompletteras nationellt]

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning av intravenös lösning

Gällande föreskrifter för korrekt hantering och avfallshantering av cytostatika bör följas.

Lösningar med ETOPOPHOS och associerade namn måste beredas under aseptiska förhållanden.

Innan användning måste innehållet i varje injektionsflaska rekonstitueras med 5 ml eller 10 ml av:

- vatten för injektionsvätskor eller,
- glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller,
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Detta ger en rekonstituerad grundlösning innehållande 20 mg/ml eller 10 mg/ml etoposid.

Efter rekonstituering kan lösningen administreras utan vidare spädning eller så kan den spädas ytterligare med glukoslösning 50 mg/ml (5 %), eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), för att uppnå koncentrationer så låga som etoposid 0,1 mg/ml.

Använd endast klara lösningar. Grumliga eller missfärgade lösningar måste kasseras.

ETOPOPHOS och associerade namn är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg är avsett att hanteras av läkemedelsutbildad personal på centrala sjukhusenheter för beredning av cytostatika. Alla beredningssteg måste utföras under Laminar Air Flow-förhållanden. Lösningar ska beredas under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskans membran ska bara penetreras en gång och ett sterilt infusionsaggregat eller annat hjälpmedel ska användas för uppdragning av lösningen. Om spikar används ska de utrustas med partikelfilter eller ska andra åtgärder vidtas (*t.ex.* infusionsaggregat med filter) för att försäkra om att lösningen som administreras är fri från partiklar.

Innehållet i varje injektionsflaska med ETOPOPHOS och associerade namn 1 000 mg måste spädas i 100 ml med:

- vatten för injektionsvätskor eller,
- glukos 50 mg/ml (5 %), lösning eller
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), lösning.

Detta ger en rekonstituerad grundlösning innehållande 10 mg/ml etoposid.

Den rekonstituerade grundlösningen kan administreras utan vidare spädning eller spädas ytterligare med glukos 50 mg/ml (5 %), lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), lösning för en slutlig koncentration med etoposid 0,1 mg/ml.

Grundlösningen ska dras upp under aseptiska förhållanden i enlighet med läkares ordination och överförs till infusionsflaskor och/eller sprutor för de individuella patienterna. Exakt mätning måste tillses vid uppdragning. Grundlösningen ska användas så snart som möjligt.

ETOPOPHOS och associerade namn får inte fysiskt blandas med något annat läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administrering och dosering

ETOPOPHOS och förknippade läkemedel administreras som långsam intravenös infusion. (vanligen under period på 30 till 60 minuter), eftersom hypotension har rapporterats som en möjlig biverkning av snabb intravenös injektion.. ETOPOPHOS och associerade namn SKA INTE GES SOM SNABB INTRAVENÖS INJEKTION.

Den rekommenderade dosen av ETOPOPHOS och associerade namn är 50 till 100 mg/m²/dag (motsvarande etoposid) på dag 1 till 5 eller 100 till 120 mg/m² på dag 1, 3 och 5 var tredje till var fjärde vecka i kombination med andra läkemedel som är indicerade för den sjukdom som ska behandlas. Dosering ska justeras utifrån den myelosuppressiva effekten av andra läkemedel i kombinationen eller utifrån effekterna från tidigare strål- eller cytostatikabehandling som kan ha påverkat benmärgsreserven.

Försiktighetsåtgärder vid administrering: Precis som med andra potentiellt toxiska substanser så ska försiktighet vidtas vid hantering och beredning av lösningen med ETOPOPHOS och associerade namn. Hudreaktioner förknippade med oavsiktlig exponering för ETOPOPHOS och associerade namn kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas. Om lösning med ETOPOPHOS och associerade namn kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska huden omedelbart och noga rengöras med tvål och vatten och slemhinnan sköljas med vatten.

Försiktighet ska vidtas för att undvika extravasering.

Äldre patienter

Inga doseringsjusteringar är nödvändiga för äldre patienter (ålder > 65 år), annat än på grund av njurfunktion.

Pediatrik användning

ETOPOPHOS och associerade namn hos pediatrika patienter har använts inom intervallet 75 till 150 mg/m²/dag (motsvarande etoposid) under 2 till 5 dagar i kombination med andra anti-neoplastiska medel. Behandlingsregim ska väljas utifrån lokala behandlingsriktlinjer.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion ska följande modifiering av initialdosen övervägas, baserat på uppmätt kreatininclearance.

<u>Uppmätt kreatininclearance</u>	<u>Dos av etoposide</u>
>50 ml/min	100 % av dosen
15-50 ml/min	75 % av dosen

Efterföljande dosering ska baseras på patientens tolerans och klinisk effekt. Hos patienter med kreatininclearance på mindre än 15 ml/min och som får dialys bör ytterligare dosreducering övervägas.