

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etoposide Hikma 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 20 mg etoposide.
Elke 5 ml injectieflacon bevat 100 mg etoposide.
Elke 10 ml injectieflacon bevat 200 mg etoposide.
Elke 20 ml injectieflacon bevat 400 mg etoposide.
Elke 25 ml injectieflacon bevat 500 mg etoposide.
Elke 50 ml injectieflacon bevat 1000 mg etoposide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Benzylalcohol: 20 mg/ml
Ethanol 96%: 260,6 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie.
Het product is een heldere, bleekgele oplossing met vrijwel geen neerslag.
pH: 3,1 – 4,0
Osmolariteit: 338 – 404 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testiscarcinoom

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

Kleincellig longcarcinoom

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

Hodgkin-lymfoom

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

Non-Hodgkin-lymfoom

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

Acute myeloïde leukemie

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

Gestationele trofoblastische neoplasie

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

Ovariumcarcinoom

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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 etoposide voorzichtig gebeuren. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan etoposide. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Indien de Etoposide Hikma 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). Cytotoxische geneesmiddelen dienen niet door zwanger personeel te worden verwerkt.

Pediatrische patiënten

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol. Voor waarschuwingen en voorzorgen die moeten overwogen vóór het begin van de behandeling, zie rubriek 4.4.

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

Etoposide Hikma is bij pediatrische patiënten gebruikt met een doseringsbereik van 75 tot 150 mg/m²/dag gedurende 2 tot 5 dagen in combinatie met andere antineoplastische 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.

Ouderen

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

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 concentraat voor oplossing voor infusie 20 mg/ml moet vlak voor gebruik verdund worden met 5%-glucose-oplossing of 0,9%-natriumchloride-oplossing voor een uiteindelijke concentratie van 0,2 tot 0,4 mg/ml.

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 verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 antineoplastische 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, leukocyten telling 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 behandeld met chemokuren waar etoposide deel van uitmaakte.

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, corticosteroïden, antihistaminica of volume-expansie naar goeddunken van de arts. Er werd een verhoogd risico op infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties waargenomen bij gebruik van in-line filters tijdens de toediening van etoposide. In-line filters mogen niet worden gebruikt.

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 injectie.

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.

Acuut nierfalen

Meestal is bij kinderen reversibel acuut nierfalen gemeld wanneer hoge doses (2220 mg/m² of 60 mg/kg) etoposide en totale lichaamsbestraling werden gebruikt voor hematopoëtische stamceltransplantatie. De nierfunctie moet vóór en na toediening van etoposide worden geëvalueerd totdat de nierfunctie volledig hersteld is (zie rubriek 4.8).

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 van etoposide.

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 96%

Dit middel bevat 260,6 mg alcohol (ethanol) per ml.

De hoeveelheid per 5 ml injectieflacon in dit middel komt overeen met 32 ml bier of 13 ml wijn.

De hoeveelheid per 10 ml injectieflacon in dit middel komt overeen met 64 ml bier of 27 ml wijn.

De hoeveelheid per 20 ml injectieflacon in dit middel komt overeen met 128 ml bier of 53 ml wijn.

Als een dosis van 150 mg/m²/dag van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een te vroeg geboren baby dat 2 kg weegt leidt dit tot een blootstelling van 156 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 26 mg/100 ml.

Als een dosis van 150 mg/m²/dag van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een pasgeborene dat 3,5 kg weegt leidt dit tot een blootstelling van 134 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 22 mg/100 ml.

Als een dosis van 120 mg/m²/dag van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 37,97 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 6,3 mg/100 ml.

Gelijktijdig 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.

De alcohol in dit middel kan invloed hebben op kinderen. Kinderen kunnen slaperig worden of hun gedrag kan veranderen. De alcohol in dit middel kan ook invloed hebben op het concentratievermogen en lichamelijke activiteiten, zoals sporten.

De hoeveelheid alcohol in de middel kan invloed hebben op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt bedienen. Dit komt omdat alcohol invloed heeft op uw beoordelingsvermogen en reactievermogen.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij risicogroepen zoals patiënten met epilepsie of een leveraandoening, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

De alcohol in dit middel kan invloed hebben op hoe andere middelen werken.

Schadelijk bij alcoholisme.

Benzylalcohol

Etoposide Hikma bevat benzylalcohol. Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.

Verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Etoposide mag niet worden toegediend aan pasgeborene baby's (jonger dan 4 weken). Mag niet langer dan een week worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar).

Etoposide mag niet worden toegediend tijdens zwangerschap of borstvoeding. Dit is omdat grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen accumuleren in het lichaam en bijwerkingen kunnen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose). (zie rubriek 4.6)

Polysorbaat 80

Dit middel bevat 80 mg polysorbaat 80 in elke ml.

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.

Bij pasgeborenen doses > 80 mg/kg/dag polysorbaat ernstige (fatale) hepatotoxiciteit veroorzaakten.

