

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etoposide Fresenius Kabi 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg etoposide.

Elke 5 ml injectieflacon bevat 100 mg etoposide.

Elke 10 ml injectieflacon bevat 200 mg etoposide.

Elke 25 ml injectieflacon bevat 500 mg etoposide.

Elke 50 ml injectieflacon bevat 1000 mg etoposide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 1 ml bevat 30 mg benzylalcohol

Elke 1 ml bevat 241.4 mg ethanol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, lichtgele tot vaalgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testiscarcinoom

Etoposide is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van eerstelijns, recidiverend of refractair testiscarcinoom bij volwassenen.

Kleincellig longcarcinoom

Etoposide is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van kleincellig longcarcinoom bij volwassenen.

Hodgkin-lymfoom

Etoposide is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van Hodgkin-lymfoom bij volwassenen en pediatrische patiënten.

Non-Hodgkin-lymfoom

Etoposide is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van non-Hodgkin-lymfoom bij volwassenen en pediatrische patiënten.

Acute myeloïde leukemie

Etoposide is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van acute myeloïde leukemie bij volwassenen en pediatrische patiënten.

Gestationele trofoblastische neoplasie

Etoposide is geïndiceerd als eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van hoogrisico gestationele trofoblastische neoplasie bij volwassenen.

Ovariumcarcinoom

Etoposide is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van niet-epitheliaal ovariumcarcinoom bij volwassenen.

Etoposide is geïndiceerd voor het behandelen van platinaresistent/refractair epitheliaal ovariumcarcinoom bij volwassenen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Etoposide mag enkel worden toegediend en gevolgd onder toezicht van een bevoegd arts met ervaring in het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassen patiënten

De aanbevolen dosering etoposide bij volwassen patiënten is 50 tot 100 mg/m²/dag op dag 1 tot en met 5, of 100 tot 120 mg/m² op dag 1, 3 en 5 om de 3 tot 4 weken in combinatie met andere geneesmiddelen geïndiceerd voor de te behandelen ziekte. De dosering dient te worden aangepast om rekening te houden met de myelosuppressieve effecten van andere geneesmiddelen in de combinatiebehandeling of de effecten van een voorgaande radiotherapie of chemotherapie (zie rubriek 4.4) die mogelijk de beenmergreserve in het gedrang hebben gebracht. De doses na de initiële dosis moeten worden aangepast indien het aantal neutrofielen gedurende meer dan 5 dagen onder de 500 cellen/mm³ blijft. Daarnaast is een dosisaanpassing vereist in geval van koorts of infecties, of bij een trombocytenaantal lager dan 25.000 cellen/mm³, die niet is/zijn veroorzaakt door de ziekte. Daaropvolgende doses dienen te worden aangepast indien er sprake is van toxiciteiten van graad 3 of 4 of als de renale creatinineklaring lager is dan 50 ml/min. Bij een verlaagde creatinineklaring van 15 tot 50 ml/min wordt een dosisverlaging van 25% aanbevolen.

Voorzorgen voor de toediening: zoals bij andere potentieel toxische stoffen, moet het hanteren en voorbereiden van de etoposideoplossing voorzichtig gebeuren. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan etoposide. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Indien de etoposideoplossing in contact komt met de huid of slijmvliezen, was dan de huid onmiddellijk met water en zeep en spoel de slijmvliezen met water (zie rubriek 6.6).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten op leeftijd (leeftijd > 65 jaar), anders dan de aanpassingen die gebaseerd zijn op de nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Hodgkin-lymfoom; non-Hodgkin-lymfoom; acute myeloïde leukemie

Etoposide is bij pediatrische patiënten gebruikt met een doseringsbereik van 75 tot 150 mg/m²/dag gedurende 2 tot 5 dagen in combinatie met andere anti-neoplastische middelen. Het behandelingschema dient gekozen te worden op basis van lokale standaardzorg.

