

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vepesid 50 mg kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 50 mg etoposid

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 50 mg kapsel, myk, inneholder:

- 0,93 mg natriumetylparahydroksybenzoat (E 215) og
- 0,47 mg natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, myke
Rosa, ugjennomsiktige

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tilbakevendende eller refraktær testikkelkreft

Vepesid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av tilbakevendende eller refraktær testikkelkreft hos voksne.

Småcellet lungekreft

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

Hodgkins lymfom

Vepesid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom hos voksne.

Ikke-Hodgkins lymfom

Vepesid er indisert for residiverende terapi i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av ikke-Hodgkins lymfom hos voksne.

Akutt myeloid leukemi

Vepesid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av residiverende eller refraktær myeloid leukemi hos voksne.

Eggstokk-kreft

Vepesid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av ikke-epitelial eggstokkreft hos voksne.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kapsler med Vepesid skal kun administreres og overvåkes under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring i bruke av anti-neoplastiske legemidlerprodukter (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringen av Vepesid kapsler er basert på den anbefalt intravenøs dosering som tar hensyn til den doseavhengige biotilgjengeligheten hos Vepesid kapsler. En 100 mg oral dose tilsvarer en 75 mg intravenøs dose, en 400 mg oral dose tilsvarer en 200 mg intravenøs dose. Variasjon i eksponering hos samme pasient (*det vil si* mellom sykluser) er større med oral administrering enn etter intravenøs administrering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Monoterapi

Den vanlige dosen med Vepesid, administrert oralt, er 100 til 200 mg/m²/dag på dagene 1 til 5, eller 200 mg/m²/dag på dagene 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uke. Daglige doser større enn 200 mg skal deles og gis to ganger per dag.

Kombinasjonsterapi

Den vanlige dosen med Vepesid administrert oralt er 100 til 200 mg/m²/dag på dagene 1 til 5, eller 200 mg/m²/dag på dagene 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uke, i kombinasjon med andre legemidler som er godkjent for bruk ved sykdommen som behandles.

Dosen skal justeres med hensyn tatt til den myelosuppressive effektene av andre legemidler i kombinasjonsbehandlingen eller forutgående strålebehandling eller kjemoterapi (se pkt. 4.4), Påfølgende doser etter initialdosen bør justeres dersom antall neutrofile er mindre enn 500 celler/mm³ og forekommer i mer enn 5 dager eller er assosiert med feber eller infeksjon, dersom antall blodplater blir mindre enn 25 000 celler/mm³, dersom det utvikles annen grad 3 eller 4 toksisitet eller dersom nyreclearance er mindre enn 50 ml/min. Ved redusert kreatininclearance på 15 til 50 ml/min, anbefales en dosereduksjon på 25 %.

Alternativ behandlingsregime

Et alternativt behandlingsregime for Vepesid kapsler er 50 mg/m²/dag i 2 til 3 uker, som gjentatts etter én ukes pause, eller etterat benmargen har kommet seg.

Neutropeni og trombocytopeni

Pasientene skal ikke påbegynne en ny behandlingssyklus med Vepesid dersom antall neutrofile er mindre enn 1500 celler/mm³ eller antall blodplater er mindre enn 100 000 celler/mm³ såfremt dette ikke er forårsaket av ondartet sykdom.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (alder > 65 år), annet enn basert på nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

<u>Målt kreatininclearance</u>	<u>Dose med etoposid</u>
> 50 ml/min	100 % dose
15–50 ml/min	75 % dose

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

Administrasjonsmåte

Kapsler skal tas utenom måltidene, på tom mage.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene), natriumetylparahydroksybenzoat (E 215), natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av gulfebervaksine og andre levende vaksiner er kontraindisert hos pasienter med nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.5).

Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Variasjoner hos pasienten

Tilgjengelige effektdata for etoposid i ulike indikasjoner er i hovedsak basert på studier der etoposid ble brukt intravenøst. Variasjon i eksponering hos samme pasient (*det vil si* mellom sykluser) er større med oral administrering enn etter intravenøs administrering. Variasjonskoeffisienten er omtrent 30 % etter oral administrering kontra 10 % etter intravenøs administrering (variasjon mellom pasienter er den samme etter intravenøs eller oral administrering, *det vil si* 30 til 40 %). Økt variasjon hos samme pasienter for eksponering kan føre til større variasjon i dose-respons-forholdet, *det vil si*, føre til større variabilitet hos pasientens følsomhet for opplevelse av behandlingsrelatert toksisitet fra syklus til syklus, og potensielt berøre behandlingens effektivitet hos noen pasienter. Av denne grunn er det kritisk at fordelene av den orale administreringsveien blir nøye avveid mot ulempene for større variasjon innen pasienten ved eksponering etter oral administrering. I tilfeller med kurativ hensikt, skal den intravenøse formuleringen brukes (se pkt. 5.2).

Myelosuppresjon

Dosebegrensende benmargssuppresjon er den mest betydelige toksisiteten forbundet med Vepesid terapi. Dødelig myelosuppresjon som følge av etoposid-administrasjon er blitt rapportert. Pasienter som behandles med Vepesid skal nøye og hyppig observeres for myelosuppresjon, både under og etter behandlingen. Følgende hematologiske parametere skal måles ved begynnelsen av behandlingen og før hver påfølgende dose med Vepesid: blodplattetelling, hemoglobin, hvite blodcelletall og differensialtelling. Dersom strålebehandling eller kjemoterapi er brukt før oppstart av etoposidbehandlingen, bør benmargsfunksjonen få tid til å restitueres først. Ved trombocyttdverdier under 100 000 celler/mm³ eller absolutt nøytrofilantall under 1500 celler/mm³ skal opphold i behandlingen gjøres inntil de nevnte verdier igjen ligger på et akseptabelt nivå, såfremt det ikke er forårsaket av ondartet sykdom.

Påfølgende doser etter initialdosen bør justeres dersom antall nøytrofile er mindre enn 500 celler/mm³ og forekommer i mer enn 5 dager eller er assosiert med feber eller infeksjon, dersom antall blodplater blir mindre enn 25 000 celler/mm³, dersom det utvikles annen grad 3 eller 4 toksisitet eller dersom nyreclearance er mindre enn 50 ml/min.

Alvorlig myelosuppresjon med resulterende infeksjon eller blødning kan forekomme. Bakterieinfeksjoner skal bringes under kontroll før behandlingen med Vepesid.

Sekundær leukemi

Forekomst av akutt leukemi som kan oppstå med eller uten myelodysplastisk syndrom er blitt beskrevet hos pasienter som ble behandlet med cytostatikaregimer som inneholder etoposid. Hverken den kumulative risikoen eller de predisponerende faktorene som er relatert til utvikling av sekundær leukemi er kjent. Betydningen av både administrasjonstidplaner og kumulative doser av etoposid er vurdert, men har ikke blitt klart definert.

Det er observert en 11q23 kromosomfeil i enkelte tilfeller av sekundær leukemi hos pasienter som har fått epipodofyllotoksiner. Denne feilen er også sett hos pasienter som utviklet sekundær leukemi etter cytostatikabehandling som ikke inneholdt epipodofyllotoksiner og ved leukemi som oppstod *de novo*. Andre karakteristika som er forbundet med sekundær leukemi hos pasienter som har fått epipodofyllotoksiner synes å være kort latenstid, med gjennomsnittlig tid til utvikling av leukemi på ca. 32 måneder.

Hypersensitivitet

Behandlerne bør være oppmerksom på eventuelle anafylaktoide reaksjoner med Vepesid, som gjenkjennes ved frysninger, feber, takykardi, bronkospasme, dyspné og hypotensjon, som kan være dødelig. Behandlingen er symptomatisk. Behandling med Vepesid skal stanses umiddelbart, og behandling med et pressor-stoff, kortikosteroider, antihistaminer eller volumekspanderende midler iverksettes avhengig av legens vurdering.

