

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etomedac 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

1 injectieflacon met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg etoposide.

1 injectieflacon met 25 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 500 mg etoposide.

Hulpstof met bekend effect: ethanol 262 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Het product is een heldere en geelachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testiscarcinoom

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

Kleincellig longcarcinoom

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

Hodgkin-lymfoom

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

Non-Hodgkin-lymfoom

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

Acute myeloïde leukemie

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

Gestationele trofoblastische neoplasie

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

Ovariumcarcinoom

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

Etomedac 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 antineoplastische geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassen patiënten

De aanbevolen dosis voor 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 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 oplossing van etoposide. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan etoposide. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Indien de oplossing met etoposide in contact komt met de huid of slijmvliezen, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep en de slijmvliezen spoelen met water (zie rubriek 6.6).

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).

Pediatrische patiënten

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

Etoposide is bij pediatrische patiënten gebruikt met een dosisbereik van 75 tot 150 mg/m²/d 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 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.

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 metabolieten ervan niet verwijderd worden bij dialyse, kan het voor en na hemodialyse worden toegediend (zie rubriek 4.9).

Wijze van toediening

Etomedac 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 een 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).

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, 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

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 chemotherapiekeuren zonder epipodofyllotoxines waren behandeld en bij *de novo* ontstaan van leukemie. Een ander kenmerk dat in verband is gebracht met 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 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 bloeddrukverhogende middelen, corticosteroiden, antihistaminica of volume-expansie, naar goeddunken van de arts. Er werd een verhoogd risico op infusiegerelateerde overgevoelighedsreacties 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.

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.

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 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 een doeltreffende anticonceptiemethode 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).

Pediatrische patiënten

Clinici moeten zich ervan bewust zijn dat Etomedac ethanol en polysorbaat 80 bevat als hulpstoffen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 33% vol ethanol (alcohol), d.w.z. 262 mg per ml. Bij een dosis van 120 mg/m² etoposide wordt aan een patiënt met een lichaamsoppervlak van 1,73 m² 2,7 g ethanol toegediend, hetgeen overeenkomt met 68 ml bier, 28 ml wijn per dosis. Schadelijk bij alcoholisme.

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

Men dient rekening te houden met mogelijke effecten op het centraal zenuwstelsel.

De hoeveelheid alcohol in dit middel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

De hoeveelheid alcohol in dit middel kan de rijvaardigheid of het vermogen van de patiënt om machines te bedienen beïnvloeden (zie rubriek 4.7).

Etoposide injectievloeistof bevat polysorbaat 80. Bij premature zuigelingen werd een levensbedreigend syndroom van lever- en nierfalen, pulmonale deterioratie, trombocytopenie en ascites geassocieerd met een injecteerbaar vitamine E-product dat polysorbaat 80 bevat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van etoposide

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 %. 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 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 gelekoortsvaccin. Levende virussen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met immuunsuppressie (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.

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, moeten geschikte anticonceptiemethoden 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. Etomedac 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. Daarom is etoposide gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met etoposide moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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 van etoposide op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

De hoeveelheid ethanol in Etomedac kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden (zie rubriek 4.4) na een behandelingskuur. Algemeen beschouwd kan etoposide 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 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 %).

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en frequentie, met 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).

BIJWERKINGEN GEMELD voor etoposide		
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	Anafylactoïde reacties***
	Niet bekend	Angio-oedeem, bronchospasmen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Tumorlyssyndroom

BIJWERKINGEN GEMELD voor etoposide		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking (MedDRA-terminologie)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Perifere neuropathie
	Zelden	Transiënte corticale blindheid, neurotoxiciteiten (bijv. slaperigheid en vermoeidheid), neuritis optica, epileptische aanvallen****
Hartaandoeningen	Vaak	Hartritestoornissen, 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
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogd 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
	Niet bekend	Oedeem van gezicht en tong
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Onvruchtbaarheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie, malaise
	Vaak	Extravasatie*****, flebitis
	Zelden	Pyrexie

*waaronder opportunistische infecties als *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie
**Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie met fatale afloop.
***anafylactoïde 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.