Ovariumcarcinoom; kleincellig longcarcinoom; gestationele trofoblastische neoplasie; testiscarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van etoposide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de volgende modificatie van de aanvangsdosis overwogen te worden op basis van de gemeten creatinineklaring:

Gemeten Creatinineklaring	Etoposidedosis
>50 ml/min	100 % van de dosis
15-50 ml/min	75 % van de dosis

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min die nierdialyse krijgen, zal een verdere verlaging van de dosis wellicht noodzakelijk zijn aangezien de klaring van etoposide bij deze patiënten nog verder is verlaagd (zie rubriek 4.4). Daarnaast moet dosering bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie gebaseerd zijn op de tolerantie van de patiënt en het klinisch effect (zie rubriek 4.4). Omdat etoposide en de metabolieten ervan niet verwijderd worden bij dialyse, kan het voor en na hemodialyse worden toegediend (zie rubriek 4.9).

Wijze van toediening

Etoposide wordt toegediend door middel van een trage intraveneuze infusie (gewoonlijk over een periode van 30 à 60 minuten) (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Lactatie (zie rubriek 4.6). Gelijktijdig gebruik van het gele-koortsvaccin of andere levende vaccins is gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Etoposide mag enkel worden toegediend en gevolgd onder toezicht van een bevoegd arts met ervaring in het gebruik van anti-neoplastische geneesmiddelen. In alle situaties waarbij wordt overwogen etoposide te gebruiken voor chemotherapie, dient de arts de noodzaak en het nut van het geneesmiddel af te wegen tegen het risico op bijwerkingen. De meeste van dergelijke bijwerkingen zijn omkeerbaar indien ze vroeg worden vastgesteld. Wanneer ernstige reacties optreden, moet de dosis van het geneesmiddel worden verlaagd of het geneesmiddel worden stopgezet. Ook moeten gepaste corrigerende maatregelen worden genomen volgens het klinisch oordeel van de arts. Voor het heropstarten van de behandeling met etoposide is voorzichtigheid geboden en moet worden overwogen of het geneesmiddel verder nog nodig is, met de nodige aandacht voor de mogelijkheid van het opnieuw optreden van toxiciteit.

Myelosuppressie

Dosisbeperkende beenmergsuppressie is de belangrijkste toxiciteit die in verband is gebracht met behandeling met etoposide. Er is melding gemaakt van fatale myelosuppressie na toediening van etoposide. Bij patiënten die worden behandeld met etoposide moet de mogelijkheid van myelosuppressie zorgvuldig en frequent worden opgevolgd, zowel tijdens als na de behandeling. De volgende hematologische parameters moeten worden gemeten bij aanvang van de behandeling en voorafgaand aan elke daaropvolgende dosis etoposide: trombocytenaantal, hemoglobine, leukocytentelling en differentiële telling. Indien er radiotherapie of chemotherapie is gebruikt

voorafgaand aan de start van de behandeling met etoposide, moet voldoende tussentijd worden gelaten om het beenmerg de kans te geven zich te herstellen.

Etoposide mag niet worden toegediend aan patiënten met een neutrofielenaantal van minder dan 1.500 cellen/mm³ of een trombocytenaantal van minder dan 100.000 cellen/mm³, behalve wanneer dit te wijten is aan een maligne aandoening.

De doses na de initiële dosis moeten worden aangepast indien een neutrofielenaantal van minder dan 500 cellen/mm³ gedurende meer dan 5 dagen aanhoudt of verband houdt met koorts of een infectie, indien het trombocytenaantal lager is dan 25.000 cellen/mm³, indien zich een toxiciteit van graad 3 of 4 ontwikkelt of indien de renale klaring lager is dan 50 ml/min.

Ernstige myelosuppressie met daaropvolgende infectie of bloeding kan optreden. Bacteriële infecties dienen onder controle te worden gebracht voorafgaand aan een behandeling met etoposide.

