

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Toposin 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Toposin 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 20 mg etoposide per ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 241 mg ethanol.

Elke ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie bevat 80 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (te verdunnen voor gebruik).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testiscarcinoom

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

Kleincellig longcarcinoom

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

Hodgkin-lymfoom

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

Non-Hodgkin-lymfoom

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

Acute myeloïde leukemie

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

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

Gestationele trofoblastische neoplasie

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

Ovariumcarcinoom

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toposin 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 dosis voor Toposin bij volwassen patiënten is 50 tot 100 mg/m²/dag (etoposide-equivalent) 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 trombocytentelling 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 voorzichtigheid aan de dag worden gelegd bij het hanteren en voorbereiden van de etoposide oplossing. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan Toposin. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Indien de etoposide oplossing in contact komt met de huid of slijmvlies, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep en de slijmvlies spoelen met water (zie rubriek 6.6).

Ouderen

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 30 december 2024
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde : 3

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).

Pediatrische patiënten

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

Toposin is bij pediatrische patiënten gebruikt met een dosisbereik van 75 tot 150 mg/m²/d (etoposide-equivalent) 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 neoplasmie; testiscarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van Toposin 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.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de volgende initiële dosisaanpassing overwogen te worden in functie van de gemeten creatinineklaring.

Gemeten creatinineklaring	Dosis etoposide
> 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 daar de klaring van etoposide bij deze patiënten nog verder is verlaagd (zie rubriek 4.4). Daaropvolgende doses bij een matige en ernstige nierfunctiestoornis moeten gebaseerd zijn op de tolerantie van de patiënt en het klinisch effect (zie rubriek 4.4). Omdat etoposide en de metaboliëten ervan niet verwijderd worden bij dialyse, kan het voor en na hemodialyse worden toegediend (zie rubriek 4.9).

Wijze van toediening

Etoposide/etoposidefosfaat 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.
- Gelijktijdig gebruik van het gelekoortsvaccin of andere levende vaccins is gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.5).
- Lactatie (zie rubriek 4.6).

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toposin 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 Toposin 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 Toposin 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 Toposin. Er is melding gemaakt van fatale myelosuppressie na toediening van etoposidefosfaat. Bij patiënten die worden behandeld met Toposin 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 Toposin: 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. Toposin 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 Toposin.

Secundaire leukemie

Voorvallen van acute leukemie, die zich kunnen voordoen met of zonder myelodysplastisch syndroom, zijn beschreven bij patiënten die werden behandeld met chemokuren waar etoposide deel van uitmaakte. Het cumulatieve risico of de predisponerende factoren in verband met de ontwikkeling van secundaire leukemie zijn niet bekend. De rol van zowel de toedieningsschema's als van cumulatieve doses etoposide is gesuggereerd, maar niet duidelijk gedefinieerd.

Er is een afwijking in chromosoom 11q23 waargenomen bij sommige gevallen van secundaire leukemie bij patiënten die epipodofyllotoxines hebben gekregen. Deze afwijking is ook waargenomen bij patiënten die secundaire leukemie ontwikkelden nadat ze met chemotherapie kuren zonder epipodofyllotoxines waren behandeld en bij *de novo* ontstaan van leukemie. Een ander kenmerk dat in verband is gebracht met

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

secundaire leukemie bij patiënten die epipodofyllotoxines hebben gekregen, blijkt een korte latentie 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 Toposin, die zich manifesteert in de vorm van koude rillingen, pyrexie, tachycardie, bronchospasmen, dyspneu en hypotensie en fataal kan zijn. De behandeling is symptomatisch. Toposin moet onmiddellijk worden stopgezet, gevolgd door toediening van bloeddrukverhogende middelen, corticosteroiden, 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

Toposin 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 Toposin. Vanwege de mogelijkheid van extravasatie wordt aanbevolen de infusieplaats zorgvuldig te controleren op mogelijke infiltratie tijdens de toediening van het geneesmiddel.