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 etoposide. 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 etoposide 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 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 toxiciteiten van etoposide. De misselijkheid en het braken kunnen doorgaans onder controle worden gebracht door behandeling met anti-emetica.

Alopecie

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

Veranderingen in bloeddruk

Hypotensie

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

Hypertensie

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

Overgevoeligheid

Er zijn meldingen van anafylactoïde 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 anafylactoïde reacties is onzeker. De bloeddruk normaliseert doorgaans binnen enkele uren na stopzetting van de infusie. Anafylactoïde 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 behandeling met etoposide is ook gemeld.

Metabole complicaties

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

Pediatrische patiënten

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 antgif 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 intraveneuze infusie vertonen de maximale plasmaconcentratie (C_{max})- en oppervlakte onder plasmaconcentratie/tijdcurve (AUC)-waarden duidelijke intra- en inter-subjectvariabiliteit.

Distributie

De gemiddelde verdelingsvolumes tijdens de plateaufase 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 eliminatie variërend 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/tijdcurve (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 plateau fase 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 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

Citroenzuur (anhydraat) (E330)
Polysorbaat 80
Macrogol 300
Ethanol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Van plastic hulpmiddelen gemaakt van acryl- of ABS polymeren is gemeld dat ze barsten indien ze worden gebruikt met onverdund Etomedac 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie. Dit effect is niet gerapporteerd indien etoposide concentraat voor oplossing voor infusie is verdund volgens de instructies.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend injectieflacon: 2 jaar.

Na opening vijf dagen chemisch en microbiologisch stabiel.

De fysische en chemische stabiliteit van het verdunde, gerede product (0,2 mg/ml en 0,4 mg/ml) is aangetoond voor een periode van 24 uur bij 20 °C tot 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van verdunnen het risico van een microbiologische verontreiniging uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartermijnen en –condities na het openen en voorafgaand aan de toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Als het verdunde product in zakken van PVC wordt bewaard, kan een weekmaker in het product terecht komen. Daarom wordt aanbevolen om glazen containers te gebruiken voor het verdunde product.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van helder glas (type I) met bromobutyl-rubber, vensterachtige stop en een flip-off dop van aluminium.

Verpakking met 1 injectieflacon van 5 ml.

Verpakking met 1 injectieflacon van 25 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te gebruiken conform de richtlijnen voor cytostatica.

Het concentraat voor oplossing voor infusie dient niet onverdund te worden gebruikt.

Etoposide mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Etoposide moet buiten het zicht en bereik van kinderen bewaard worden.

Etoposide uitsluitend verdunnen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie of 5 % glucose oplossingen. De concentratie van etoposide in de gereconstitueerde oplossing voor infusie dient de 0,4 mg/ml niet te overschrijden in verband met het risico van neerslagen.

Zoals bij andere potentieel cytotoxische verbindingen moet voorzichtigheid worden betracht met de verwerking van etoposide (handschoenen, masker, overall). Contact met huid en slijmvliezen dient te worden vermeden.

Huidreacties geassocieerd met accidentele blootstelling aan etoposide kunnen voorkomen. Indien etoposide in contact komt met de huid of slijmvliezen was dan de huid of de slijmvliezen grondig met water en zeep.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Spuiten, containers, absorberende materialen, oplossing en andere vervuilde materialen dienen in hiervoor bestemde inerte containers te worden geplaatst en te worden verbrand, volgens de lokale procedures.

Uitsluitend heldere, zo goed als deeltjesvrije oplossingen dienen te worden gebruikt.

Cytotoxische geneesmiddelen dienen niet door zwanger personeel te worden verwerkt.

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

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

medac
Gesellschaft für
klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30845

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2004

Datum van laatste verlenging: 07 Februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 januari 2024.