Secundaire leukemie

Het voorkomen van acute leukemie, wat kan ontstaan met of zonder myelodysplastisch syndroom, is voorgekomen bij patiënten die behandeld werden met etoposide bevattende chemotherapeutica. Noch het cumulatieve risico, noch predisponerende factoren welke in verband staan met de ontwikkeling van secundaire leukemie zijn bekend. De rol van zowel toedieningsschema's als de cumulatieve dosis van etoposide zijn geopperd, maar zijn niet duidelijk omschreven.

Een 11q23 chromosoomafwijking is gezien in sommige gevallen van secundaire leukemie bij patiënten die epipodofyllotoxinen kregen. Deze afwijking is ook gezien bij patiënten die secundaire leukemie ontwikkelden na behandeld te zijn met chemotherapeutica zonder epipodofyllotoxinen en bij leukemie ontstaan *de novo*. Een ander kenmerk geassocieerd met secundaire leukemie bij patiënten die epipodofyllotoxinen ontvingen, lijkt een korte latentietijd te zijn, met een gemiddelde mediane tijd tot ontwikkeling van leukemie van ongeveer 32 maanden.

Overgevoeligheid

Artsen dienen zich bewust te zijn van de mogelijkheid van een anafylactische reactie bij etoposide, die zich manifesteert in de vorm van koude rillingen, pyrexie, tachycardie, bronchospasmen, dyspneu en hypotensie en fataal kan zijn. De behandeling is symptomatisch. Etoposide moet onmiddellijk worden stopgezet, gevolgd door toediening van bloeddruk verhogende middelen, corticosteroiden, antihistaminica of volume-expansie naar goeddunken van de arts.

Hypotensie

Etoposide mag uitsluitend worden toegediend met een trage intraveneuze infusie (gewoonlijk over een periode van 30 à 60 minuten) omdat er hypotensie is gemeld als mogelijke bijwerking van snelle intraveneuze infusie.

Reactie op de injectieplaats

Er kunnen reacties optreden op de injectieplaats tijdens de toediening van etoposide. Vanwege de mogelijkheid van extravasatie wordt aanbevolen de infusieplaats zorgvuldig te controleren op mogelijke infiltratie tijdens de toediening van het geneesmiddel.

Laag serumalbumine

Laag serumalbumine werd in verband gebracht met een hogere blootstelling aan etoposide. Patiënten met een laag serumalbumine lopen dus mogelijk een hoger risico op aan etoposide gerelateerde toxiciteiten.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige (CrCl =15-50 ml/min) of ernstige (CrCl < 15 ml/min) nierinsufficiëntie die hemodialyse ondergaan, moet etoposide worden toegediend in een lagere dosis (zie rubriek

4.2). De hematologische parameters moeten worden gemeten en dosisaanpassingen bij volgende cycli moeten worden overwogen op basis van hematologische toxiciteit en klinisch effect bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet de leverfunctie regelmatig worden gecontroleerd vanwege het risico op accumulatie.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom (soms fataal) is gemeld na gebruik van etoposide samen met andere chemotherapeutica. Zorgvuldige opvolging van patiënten is vereist om vroege tekenen van tumorlyssyndroom te detecteren, met name bij patiënten met risicofactoren zoals omvangrijke, voor behandeling gevoelige tumoren en nierinsufficiëntie. Gepaste preventieve maatregelen moeten ook worden overwogen bij patiënten met een risico op deze complicatie van de behandeling.

Mutageen potentieel

Gezien het mutageen potentieel van etoposide is doeltreffende anticonceptie noodzakelijk bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten, tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het einde van de behandeling. Een genetisch consult is aanbevolen indien de patiënt kinderen wil krijgen na het beëindigen van de behandeling. Omdat etoposide de mannelijke vruchtbaarheid kan verminderen, kan worden overwogen sperma te bewaren om later kinderen te kunnen krijgen (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen waar de arts rekening mee moet houden:

Ethanol

Dit geneesmiddel bevat 241,4 mg alcohol (ethanol) per ml, hetgeen overeenkomt met 24,14% (v/v). De hoeveelheid in een dosis van 10,38 ml is gelijk aan 62,64 ml bier of 25,06 ml wijn.

Schadelijk bij alcoholisme.

Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Aangezien dit middel meestal over een periode van 1 uur wordt toegediend zal het effect van alcohol minder zijn..

Benzylalcohol

Dit middel bevat 30 mg benzylalcohol in 1ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Hoge volumes moeten enkel indien noodzakelijk en met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol werd reeds geassocieerd met ernstige bijwerkingen en overlijden bij zuigelingen ('gaspingsyndroom'). De minimumhoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet gekend.

Polysorbaat 80

Etoposide injectie bevat polysorbaat 80. Bij prematuren is een levensbedreigend syndroom van lever- en nierfalen, pulmonale verslechtering, trombocytopenie en ascites geassocieerd met een injecteerbaar vitamine E-product welke polysorbaat 80 bevatte.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van etoposide

Hoge dosis cyclosporine, resulterend in plasmaconcentraties boven 2000 nanogram/ml, toegediend met orale etoposide hebben geleid tot een toename van 80% etoposide blootstelling (AUC) met een daling van 38% van de totale klaring van etoposide vergeleken met etoposide alleen.

Gelijktijdige behandeling met cisplatine werd in verband gebracht met een verminderde totale klaring van etoposide.

Gelijktijdige behandeling met fenytoïne wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring van etoposide en een verminderde werkzaamheid, en andere enzym-inducerende anti-epileptica gaan mogelijk gepaard met een grotere klaring van etoposide en een verminderde werkzaamheid. Voorzichtigheid is nodig indien etoposide samen met andere geneesmiddelen die de efficiëntie van etoposide reduceren wordt toegediend

In vitro is de plasma-eiwitbinding 97%. Fenylbutazon, natriumsalicylaat en aspirine kunnen etoposide verdringen bij de plasma-eiwitbinding.

Effect van etoposide op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van anti-epileptica en etoposide kan leiden tot een verminderde controle over aanvallen door farmacokinetische interacties tussen de geneesmiddelen.

Gelijktijdige toediening van warfarine en etoposide kan leiden tot een verhoogde INR-waarde (international normalized ratio). Zorgvuldig opvolgen van de INR wordt aanbevolen.

Farmacodynamische interacties

Er is een verhoogd risico op fatale systemische vaccinatiesziekte bij gebruik van het gele-koortsvaccin. Vaccinatie met levende virussen zijn gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3).

Bij voorgaand of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met een vergelijkbare myelosuppressieve werking als etoposide zijn additieve of synergetische effecten te verwachten (zie rubriek 4.4).

In preklinische onderzoeken is kruisresistentie gemeld tussen antracyclinen en etoposide.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geschikte anticonceptiemethoden te gebruiken om een zwangerschap tijdens de behandeling met etoposide te vermijden. Etoposide is teratogeen gebleken bij muizen en ratten (zie rubriek 5.3).

Gezien het mutageen potentieel van etoposide is een doeltreffende anticonceptiemethode noodzakelijk bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten, tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het einde van de behandeling (zie rubriek 4.4). Een genetische consultatie is aanbevolen indien de patiënt kinderen wenst te krijgen na het beëindigen van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etoposide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Algemeen beschouwd kan etoposide schade berokkenen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Etoposide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met etoposide noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd een zwangerschap te vermijden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling. Wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet de patiënt op het mogelijke gevaar voor de foetus worden gewezen.

Borstvoeding

Etoposide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het risico bestaat dat er ernstige bijwerkingen optreden bij zuigelingen door etoposide. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met etoposide moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen (zie rubriek 4.3). Benzylalcohol wordt waarschijnlijk uitgescheiden in de moedermelk en kan oraal geabsorbeerd worden door het kind.