Lage serumalbumine

Lage serumalbumine werd in verband gebracht met een hogere blootstelling aan etoposide. Patiënten met lage 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).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige (CrCl =15-50 ml/min) of ernstige (CrCl < 15 ml/min) nierfunctiestoornis 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 een matige en ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

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

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Tumorlysisyndroom

Tumorlysisyndroom (soms fataal) is gemeld na gebruik van etoposide samen met andere chemotherapeutica. Zorgvuldige opvolging van patiënten is vereist om vroege tekenen van tumorlysisyndroom 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 genetische raadpleging 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

Ethanol

Als een dosis van 150 mg/m² van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 44 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 7 mg/100 ml.

Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/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.

Aangezien dit middel meestal over een periode van 30-60 minuten wordt toegediend, zal het effect van alcohol minder zijn.

Polysorbaat 80

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Vanwege de kans op QT-verlenging en torsades de pointes door polysorbaten bij de mens, bestaat er een risico bij gelijktijdig gebruik van medicijnen die het QT/QTc-interval verlengen en bij patiënten met een aangeboren syndroom. Dit risico kan worden geminimaliseerd door de infusiesnelheid te verlagen.

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

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van etoposide

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Ciclosporine in een hoge dosis die resulteert in plasmaconcentraties van meer dan 2.000 ng/ml heeft bij toediening samen met orale etoposide geleid tot een toename met 80% van de blootstelling aan etoposide (AUC) en een afname met 38% van de totale klaring van etoposide in vergelijking 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 enzyminducerende anti-epileptica gaan mogelijk gepaard met een grotere klaring van etoposide en een verminderde werkzaamheid.

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 Toposin 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 vaccinatieziekte bij gebruik van het gelekoortsvaccin. 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 experimenten 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

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etoposidefosfaat 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. Toposin 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 Toposin. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Toposin 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).

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 verricht met betrekking tot 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 of 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

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

De volgende bijwerkingen werden gemeld uit klinische onderzoeken en de post-marketingervaring met etoposide. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking (MedDRA-terminologie)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	infectie*
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), neuritis optica, 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, constipatie, misselijkheid en braken
	Vaak	diarree, mucositis (inclusief stomatitis en oesofagitis)
	Zelden	dysgeusie, dysfagie

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bilirubine, hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	alopecie, 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>* Waaronder opportunistische infecties als <i>Pneumocystis jirovecii</i>-pneumonie. ** 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 volgende paragrafen is de incidentie van de bijwerkingen, weergegeven als het gemiddelde percentage, afgeleid uit onderzoeken waarbij etoposide werd gebruikt als monotherapie.

Hematologische toxiciteit

Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie (zie rubriek 4.4) met fatale afloop na toediening van etoposidefosfaat. Myelosuppressie is meestal dosisbeperkend. Het beenmerg is gewoonlijk volledig hersteld tegen dag 20, en er zijn geen meldingen van cumulatieve toxiciteit. Gewoonlijk doen nadirs van granulocyten en trombocyten zich ongeveer 10 tot 14 dagen na toediening van etoposidefosfaat voor, afhankelijk van de toedieningswijze en het behandelingsschema. Nadirs doen zich meestal vroeger voor bij intraveneuze toediening dan bij orale toediening. Leukopenie en ernstige leukopenie (minder dan 1.000 cellen/mm³) werden waargenomen bij respectievelijk 91% en 17% met etoposidefosfaat. Trombocytopenie en ernstige trombocytopenie (minder dan 50.000 trombocyten/mm³) werden waargenomen bij respectievelijk 23% en 9% met etoposidefosfaat.

Meldingen van koorts en infectie kwamen ook heel vaak voor bij patiënten met neutropenie die met etoposidefosfaat werden behandeld. Er zijn meldingen geweest van bloedingen.

Gastro-intestinale toxiciteit

Misselijkheid en braken zijn de voornaamste gastro-intestinale toxiciteiten van etoposide. De misselijkheid en het braken kunnen doorgaans onder controle worden gebracht door behandeling met anti-emetica.

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Alopecie

Omkeerbare alopecie, soms met progressie tot volledige kaalheid, werd waargenomen bij tot 44% van de patiënten die werden behandeld met etoposidefosfaat.

