FASS

Etoposide Accord

MRx EF

Accord Healthcare AB

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml
(klar, färglös till ljust gul lösning som i praktiken är fri från partiklar)

Cytostatika, podofyllotoxinderivat

Aktiv substans:
Etoposid

ATC-kod:
L01CB01

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-02-01.

Indikationer

Testikelcancer
Etoposide Accord är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av första linjens, recidiverande eller refraktär testikelcancer hos vuxna.

Småcellig lungcancer
Etoposide Accord är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av småcellig lungcancer hos vuxna.

Hodgkins lymfom
Etoposide Accord är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av Hodgkins lymfom hos vuxna och pediatriska patienter.

Non-Hodgkins lymfom
Etoposide Accord är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av non-Hodgkins lymfom hos vuxna och pediatriska patienter.

Akut myeloisk leukemi
Etoposide Accord är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av akut myeloisk leukemi hos vuxna och pediatriska patienter.

Gestationell trofoblastneoplasi
Etoposide Accord är indicerat som första linjens behandling och andra linjens behandling i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av högrisk gestationell trofoblastneoplasi hos vuxna.

Ovarialcancer
Etoposide Accord är indicerat i kombination med andra godkända kemoterapeutiska medel för behandling av icke-epitelial ovarialcancer hos vuxna.

Etoposide Accord är indicerat för behandling av platinumresistent/refraktär epitelial ovarialcancer hos vuxna.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Samtidig behandling med gula febern-vaccin eller andra levande vacciner hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt Interaktioner).
- Amning (se avsnitt Amning).

Dosering

Etoposide Accord ska endast administreras och monitoreras under överinseende av en kvalificerad läkare som har erfarenhet av att använda anti-neoplastiska läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vuxen population

Den rekommenderade dosen av Etoposide Accord för vuxna patienter är 50 till 100 mg/m^2 kroppsyta/dag på dag 1 till 5 eller 100 till 120 mg/m^2 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 Varningar och försiktighet) som kan ha påverkat benmärgsreserven. Doserna efter den initiala dosen ska justeras om neutrofilantalet är lägre än 500 celler/mm^3 under mer än 5 dagar. Dessutom ska dosen justeras i händelse av förekomst av feber, infektioner eller ett trombocytvärde lägre än 25 000 celler/mm^3 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 etoposid. Hudreaktioner förknippade med oavsiktlig exponering för etoposid kan förekomma. Användning av handskar rekommenderas. Om lösning med Etoposide Accord kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska huden omedelbart och noga rengöras med tvål och vatten och slemhinnan sköljas med vatten (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring).

Pediatrisk population

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Varningar och försiktighet som ska beaktas innan behandlingscykeln startar finns i avsnitt Varningar och försiktighet.

Hodgkins lymfom; non-Hodgkins lymfom; akut myeloisk leukemi

Etoposide Accord hos pediatriska patienter har använts inom intervallet 75 till 150 mg/m^2 kroppsyta/dag 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 etoposid hos barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakokinetik, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Uppmätt kreatininclearance	Dos av etoposid
> 50 ml/min	100 % av dosen
15–50 ml/min	75 % av dosen

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

Administreringssätt

Etoposid administreras som långsam intravenös infusion (vanligtvis under en period på 30 till 60 minuter) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Etoposid 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 etoposid 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 etoposid
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 toposid. Fatal myelosuppression har rapporterats efter administrering av etoposid. Patienter som behandlas med etoposid måste övervakas noga och regelbundet för myelosuppression, både under och efter behandlingen. Följande hematologiska parametrar ska mätas vid behandlingsstart och inför varje efterföljande dos med etoposid: 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. Etoposid ska inte administreras om neutrofilvärdet är lägre än 1 500 celler/mm^3 eller om trombocytvärdet är lägre än 100 000 celler/mm^3, såvida detta inte är orsakat av en malign sjukdom. Efterföljande doser till initialdosen ska justeras om neutrofilantalet understiger 500 celler/mm^3 under mer än 5 dagar eller är förknippat med feber eller infektion, om trombocytantalet är lägre än 25 000 celler/mm^3, om någon annan grad 3- eller 4-toxicitet utvecklas eller om njurclearance är lägre än 50 ml/min. Allvarlig myelosuppression som orsakar infektion eller blödning kan inträffa. Bakteriella infektioner ska hållas under kontroll innan behandling med etoposid.