Lavt serumalbumin

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

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat (CrCl =15 til 50 ml/min), eller alvorlig (CrCl < 15 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som står på hemodialyse, skal gis redusert dose av etoposid (se pkt. 4.2). Hematologiske parametere skal måles og dosejusteringer i påfølgende sykluser vurderes, basert på hematologisk toksisitet og klinisk effekt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Tumorlysesyndrom

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

Mutagent potensiale

Tatt i betraktning av det mutagene potensialet til etoposid, kreves det bruk av et effektivt antikonsepsjonsmiddel både for menn og kvinner under behandlingen og i opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. . Det anbefales genetisk veiledning dersom pasienten ønsker å få barn etter endt behandling. Da etoposid kan nedsette mannlig fertilitet, kan konservering av spermier vurderes med hensyn til senere farskap (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer

Vepesid inneholder natriumetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat

Vepesid kapsler inneholder natriumetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligvis forsinket).

Vepesid inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver myk kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Vepesid er ikke systematisk undersøkt hos pediatriske pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken av etoposid

Store doser ciklosporin som ga konsentrasjoner over 2000 ng/ml gitt samtidig med oral etoposid førte til 80 % økning i etoposideksponering (AUC) og en reduksjon på 38 % i total clearance av etoposid sammenlignet med etoposid alene.

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

Samtidig behandling med fenytoin er forbundet med økt clearance og redusert effekt av etoposid og annen enzym induserende antiepileptikabehandling kan være forbundet med økt Vepesid clearance og redusert effektivitet.

In vitro plasmaproteinbinding er 97 %. Fenylbutazon, natriumsalicylat og acetylsalisylsyre kan fortrenge etoposid fra plasmaproteinbinding.

Effekten av etoposid på farmakokinetikken av andre legemidler

Samtidig bruk av antiepileptika og Vepesid kan føre til redusert anfallskontroll på grunn av farmakokinetiske interaksjoner mellom legemidlene.

Samtidig bruk av warfarin og etoposid kan resultere i forhøyet INR (internasjonal normalized ratio). Det anbefales nøye overvåking av INR.

Farmakodynamiske interaksjoner

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

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

Kryssresistens mellom antracykliner og etoposid er rapportert i prekliniske undersøkelser.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

Det finnes ingen eller begrenset mengde data fra bruken av etoposid hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Generelt kan etoposid medføre dødelig skade hvis det administreres til gravide kvinner. Vepesid skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med etoposid. Kvinner i fertil alder skal rådes til ikke å bli gravide. Kvinner i fertil alder skal bruke effektiv antikonsepsjonsmiddel under og i opptil 6 måneder etter endt behandling. Dersom legemidlet brukes under graviditet, eller pasienten blir gravid under behandling med dette legemidlet, skal pasienten gis beskjed om mulig risiko for fosteret.

Amming

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

Fertilitet

Da etoposid kan nedsette mannlig fertilitet, kan konservering av spermier vurderes med hensyn til senere farskap.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Etoposid kan gi bivirkninger som påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, som trøtthet, søvnighet, kvalme, oppkast, kortikal blindhet, overfølsomhetsreaksjoner med hypotensjon. Pasienter som opplever slike bivirkninger bør tilrådes å ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dosebegrensende benmargssuppresjon er den mest betydelige toksisiteten forbundet med Vepesid terapi. I kliniske studier der Vepesid ble administrert som enkeltbehandling, enten oralt eller ved injeksjon, var de vanligste bivirkningene av en hvilken som helst alvorlighetsgrad leukopeni (60 til 91 %), trombocytopeni (22 til 41 %), kvalme og/eller oppkast (31 til 43 %) og alopeci (8 til 66 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble rapportert fra kliniske studier av Vepesid og erfaringer etter markedsføring. Disse bivirkningene, basert på systemorganklasse og frekvens, defineres av følgende kategorier: *svært vanlige* ($\geq 1/10$), *vanlige* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanlige* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning (MedDRA-terminologi)
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	ikke kjent	infeksjon*
<i>Neoplasmer godartet, ondartet og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	vanlige	akutt leukemi
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	svært vanlige	anemi, leukopeni, myelosuppresjon**, nøytropeni, trombocytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	sjeldne	anafylaktiske reaksjoner
	ikke kjent	angioødem, bronkospasme
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	ikke kjent	tumorlysesyndrom
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	vanlige	svimmelhet
	Mindre vanlige	nevropati perifer
	sjeldne	forbigående kortikal blindhet, nevrotoksiteter (for eksempel, søvnighet og trøtthet), optisk nevritt, kramper***
<i>Hjertesykdommer</i>	vanlige	arytmi, myokardinfarkt
<i>Karsykdommer</i>	vanlige	hypertensjon
	ikke kjent	blødning
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	sjeldne	interstitial pneumonitt, lungefibrose
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	svært vanlige	magesmerte, anoreksi, forstoppelse, kvalme og oppkast
	vanlige	diaré, mukositt (inkludert stomatitt og