Vruchtbaarheid

Omdat etoposide de mannelijke vruchtbaarheid kan verminderen, kan bewaring van sperma worden overwogen om toekomstig ouderschap mogelijk te maken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Etoposide kan bijwerkingen veroorzaken die gevolgen hebben voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zoals vermoeidheid, slaperigheid, misselijkheid, braken, corticale blindheid, overgevoelighedsreacties met hypotensie. Patiënten die dit soort bijwerkingen krijgen, moeten worden geadviseerd niet te rijden en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dosisbeperkende beenmergsuppressie is de belangrijkste toxiciteit die in verband is gebracht met behandeling met etoposide. In klinische onderzoeken waarbij etoposide werd toegediend als enkelvoudig middel aan een totale dosis van $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de ernst, leukopenie (91%), neutropenie (88%), anemie (72%), trombocytopenie (23%), asthenie (39%), misselijkheid en/of braken (37%), alopecie (33%) en koude rillingen en/of koorts (24%).

Tabel met overzicht van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld uit klinische onderzoeken en de post-marketingervaring met etoposide. Deze bijwerkingen worden opgesomd volgens hun systeem/orgaanklasse en frequentie, die wordt gedefinieerd door de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaak	infectie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	vaak	acute leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zeer vaak	myelosuppressie*, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, anemie
Immuunsysteemaandoeningen	vaak	anafylactische reacties**
	niet bekend	angio-oedeem, bronchospasmen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	niet bekend	tumorlyssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	duizeligheid
	soms	perifere neuropathie
	zelden	toevallen***, optische neuritis, transiënte corticale blindheid, neurotoxiciteiten (bijv. slaperigheid en vermoeidheid)
Hartaandoeningen	vaak	myocardinfarct, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	vaak	transiënte systolische hypotensie na snelle intraveneuze toediening, hypertensie
	soms	hemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zelden	longfibrose, interstitiële pneumonitis
	niet bekend	bronchospasmen
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, obstipatie, misselijkheid en braken, anorexie
	vaak	mucositis (inclusief stomatitis en oesofagitis), diarree
	zelden	dysfagie, dysgeusie
Lever- en galaandoeningen	zeer vaak	Hepatotoxiciteit, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bilirubine
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	alopecia, pigmentatie
	vaak	uitslag, urticaria, pruritus
	zelden	Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, 'radiation recall'-dermatitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	niet bekend	onvruchtbaarheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	asthenie, malaise
	vaak	extravasatie****, flebitis
	zelden	pyrexie
*Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie met fatale afloop		
**Anafylactische reacties kunnen fataal zijn		

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Toevallen worden soms in verband gebracht met allergische reacties. *Complicaties die na het in de handel brengen zijn gemeld voor extravasatie waren onder meer plaatselijke toxiciteit van weke delen, zwellen, pijn, cellulitis en necrose, inclusief huidnecrose.		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

In de onderstaande paragrafen is de incidentie van de bijwerkingen, weergegeven als het gemiddelde percentage, afgeleid uit onderzoeken waarbij etoposide werd gebruikt als monotherapie.

Hematologische toxiciteit

Myelosuppressie (zie rubriek 4.4) met fatale afloop is gemeld na toediening van etoposide. Myelosuppressie is het vaakst dosis beperkend. Het beenmerg is meestal volledig hersteld na 20 dagen en er is geen cumulatieve toxiciteit gemeld.

De granulocyten- en trombocytennadir wordt meestal 10-14 dagen na toediening van etoposide bereikt, afhankelijk van de toedieningswijze en het behandelingschema. De nadir is na intraveneuze toediening meestal vroeger dan na orale toediening.

Leukopenie en ernstige leukopenie (minder dan 1.000 cellen/mm³) werden waargenomen bij respectievelijk 91% en 17% met etoposide. Trombocytopenie en ernstige trombocytopenie (minder dan 50.000 trombocyten/mm³) werden waargenomen bij respectievelijk 23% en 9% met etoposide. Meldingen van koorts en infectie kwamen ook heel vaak voor bij patiënten met neutropenie die met etoposide werden behandeld. Er zijn meldingen geweest van bloedingen.

Gastro-intestinale toxiciteit

Misselijkheid en braken zijn de voornaamste gastro-intestinale bijwerkingen van etoposide. De misselijkheid en het braken kunnen meestal onder controle gehouden worden met anti-emetica.