Sekundär leukemi
Förekomst av akut leukemi, som kan uppstå med eller utan närvaro av myelodysplastiskt syndrom, har beskrivits hos patienter som behandlades med etoposidinnehållande kemoterapeutiska regimer.

Varken den kumulativa risken eller de predisponerande faktorerna relaterade till utvecklingen av sekundär leukemi är kända. Betydelsen av både administreringsscheman och kumulativa doser av etoposid har föreslagits, men har inte klart kunnat fastställas.

En kromosomavvikelse på 11q23 har observerats vid vissa fall av sekundär leukemi hos patienter som har fått epipodofyllotoxiner. Denna avvikelse har också setts hos patienter som har utvecklat sekundär leukemi efter behandling med cytostatikaregimer som inte innehåller epipodofyllotoxiner och vid de novo-leukemi. En annan egenskap, som har satts i samband med sekundär leukemi hos patienter som har behandlats med epipodofyllotoxiner, 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 etoposid. Den yttrar sig som frossa, feber, takykardi, bronkospasm, dyspné och hypotoni och kan vara fatal. Behandlingen är symtomatisk. Etoposidbehandlingen ska avslutas omedelbart, efterföljt av administrering av blodtryckshöjande medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymexpanderande medel enligt läkarens bedömning.

Hypotension
Etoposid ska endast ges som långsam intravenös infusion (vanligtvis under en period på 30 till 60 minuter) eftersom hypotension har rapporterats som en möjlig biverkning vid snabb intravenös injektion.

Reaktioner på injektionsstället
Reaktioner på injektionsstället kan uppstå under administrering av etoposid. På grund av risken för extravasering så rekommenderas noggrann övervakning av infusionsstället för eventuell 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 måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance = 15 till 50 ml/min) och för patienter med svårt nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys (kreatininclearance < 15 ml/min) ska etoposid administreras i minskad dos (se avsnitt Dosering). Hematologiska parametrar ska mätas och dosjusteringar i efterföljande cykler övervägas baserat på hematologisk toxicitet och klinisk effekt för patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Akut njursvikt

Framför allt hos barn har reversibel akut njursvikt rapporterats när högdos (2220 mg/m2 eller 60 mg/kg) Etopofos och helkroppsbestrålning har använts inför hematopoetisk stamcellstransplantation. Njurfunktion ska utvärderas före och efter administrering av Etopofos tills njurfunktionen är helt återställd.

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 Fertilitet).

Hjälpämnen som läkaren ska vara medveten om:

Etanol
Etoposide Accord innehåller 30,5 % alkohol (etanol) vilket motsvarar 240,64 mg etanol per ml koncentrat, dvs. upp till 1,2 g etanol per 5 ml injektionsflaska motsvarande 30 ml öl eller 12,55 ml vin och upp till 3 g etanol per 12,5 ml injektionsflaska motsvarande 75 ml öl eller 31,4 ml vin.
Det finns en hälsorisk för patienter med leversjukdom, patienter med organiska hjärnsjukdomar, gravida kvinnor, ammande kvinnor, och barn bland andra. Läkemedlets verkan kan minskas eller ökas.

Bensylalkohol
Etoposide Accord innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylakohol har kopplats till risk för allvarliga biverkningar inklusive andningsproblem (kallas ”gasping syndrome”) hos små barn.
Det ska inte ges till nyfödda (upp till 4 veckor gamla).
Det ska inte användas längre än en vecka hos små barn (under 3 år).
Försiktighet bör iakttas hos gravida eller ammande patienter eller om patienten har en lever- eller njursjukdom. Detta beror på att stora mängder bensylalkohol kan ansamlas i kroppen och orsaka biverkning ar (kallas ”metabol acidos”).

Polysorbat 80

Etoposide Accord innehåller polysorbat 80. Hos för tidigt födda barn har ett livshotande syndrom med leverkolestas och njursvikt, försämrad lungkapacitet, trombocytopeni och ascites förknippats med en vitamin-E injektionsberedning innehållande polysorbat 80.

Interaktioner

Effekter av andra läkemedel på etoposids farmakokinetik
Högdosbehandling med ciklosporin, som ger plasmakoncentrationer över 2000 ng/ml, administrerad tillsammans med peroralt etoposid har givit upphov till en 80 % ökning av exponeringen (AUC) och en 38 % minskning av clearance av etoposid, jämfört med etoposid givet som enda läkemedel.