		øsofagitt)
	sjeldne	dysgeusi, dysfagi
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	svært vanlige	hepatotoksisitet
	ikke kjent	økt alaninaminotransferase, økt alkalisk fosfatase, økt aspartataminotransferase, økt bilirubin
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	svært vanlige	alopesi, pigmentering
	vanlige	pruritt, utslett, urtikaria
	sjeldne	strålingsdermatitt (radiation recall dermatitis), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	ikke kjent	infertilitet
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet</i>	svært vanlige	asteni, utilpasshet
	sjeldne	feber
* blant annet opportunistiske infeksjoner som <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni		
** Myelosuppresjon med dødelig utgang har blitt rapportert		
*** Krampes er av og til forbundet med allergiske reaksjoner.		

Beskrivelse av valgte bivirkningsreaksjoner

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

Hematologisk toksisitet

Myelosuppresjon (se pkt. 4.4) med dødelig utfall er rapportert etter administrering av etoposid. Myelosuppresjon er oftest dosebegrensende. Benmargen er vanligvis fullstendig restituert etter 20 dager og det er ikke rapportert kumulativ toksisitet. Granulocyt- og blodplatenadir synes å oppstå ca. 10-14 dager etter administrasjon av etoposid eller etoposidfosfat avhengig av administrasjonsmåte og behandlingsopplegg. Nadir tenderer til å oppstå tidligere ved intravenøs administrasjon enn med oral administrasjon.

Leukopeni og alvorlig leukopeni (færre enn 1000 celler/mm³) ble observert hos henholdsvis 60-91 % og 7-17 % for etoposid/etoposidfosfat. Trombocytopeni og alvorlig trombocytopeni (færre enn 50 000 blodplater/mm³) ble observert hos henholdsvis 28-41 % og 4-20 % for etoposid/etoposidfosfat. Rapporter om feber og infeksjon var svært vanlig hos pasienter med nøydropeni som ble behandlet med etoposid.

Gastrointestinal toksisitet

Kvalme og oppkast er de vanligste gastrointestinale toksisitetene fra etoposid. Kvalme og oppkast kan vanligvis kontrolleres med antiemetisk behandling.

Alopesi

Reversibel alopeci som i enkelte tilfeller utviklet seg til total skallethet ble observert hos inntil 66 % av pasientene som ble behandlet med etoposid.

Hypertensjon

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

Hypersensitivitet

Anafylaktiske reaksjoner som oppstår som frysninger, feber, takydardi, bronkospasme, dyspné og hypotensjon, som kan være dødelig, kan forekomme med initial dosen med etoposid. Akutt dødelige reaksjoner, forbundet med bronkospasme har blitt rapportert med etoposid. Synkope, ansiktødem, ansiktshvelse, tungeødem og oppsvulmet tunge kan også forekomme med etoposid.

Metabolske komplikasjoner

Tumorlysesyndrom (iblant dødelig) er rapportert etter bruk av etoposid i forbindelse med annen cytostatikabehandling (pkt. 4.4).