Alopecia

Reversibele alopecia, soms voortschrijdend naar volledige kaalheid, is gezien bij 44% van de patiënten die behandeld werden met etoposide.

Hypotensie

Voorbijgaande hypotensie is gemeld na snelle intraveneuze toediening van etoposide; dit ging niet gepaard met cardiale toxiciteit of veranderingen in het ECG. De hypotensie reageert meestal op staken van de etoposide-infusie en/of andere gepaste ondersteunende maatregelen. Bij herstarten van de infusie moet de toediening langzamer gebeuren. Vertraagde hypotensie is niet gezien.

Hypertensie

In klinisch onderzoek met etoposide zijn episodes van hypertensie gemeld. Als bij patiënten die etoposide krijgen, significante hypertensie optreedt, moeten gepaste ondersteunende maatregelen gestart worden.

Overgevoeligheid

Er zijn meldingen van anafylactische reacties die optreden tijdens of onmiddellijk na intraveneuze toediening van etoposide. De rol die de concentratie of snelheid van de infusie speelt in het ontstaan van anafylactische reacties is onzeker. De bloeddruk normaliseert doorgaans binnen enkele uren na stopzetting van de infusie. Anafylactische reacties kunnen optreden bij de initiële dosis van etoposide.

Anafylactische reacties (zie rubriek 4.4), die zich manifesteren door koude rillingen, tachycardie, bronchospasmen, dyspneu, diaforese, pyrexie, pruritus, hypertensie of hypotensie, syncope, misselijkheid en braken zijn gemeld bij 3% van de patiënten behandeld met etoposide. Blozen in het gezicht werd gemeld bij 2% van de patiënten en huiduitslag bij 3%. Deze reacties reageren gewoonlijk

snel op stopzetting van de infusie en op toediening van bloeddrukverhogende middelen, corticosteroiden, antihistaminica of volume-expansie indien aangewezen.

Acute fatale reacties geassocieerd met bronchospasmen zijn ook gemeld bij etoposide. Apneu met spontaan hervatten van de ademhaling na stopzetting van de infusie is ook gemeld.

Metabole complicaties

Het tumorlysis-syndroom, soms met fatale afloop, is gemeld na het gebruik van etoposide samen met andere chemotherapeutica (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij pediatriese patiënten is naar verwachting vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Intraveneus toegediende totale doses van 2,4 tot 3,5 g/m² gedurende een periode van 3 dagen hebben geleid tot ernstige mucositis en myelotoxiciteit.

Metabole acidose en gevallen van ernstige levertoxiciteit zijn gemeld bij patiënten die hogere doseringen dan aanbevolen kregen toegediend. Vergelijkbare toxiciteiten kunnen worden verwacht bij de orale formulering.

Er bestaat geen specifiek antidotum. Symptomatische en ondersteunende behandeling dient te worden gegeven en patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Etoposide en de metabolieten ervan worden niet gefilterd bij dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytostatica, plantaardige alkaloiden en overige natuurlijke producten; podofyllotoxinederivaten, ATC-code: L01CB01

Werkingsmechanisme

Het belangrijkste effect van etoposide lijkt plaats te vinden in de late S- en vroege G₂-fase van de celcyclus bij zoogdiercellen. Er laten zich twee dosisafhankelijke responsen zien: bij hoge concentraties (10 microgram/ml of meer) worden cellen die de mitose beginnen gelyseerd; bij lage concentraties (0,3 tot 10 microgram/ml) wordt het de cellen verhinderd met de profase te beginnen. De opbouw van microtubuli ondervindt geen gevolgen. Het voornaamste macromoleculaire effect van etoposide lijkt te bestaan uit de breuk van de dubbele streng door een interactie met DNA-topoisomerase II of door de vorming van vrije radicalen. Etoposide bleek tot metafase-arrest te leiden in fibroblasten van kuikens.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na zowel intraveneuze infusie als toediening van orale capsules vertonen de C_{max}- en AUC-waarden duidelijke intra- en inter-subject variabiliteit.