Hypotensie

Transiënte hypotensie na snelle toediening van de intraveneuze infusie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met etoposidefosfaat en ging niet gepaard met cardiotoxiciteit of electrocardiografische veranderingen. Hypotensie reageert gewoonlijk op stopzetting van de infusie met etoposidefosfaat en/of ondersteunende behandeling indien aangewezen. Bij het opnieuw starten van de infusie moet een tragere toedieningsnelheid worden gebruikt. Er zijn geen meldingen van vertraagde hypotensie.

Hypertensie

In klinische onderzoeken met etoposidefosfaat zijn episodes van hypertensie gemeld. Indien klinisch significante hypertensie optreedt bij patiënten die etoposidefosfaat krijgen, moet een gepaste ondersteunende behandeling worden opgestart.

Overgevoeligheid

Er zijn meldingen van anafylactische reacties die optreden tijdens of onmiddellijk na intraveneuze toediening van etoposidefosfaat. 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 etoposidefosfaat.

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 etoposidefosfaat in 7 klinische onderzoeken) van de patiënten behandeld met etoposidefosfaat. 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 etoposidefosfaat. Apneu met spontaan hervatten van de ademhaling na stopzetting van de infusie is ook gemeld.

Metabole complicaties

Tumorlysisyndroom (soms fataal) is gemeld na gebruik van etoposidefosfaat samen met andere chemotherapeutica (zie rubriek 4.4).

Acuut nierfalen

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

Pediatrische patiënten

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten is 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

Totale doses van 2,4 g/m² tot 3,5 g/m² intraveneus toegediend over drie dagen hebben geleid tot ernstige mucositis en myelotoxiciteit. Metabole acidose en gevallen van ernstige hepatotoxiciteit zijn gemeld bij patiënten die hogere dan aanbevolen doses intraveneus etoposide kregen toegediend. Vergelijkbare toxiciteiten kunnen worden verwacht bij de orale formulering. Een specifiek antigif is niet beschikbaar. De behandeling dient derhalve symptomatisch en ondersteunend te zijn en de patiënten moeten zorgvuldig worden opgevolgd. Etoposide en de metabolieten ervan worden niet gefilterd bij dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytostatica, plantaardige alkaloiden en andere 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 mcg/ml of meer) worden cellen die de mitose beginnen, gelyseerd; bij lage concentraties (0,3 tot 10 mcg/ml) wordt het de cellen verhinderd met de profase te beginnen. De samenstelling van de 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 plateaufase liggen in het bereik van 18 tot 29 liter.

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

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-metaboliet [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.

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Bij volwassen kankerpatiënten met een leverfunctiestoornis 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.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen is ongeveer 55% van de dosis na 24 uur uitgescheiden in de urine als etoposide. De

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

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 biliare 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 etoposidefosfaat worden beschouwd als een mogelijk carcinogene stof voor de mens.

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur, polysorbaat 80, ethanol, polyethyleenglycol 300.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na verdunning met 5% glucose-oplossing of 0,9% natriumchloride bedraagt de houdbaarheid in een concentratie van 0,2 mg/ml 120 uur bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Toposin 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie is verpakt in flacons à 100 mg/5 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml en 1 g/50 ml.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De procedures voor het correct omgaan met en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker 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

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

voorzichtigheid worden betracht bij het hanteren en voorbereiden van de etoposide oplossingen. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan Toposin. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Wanneer etoposide in contact komt met de huid of slijmvliesen, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep en de slijmvliesen spoelen met water.

De etoposide oplossingen moeten worden bereid onder aseptische omstandigheden.

Bereiding van de Toposin oplossing

Toposin 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet vlak voor gebruik worden verdund met 5% dextrose in water of 0,9% natriumchlorideoplossing tot een concentratie van 0,2-0,4 mg/ml. Bij hogere concentraties kan etoposide uitkristalliseren.

Product dat langs de parenterale route wordt toegediend, moet voorafgaand aan de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring. Indien verkleuring of deeltjes zichtbaar zijn, moet de (gereconstitueerde) oplossing worden weggedaan.

Toposin is uitsluitend voor eenmalig gebruik. 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 16010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 januari 1994

Datum van laatste verlenging: 3 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 6 januari 2025

TOPOSIN 20 MG/ML
concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 30 december 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

1224.13v.LD