Vepesid inneholder natriumetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat

Vepesid kapsler inneholder natriumetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligvis forsinket).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Vepesid hos pediatrike pasienter har ikke blitt studert systematisk.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Alvorlig mukositt og myelotoksisitet har vært sett ved intravenøs administrering over tre dager med totalt 2,4 g/m² til 3,5 g/m² etoposid. Hos pasienter som har mottatt høyere dose enn anbefalt har det vært rapportert tilfeller av metabolsk acidose og alvorlig levertoksisitet. Tilsvarende toksisiteter kan forventes med oral formulering. Spesifikt antidot er ikke tilgjengelig. Det bør derfor gis symptomatisk og støttende behandling, og pasientene bør overvåkes nøye. Etoposid og dets metabolitter kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostatika, plantealkaloider og andre naturprodukter, podofyllotoksinderivater, ATC-kode: L01CB01

Virkningsmekanisme

Etoposid har effekt i den sene S- og tidlige G₂-delen av cellesyklusen i pattedyrceller. To doseavhengige responser har blitt observert: I høye konsentrasjoner (10 mikrogram/ml eller mer), celler som går i mitose blir lysert, i lave konsentrasjoner (0,3 til 10 mikrogram/ml) blir cellene hindret i å gå inn i profasen. Mikrotubulus-strukturen blir ikke berørt. Den dominerende makromolekylære

effekten av etoposid synes å være brudd på dobbeltstrengen ved en interaksjon med DNA-topoisomerase II eller ved dannelsen av frie radikaler. Det er vist at etoposid fører til stopp i metafase i fibroblastene hos kylling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter enten intravenøs infusjon eller oral kapseladministrering, viser C_{max} og AUC-verdiene markert intra- og interindivid-variasjon. Den orale biotilgjengeligheten er variabel, men har et gjennomsnitt på 76 % ved 100 mg oral dose og 48 % ved 400 mg oral dose.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i stabil tilstand faller innenfor området 18 til 29 liter eller 7 til 17 l/m². Etoposid viser lav gjennomtrenging til cerebrospinalvæsken. *In vitro* er etoposid sterkt proteinbundet (97 %) til humane plasmaproteiner.

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

Biotransformasjon

Hydroksysyremetabolitten [4' dimetyl-epipodofyllsyre-9-(4,6 O-etyliden- β -D-glukopyranosid)], dannet med åpning i laktonringen, finnes i urinen til voksne og barn. Den er også tilstede i human plasma, antatt som transisomerer. Glukuronid og/eller sulfatkonjugater av etoposid utskilles også i human urin. I tillegg forekommer O-demetylering av dimetoksyfenolringen gjennom CYP450 3A4 isoenzym-banen som produserer den tilsvarende katekolen. Det finnes ingen beviser på hepatisk førstepassasjeeffekt for etoposid. Det er ingen korrelasjon mellom den absolutte orale biotilgjengeligheten av etoposidkapsler og ikke-nyreclearance. Det er ingen bevis på andre forskjeller i etoposidmetabolismen og utskillelse etter administrering av orale kapsler, sammenlignet med intravenøs infusjon.

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

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

Et omvendt forhold mellom plasmaalbuminnivåer og etoposid nyreclearance er funnet hos barn.

Kjønn

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

Interaksjon med andre legemidler

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet

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

Mutagenitet

Etoposid er mutagent i pattedyrceller.

Reproduktiv toksisitet

I dyrestudier var etoposid forbundet med doserelatert embryotoksitet og teratogenisitet.

Karsinogent potensial

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Sitronsyre, vannfri (E 330)
Makrogol 400 (E 1521)
Glyserol (85 prosent) (E 422)
Vann, rensset

Kapselskall

Glyserol (85 prosent) (E 422)
Gelatin (E 441)
Natriumetylparahydroksybenzoat (E 215)
Natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid rød (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Prosedyrer for riktig håndtering og avhending av kreftlegemidler bør følges.

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

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

Ikke åpne noen blisterpakning der det er synlig kapsellekkasje.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7245

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. desember 1987

Dato for siste fornyelse: 30. desember 2007

10. OPPDATERINGSDATO

22.01.2024