Distributie

De gemiddelde verdelingsvolumes tijdens de plateau fase liggen in het bereik van 18 tot 29 liter. Etoposide dringt slechts in geringe mate door in de cerebrospinale vloeistof. *In vitro* is etoposide sterk gebonden (97%) aan humane plasma-eiwitten.

De bindingsratio van etoposide hangt rechtstreeks samen met serumalbumine bij kankerpatiënten en normale vrijwilligers (zie rubriek 4.4). Er is een significant verband tussen niet-gebonden fractie van etoposide en bilirubine bij kankerpatiënten.

Biotransformatie

De hydroxyzuur-metabooliet [4'-dimethyl-epipodofyllezuur-9-(4,6-O-ethylideen- β -D-glucopyranoside)], gevormd door opening van de lactonring, is aanwezig in de urine van volwassenen en kinderen. Het wordt ook aangetroffen in humaan plasma, vermoedelijk als de trans-isomeer. Glucuronide- en/of sulfaatconjugaten van etoposide worden ook uitgescheiden in de menselijke urine. Daarnaast gebeurt O-demethylering van de dimethoxyfenolring via de CYP450 3A4 iso-enzymroute om de overeenstemmende catechol te vormen.

Eliminatie

Bij intraveneuze toediening kan de dispositie van etoposide het best worden omschreven als een proces in twee fasen met een distributiehelfwaardetijd van ongeveer 1,5 uur en een terminale eliminatiehelfwaardetijd van 4 tot 11 uur. De waarden voor de totale klaring liggen in het bereik van 33 tot 48 ml/min of 16 tot 36 ml/min/m² en zijn, net als de terminale eliminatiehelfwaardetijd, onafhankelijk van de dosis binnen een bereik van 100 tot 600 mg/m². Na intraveneuze toediening van ¹⁴C-etoposide (100 tot 124 mg/m²) was de gemiddelde recuperatie van radioactiviteit in de urine 56% (45% van de dosis werd uitgescheiden als etoposide) en was de fecale recuperatie van radioactiviteit 44% van de toegediende dosis na 120 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De totale klaring en de terminale eliminatiehelfwaardetijd zijn onafhankelijk van de dosis binnen een bereik van 100 tot 600 mg/m². Bij hetzelfde dosisbereik stijgen de waarden voor de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) lineair met de dosis.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie die etoposide kregen, werden een verminderde totale klaring, grotere AUC en hoger verdelingsvolume tijdens de plateau fase waargenomen (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Bij volwassen kankerpatiënten met een leverinsufficiëntie is de totale klaring van etoposide niet verminderd.

Ouderen

Hoewel er kleine verschillen in farmacokinetische parameters zijn vastgesteld tussen patiënten \leq 65 jaar en $>$ 65 jaar oud, worden deze niet klinisch significant geacht.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen is ongeveer 55% van de dosis na 24 uur uitgescheiden in de urine als etoposide. De gemiddelde renale klaring van etoposide is 7 tot 10 ml/min/m² of ongeveer 35% van de totale klaring bij een dosisbereik van 80 tot 600 mg/m². Etoposide wordt dus geklaard door zowel renale als extrarenale processen, d.w.z. metabolisering en biliaire excretie. Het effect van nierziekte op de plasmaklaring van etoposide bij kinderen is niet bekend. Bij kinderen worden verhoogde waarden van serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT) in verband gebracht met

een verminderde totale klaring van geneesmiddelen. Voorafgaand gebruik van cisplatine kan eveneens resulteren in een vermindering van de totale klaring van etoposide bij kinderen.

Bij kinderen is er sprake van omgekeerde evenredigheid tussen de plasmaconcentraties albumine en de renale klaring van etoposide.

Geslacht

Hoewel er kleine verschillen in farmacokinetische parameters zijn vastgesteld tussen de geslachten, worden deze niet klinisch significant geacht.