Er moet rekening worden gehouden met het risico van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT/QTc-interval verlengen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van etoposide

Hoge dosis cyclosporine, resulterend in plasmaconcentraties boven 2000 ng/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 of fenobarbital 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.

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

Effect van etoposide op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van anti-epileptica en Etoposide Hikma 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.

Pediatrie 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 Hikma 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 Hikma 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, overgevoeligheidsreacties 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 ≥ 450 mg/m², 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking (MedDRA-termen)
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaak	Infectie waaronder opportunistische infecties als <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	vaak	acute leukemie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zeer vaak	anemie, leukopenie, myelosuppressie*, neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	vaak	anafylactische reacties**
	niet bekend	angio-oedeem, bronchospasmen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	niet bekend	tumorlyssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	duizeligheid
	soms	perifere neuropathie
	zelden	transiënte corticale blindheid, neurotoxiciteiten (bijv. slaperigheid en vermoeidheid), optische neuritis, epileptische aanvallen***
Hartaandoeningen	vaak	hartritmestoornissen, myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, transiënte systolische hypotensie na snelle intraveneuze toediening
	soms	hemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zelden	interstitiële pneumonitis, longfibrose
	niet bekend	bronchospasmen
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, anorexie, obstipatie, misselijkheid en braken
	vaak	diarree, mucositis (inclusief stomatitis en oesofagitis)
	zelden	dysgeusie, dysfagie
Lever- en galaandoeningen	zeer vaak	verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bilirubine, hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	alopecia, pigmentatie
	vaak	pruritus, uitslag, urticaria
	zelden	“radiation recall”-dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	niet bekend	acuut nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	niet bekend	onvruchtbaarheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	asthenie, malaise
	vaak	extravasatie****, flebitis

	zelden	pyrexie
<p>*Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie met fatale afloop. **Anafylactische reacties kunnen fataal zijn. *** Epileptische aanvallen 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.</p>		

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 trombocytenadir 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 gaande tot volledige kaalheid, is waargenomen bij tot 66% van de patiënten die werden behandeld met etoposide.

Hypotensie

Voorbijgaande hypotensie is gemeld na snelle intraveneuze toediening van etoposide; dit is niet in verband gebracht 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, klinisch 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% (7 van de 245 patiënten behandeld met etoposide in 7 klinische onderzoeken) 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 tumorlyssyndroom, soms met fatale afloop, is gemeld na het gebruik van etoposide samen met andere chemotherapeutica (zie rubriek 4.4).

Acuut nierfalen

Reversibel acuut nierfalen is gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij pediatrische 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. 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

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 cerebrale 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.

Na intraveneuze infusie vertonen de C_{max}- en AUC-waarden grote intra- en interindividuele variabiliteit.

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 ≤ 65 jaar en > 65 jaar oud, worden deze niet klinisch significant geacht.

Pediatrie 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 acetylsalicylzuur 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

Watervrij citroenzuur
Benzylalcohol
Polysorbaat 80
Polyethyleenglycol
Ethanol 96%

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Etoposide Hikma mag tijdens de toediening niet met andere geneesmiddelen worden gemengd. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Na verdunning:

De chemische en fysische in-use stabiliteit van de oplossing die is verdund tot een concentratie van 0,2 mg/ml is aangetoond in natriumchloride voor injectie (0,9% w/v) en glucose voor injectie (5% w/v) gedurende maximaal 24 uur bij kamertemperatuur.

De chemische en fysische in-use stabiliteit van de oplossing die is verdund tot een concentratie van 0,4 mg/ml is aangetoond in natriumchloride voor injectie (0,9% w/v) en glucose voor injectie (5% w/v) gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur voor een concentratie van 0,2 mg/ml en 12 uur voor een concentratie van 0,4 mg/ml.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I, glazen injectieflacon van 5, 10, 20, 25 en 50 ml, afgesloten met een chlorobutyl rubberen stop en verzegeld met een flip-off dop. Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De procedures voor het correct omgaan met en verwijderen van cytostatica moeten worden gevolgd.

Bij het omgaan met cytostatische stoffen is altijd voorzichtigheid geboden. Neem altijd voorzorgsmaatregelen om blootstelling te voorkomen. Zoals bij andere potentieel toxische stoffen moet voorzichtigheid worden betracht bij het hanteren en voorbereiden van etoposideoplossingen. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan etoposide. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Wanneer etoposide in contact komt met de huid of slijmvliezen, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep en de slijmvliezen spoelen met water.

Als de oplossing tekenen van neerslag vertoont of zichtbare deeltjes bevat, moet deze worden afgevoerd.

Etoposide Hikma moet vóór gebruik worden verdund met natriumchloride voor injectie (0,9% w/v) of glucose voor injectie (5% w/v) tot een concentratie van 0,2 mg/ml (dwz. 1 ml concentraat in 100 ml oplosmiddel), of tot 0,4 mg/ml (dwz. 2 ml concentraat in 100 ml oplosmiddel).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A/8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

RVG 125732

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 13 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 25 januari 2024