Samtidig cisplatinbehandling är förknippad med minskat clearance av etoposid.

Samtidig behandling med fenytoin är förknippad med ökat clearance och minskad effekt av etoposid. Även andra enzyminducerande antiepileptika kan förknippas med ökat clearance och minskad effekt av Etoposide Accord.

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

Effekter av etoposid på andra läkemedels farmakokinetik
Samtidig behandling med antiepileptika och Etoposide Accord 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 Kontraindikationer).

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

Korsresistens mellan antracykliner och etoposid har rapporterats i prekliniska studier.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

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 Prekliniska uppgifter). 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 Varningar och försiktighet). Genetisk rådgivning rekommenderas om patienten önskar få barn efter avslutad behandling.

Graviditet
Det finns inga eller begränsade mängder data från användning av etoposid för gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). I allmänhet kan etoposid orsaka

fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. Etoposide Accord ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med etoposid. Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika att 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 etoposid på ammande spädbarn. Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandlingen med Etoposide Accord ska avbrytas baserat på nyttan med amning för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan (se avsnitt Kontraindikationer).

Bensylalkohol utsöndras sannolikt i bröstmjölk och kan absorberas via spädbarnets mun.

Fertilitet

Eftersom etoposid kan försämra manlig fertilitet, kan konservering av spermier övervägas med avseende på senare faderskap.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över sammanfattning av biverkningar

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med etoposid samt efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Dessa biverkningar listas efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande kategorier:
mycket vanliga (≥ 1/10), *vanliga* (≥ 1/100, < 1/10), *mindre vanliga* (≥ 1/1000, < 1/100), *sällsynta* (≥ 1/10 000, < 1/1000), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-terminologi)
Infektioner och infestationer	vanliga	infektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	vanliga	akut leukemi
Blodet och lymfsystemet	mycket vanliga	

		anemi, leukopeni, myelosuppression*, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	vanliga	anafylaktiska reaktioner**
	ingen känd frekvens	angioödem, bronkospasm
Metabolism och nutrition	ingen känd frekvens	tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	yrsel
	mindre vanliga	perifer neuropati
	sällsynta	övergående kortikal blindhet, neurotoxicititet (t.ex. somnolens, utmattning), optikusneurit, krampanfall***
Hjärtat	vanliga	arytmier, hjärtinfarkt
Blodkärl	vanliga	hypertoni, övergående systolisk hypotoni efter snabb intravenös administrering
	mindre vanliga	blödning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	sällsynta	interstitiell pneumoni, lungfibros
	ingen känd frekvens	bronkospasm
Magtarmkanalen	mycket vanliga	buksmärta, anorexi, förstoppning, illamående och kräkningar
	vanliga	diarré, mukosit (innefattande stomatit och esofagit)
	sällsynta	smakförändringar, dysfagi
Lever och gallvägar	mycket vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin, hepatotoxicitet
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	alopeci, pigmentering
	vanliga	klåda, utslag, urtikaria
	sällsynta	dermatit efter tidigare strålning (radiation recall dermatit), Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	ingen känd frekvens	akut njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	ingen känd frekvens	infertilitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga	asteni, sjukdomskänsla
	vanliga	extravasering****, flebit
	sällsynta	feber

*Fatal myelosuppression har rapporterats
**Anafylaktisk reaktion kan vara fatal

***Krampanfall är ibland förknippade med allergiska reaktioner.
****Komplikationer rapporterade för extravasering efter att läkemedlet godkänts för försäljning innefattande lokal mjukvävnadstoxicitet, svullnad, smärta, cellulit och nekros, inklusive hudnekros.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I avsnitten nedan är förekomsten av biverkningar angivna i genomsnittlig frekvens utifrån studier där etoposid använts som monoterapi.

Hematologisk toxicitet
Myelosuppression (se avsnitt Varningar och försiktighet) med fatal utgång har rapporterats efter administrering av etoposid. Myelosuppression är oftast en dosbegränsande biverkning. Benmärgen har oftast återhämtat sig fullständigt efter 20 dagar och ingen kumulativ toxicitet har rapporterats.

De lägsta värdena för granulocyter och trombocyter tenderar att uppträda omkring 10-14 dagar efter administreringen av etoposid beroende på administreringsväg och behandlingsschema. De lägsta värdena tenderar att uppträda tidigare vid intravenös administration jämfört med vid peroral administrering.