Geneesmiddeleninteracties

Bij een onderzoek naar de effecten van andere therapeutische middelen op de binding *in vitro* van ¹⁴C-etoposide met eiwitten in humaan serum, waren het enkel fenylbutazon, natriumsalicylaat en aspirine die de plaats innamen van eiwitgebonden etoposide bij concentraties die doorgaans worden gehaald *in vivo* (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Bij ratten en muizen werden anemie, leukopenie en trombocytopenie waargenomen, terwijl er bij honden een lichte, omkeerbare verslechtering van de lever- en nierfuncties was. Het dosisveelvoud (gebaseerd op mg/m² doses) voor deze bevindingen bij de NOAEL (no observed adverse effect level) in de preklinische onderzoeken was groter dan of gelijk aan ongeveer 0,05 keer in vergelijking met de hoogste klinische dosis. De bij preklinisch onderzoek gebruikte soorten zijn historisch gezien gevoeliger in vergelijking met mensen voor cytotoxische middelen. Testisatrofie, arrest van de spermatogenese en groeiretardatie zijn gemeld bij ratten en muizen.

Mutageniteit

Etoposide is mutageen in zoogdiercellen.

Reproductietoxiciteit

In dierproeven werd etoposide in verband gebracht met dosisgerelateerde embryotoxiciteit en teratogeniteit.

Carcinogeen potentieel

Gezien het werkingsmechanisme ervan moet etoposide worden beschouwd als een mogelijk carcinogene stof voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 300
Polysorbaat 80 (E433)
Benzylalcohol (E1519)
Ethanol
Watervrij citroenzuur (E330)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Kunststof materialen bestaande uit acryl of ABS-polymeren kunnen onder invloed van onverdund etoposide barsten. Dit effect is niet gezien na verdunning van het concentraat voor oplossing voor infusie volgens voorschrift.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon ongeopend

2 jaar

Na verdunning

De fysische en chemische stabiliteit van de verdunde oplossing tot een concentratie van 0,2 mg/ml of 0,4 mg/ml is aangetoond voor een periode van 24 uur bij 15°C -25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product direct gebruikt worden. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de duur en de omstandigheden van de opslag, deze is normaal gesproken niet langer dan 12 uur bij 15-25°C, tenzij verdunning plaats heeft gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaar het verdunde product niet in de koelkast (2°C -8°C), dit kan een neerslag veroorzaken. Oplossingen die enige vorm van neerslag vertonen mogen niet gebruikt worden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I, kleurloos, gevormde glazen injectieflacons van 5 ml, 10 ml, 30 ml en 50 ml, afgesloten met een 20 mm broombutylrubberen stop, verzegeld met een 20 mm aluminium flip-off verzegeling (groen, blauw, rood en geel respectievelijk).

Verpakkingsgrootten: Etoposide is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon van 5 ml, 10 ml, 25 ml en 50 ml.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Etoposide moet vlak voor gebruik verdund worden met 50 mg/ml (5%) dextrose in water of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor een uiteindelijke concentratie van 0,2 tot 0,4 mg/ml. Bij hogere concentraties kan neerslag van etoposide voorkomen.

Oplossingen die enige tekenen van neerslag vertonen mogen niet gebruikt worden. Etoposide **MAG NIET GEGEVEN WORDEN VIA SNELLE INTRAVENEUZE INJECTIE.**

Voor afvalverwerking en veilig omgaan met cytostatica wordt verwezen naar de richtlijnen voor omgaan met cytostatica. Ieder contact met de vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens bereiding en reconstitutie dient een strikt aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van een LAF-kast met verticale stroomrichting wordt aanbevolen.

Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden. Cytotoxische geneesmiddelen dienen niet door zwanger personeel te worden verwerkt. Bij de afvalverwerking dient de cytotoxische aard van dit middel in aanmerking te worden genomen.

Indien etoposide toch in contact komt met huid, slijmvliezen of ogen, dient onmiddellijk overvloedig met water te worden gespoeld. De huid kan grondig met zeep gereinigd worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10 E
3712BC Huis ter Heide
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110921

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 2014

Datum van laatste verlenging: 13 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 4.5: 18 maart 2021