Leukopeni och svår leukopeni (mindre än 1000 celler/mm^3) observerades hos 91 % respektive 17 %, för etoposid. Trombocytopeni och svår trombocytopeni (mindre än 50 000 trombocyter/mm^3) observerades hos 23 % respektive 9 % för etoposid. Rapporter om feber och infektion var också mycket vanliga hos patienter med neutropeni och som behandlades med etoposid. Blödning har rapporterats.

Gastrointestinal toxicitet
Illamående och kräkningar är de vanligaste gastrointestinala biverkningarna med etoposid. Illamående och kräkningar kan i regel lindras med antiemetika.

Alopeci
Reversibel alopeci, ibland utvecklat till fullständig skallighet, har observerats hos upp till 66 % av patienterna som behandlades med etoposid.

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

Hypertoni
I kliniska studier med etoposid har fall av hypertoni rapporterats. Om kliniskt signifikant hypertoni uppträder hos patienter som får etoposid ska lämplig stödjande behandling initieras.

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

Anafylaktiska reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet) 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 etoposid i 7 kliniska studier) av patienterna som behandlades med etoposid. Ansiktsrodnad rapporterades hos 2 % och hudutslag hos 3 % av patienterna. Dessa reaktioner har vanligtvis svarat snabbt på avbruten infusion och administrering av blodtryckshöjande medel, kortikosteroider, antihistaminer eller volymökande medel beroende på vad som är lämpligt.

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

Akut njursvikt
Reversibel akut njursvikt har rapporterats efter marknadsintroduktion.

Metaboliska komplikationer
Tumörlyssyndrom (i vissa fall fatalt) har rapporterats efter behandling med etoposid tillsammans med andra kemoterapeutiska läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population
Säkerhetsprofilen för pediatriska 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 varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Totaldoser om 2,4-3,5 g/m^2 givna intravenöst under loppet av tre dagar resulterade i svår mukosit och myelotoxicitet. Metabolisk acidos och fall av allvarlig levertoxicitet har rapporterats hos patienter som erhållit högre intravenösa doser av etoposid än de som rekommenderats. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen ska därför vara symtomatisk och stödjande och patienterna bör övervakas noga. Etoposid och dess metaboliter kan inte dialyseras.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
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 mikrotubili 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.

Farmakokinetik

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym vid jämvikt (steady-state) är 18 till 29 liter. Etoposid visar låg distribution till CSV. Etoposid är höggradigt bundet (97 %) till humana plasmaproteiner *in vitro*.

Proteinbindningsgraden för etoposid står i direkt relation till serumalbumin hos cancerpatienter och friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt Varningar och försiktighet). Obunden fraktion av etoposid står signifikant i relation till bilirubin hos cancerpatienter.

Efter intravenös infusion uppvisar C_{max} och AUC-värdena en märkbar variabilitet inom individer såväl som mellan individer.

Metabolism

Hydroxisyrametaboliten [4’ dimetylepipodofyllsyra-9-(4,6 0-etyliden-β-D-glukopyranosid)], som bildas genom öppning av laktonringen, har hittats i urin hos vuxna och barn. Den förekommer även i plasma hos människa, antagningsvis som en transisomer. Glukuronid och/eller sulfatkonjugat av etoposid utsöndras också i urin hos människa. Dessutom förekommer O-demetylering av dimetoxifenolringen via CYP450 3A4 för att bilda motsvarande katakol.

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 och 11 timmar. Totalt clearance varierar mellan 33 och 48 ml/min eller mellan 16 och 36 ml/min/m^2 och är, liksom den terminala eliminationshalveringstiden, dosberoende inom intervallet 100 till 600 mg/m^2. Efter intravenös administrering av ^{14}C-etoposid (100 to 124 mg/m^2), återfanns i medeltal 56 % av radioaktiviteten i urin (45 % av dosen utsöndrades som etoposid) och 44 % av radioaktiviteten i avföring inom timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Totalt clearance och terminal elimineringshalveringstid är oberoende av dos inom intervallet 100 till 600 mg/m^2. Inom samma dosintervall ökar AUC och C_{max} linjärt med dos.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har försämrat totalt clearance, ökat AUC och en högre distributionsvolym vid jämvikt (steady-state volume) av etoposid (se avsnitt Dosering).

Nedsatt leverfunktion

Vuxna cancerpatienter med nedsatt leverfunktion har inte försämrat totalt clearance av etoposid.

Äldre population

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

Pediatrisk population

Hos barn elimineras ungefär 55 % av dosen i urin som etoposid inom 24 timmar. Medelvärdet för njurclearance av etoposid är 7 till 10 ml/min/m^2 eller ungefär 35 % av totalt clearance över ett dosintervall på 80 till 600 mg/m^2. Etoposid elimineras därför genom både renala och icke-renala processer, d.v.s. metabolism och biliär utsöndring. Effekten av njursjukdom på plasmaclearance av etoposid är inte känd hos barn. Hos barn är förhöjda ALAT-nivåer (SGPT) förknippade med minskat totalt clearance. Tidigare användning av cisplatin kan också leda till en minskning av totalt clearance av etoposid hos barn.

Hos barn ses ett omvänt förhållande mellan plasmaalbuminnivåer och njurclearance av etoposid.

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

Läkemedelsinteraktioner
I en studie av effekterna av andra läkemedel på bindning in vitro av ^{14}C-etoposid till humana serumproteiner, var det endast fenylbutason, natriumsalicylat och acetylsalicylsyra som trängde undan proteinbundet etoposid vid de koncentrationer som i allmänhet uppnås in vivo (se avsnitt Interaktioner).

Prekliniska uppgifter

Kronisk toxicitet
Anemi, leukopeni och trombocytopeni observerades hos råttor och möss, medan hundar hade en lätt reversibel försämring av lever- och njurfunktioner. Den högsta dos som inte gav denna biverkan i prekliniska studier var ≥ ca 0,05 gånger den högsta kliniska dosen (baserat på mg/m^2-doser). Historiskt sett har prekliniska arter varit mer känsliga än människa för cytotoxiska ämnen. Testikelatrofi, upphörd 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 etoposid betraktas som en möjlig carcinogen för människor.

Innehåll

1 ml innehåller 20 mg etoposid.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg etoposid.
Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 200 mg etoposid.
Varje 12,5 ml injektionsflaska innehåller 250 mg etoposid.
Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg etoposid.
Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg etoposid.
Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 1 000 mg etoposid.

Hjälpämne med känd effekt:
Bensylalkohol: 30 mg/ml
Etanol (vattenfri): 240,64 mg/ml

Hjälpämnen: citronsyra (vattenfri), bensylalkohol, polysorbat 80, makrogol 300, etanol (vattenfri).

Blandbarhet

Etoposide Accord får inte blandas med andra läkemedel när det administreras.

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

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för etoposid är framtagen av företaget Teva för Eposin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av etoposid kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att etoposid är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Etoposid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Miljörisk

Predicted Environmental Concentration (PEC)
PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37 * 10^{-6} * 5.33 * (100-0)$

Where:
A = 5.33 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).
R = % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.
P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^{6}$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref 1)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref 1)

PEC = $7.31*10^{-4}$ µg/L

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of etoposid is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)
No data available so cannot be calculated.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)
Cannot be calculated due to unavailable PNEC.

Nedbrytning
No data is available.

Bioackumulering
LogP = 0.60 (Ref 2)
If Log P < 4 at pH 7 the substance has low potential for bioaccumulation.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
   http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm.
2. PubChem,
   https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3310#section=Octanol-Water-Partition-Coefficient, 2020
   (Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman. Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., 1995., p. 188)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Kemisk och fysikalisk stabilitet av lösningen utspädd till en koncentration på 0,2 mg/ml eller 0,4 mg/ml har visats i natriumkloridinjektioner (0,9 % vikt/volym) och glukosinjektioner (5 % vikt/volym) upp till 96 timmar och 48 timmar vid temperaturen 20 °C respektive 25 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvara inte den utspädda produkten i kylskåp (2 °C - 8 °C) då detta kan orsaka fällning.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej förvaras i kylskåp eller frysas.

Hantering

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

Beredning

Etoposide Accord måste spädas innan användning med natriumkloridinjektion (0,9 % vikt/volym) eller glukosinjektion (5 % vikt/volym) till en koncentration på 0,2 mg/ml (dvs. 1 ml koncentrat i 100 ml spädningsvätska) till 0,4 mg/ml (dvs. 2 ml koncentrat i 100 ml spädningsvätska). Den utspädda lösningens koncentration får inte överskrida 0,4 mg/ml på grund av fällningsrisken. Under preparation och beredning ska en strikt aseptisk teknik användas.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Om lösningen visar tecken på fällning eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml klar, färglös till ljust gul lösning som i praktiken är fri från partiklar
5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

25 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF