

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml, Concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 20 mg etoposide.

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg etoposide.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 200 mg etoposide.

Elke injectieflacon van 12,5 ml bevat 250 mg etoposide.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg etoposide.

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 500 mg etoposide.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 1000 mg etoposide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Benzylalcohol: 30 mg/ml

Watervrij ethanol: 240,64 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, kleurloze tot bleekgele oplossing met vrijwel geen neerslag.

pH: 3,0 – 4,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testiscarcinoom

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

Kleincellig longcarcinoom

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

Hodgkin-lymfoom

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

Non-Hodgkin-lymfoom

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

Acute myeloïde leukemie

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

Gestationele trofoblastische neoplasie

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

Ovariumcarcinoom

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Volwassen patiënten

De aanbevolen dosis voor Etoposide 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 met andere mogelijk toxische samenstellingen dient voorzichtigheid te worden betracht bij het omgaan met en het voorbereiden van etoposide. Huidreacties als gevolg van accidentele blootstelling aan etoposide kunnen voorkomen. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Als Etoposide Accord Healthcare in aanraking komt met de huid of slijmvliezen, dient u de huid onmiddellijk te wassen met water en zeep en de slijmvliezen te spoelen met water (zie rubriek 6.6).

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 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 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).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient aanpassing van de aanvangsdosis als volgt te worden overwogen, op basis van de gemeten creatinineklaring:

Gemeten creatinineklaring	Dosis etoposide
> 50 ml/min	100% van dosis
15-50 ml/min	75% van 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

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 gelekoortsvaccin 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, 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.

Noch het cumulatieve risico, noch predisponerende factoren voor de ontwikkeling van secundaire leukemie zijn bekend. De rol van zowel toedieningsschema's als cumulatieve doseringen van etoposide zijn geopperd, maar niet duidelijk aangetoond.

In sommige gevallen van secundaire leukemie bij patiënten die epipodofyllotoxinen kregen, is een afwijking in chromosoom 11q23 gezien. Deze afwijking is ook gezien bij patiënten die secundaire leukemie ontwikkelden na een behandeling met chemotherapeutische regimes die geen epipodofyllotoxinen bevatten en bij *de novo* optredende leukemie. Een ander kenmerk van secundaire leukemie bij patiënten die epipodofyllotoxinen kregen, lijkt de korte latentietijd te zijn, waarbij de gemiddelde mediane tijd tot ontwikkeling van leukemie ongeveer 32 maanden is.

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 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 tot 60 minuten) omdat er hypotensie is gemeld als mogelijke bijwerking van snelle intraveneuze infusie.

Reactie op de injectieplaats

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

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 toxiciteit.

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.

Acuut nierfalen

Vooraf bij kinderen is omkeerbaar nierfalen gemeld wanneer Etoposide Accord in hoge dosis (2220 mg/m² of 60 mg/kg) en bestraling van het gehele lichaam werden gebruikt bij hematopoëtische stamceltransplantatie. De nierfunctie dient voorafgaand aan en na toediening van Etoposide Accord te worden geëvalueerd tot volledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

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

Tumorlyssyndroom

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

Mutageen potentieel

Gezien het mutageen potentieel van etoposide is doeltreffende anticonceptie noodzakelijk bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten, tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het einde van de behandeling. Een 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).

Hulpstof(fen) waar de arts zich bewust van moet zijn:

Ethanol

Etoposide Accord Healthcare bevat 30,5% alcohol (ethanol), wat overeenkomt met 240,64 mg ethanol per ml concentraat, d.w.z. maximaal 1,2 g ethanol per injectieflacon van 5 ml, wat overeenkomt met 30 ml bier of 12,55 ml wijn, en maximaal 3 g ethanol per injectieflacon van 12,5 ml, wat overeenkomt met 75 ml bier of 31,4 ml wijn.

Dat vormt een gezondheidsrisico, onder andere voor patiënten met leverziekten, alcoholisme, epilepsie, hersenbeschadiging of -aandoeningen, zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding

geven en kinderen. De werking van andere geneesmiddelen kan worden verminderd of versterkt.

Benzylalcohol

Etoposide Accord bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen. Mag niet worden toegediend aan pasgeboren baby's (jonger dan 4 weken). Mag niet langer dan een week worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar). Voorzichtigheid is geboden bij zwangere patiënten, patiënten die borstvoeding geven of patiënten met een lever- of nieraandoening. Dit is omdat grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen accumuleren in het lichaam en bijwerkingen kunnen veroorzaken (metabole acidose).

Polysorbaat 80

Etoposide Accord Healthcare bevat polysorbaat 80. Bij pasgeborenen is levensbedreigend leversyndroom, cholestase en nierfalen, pulmonale verslechtering, trombocytopenie en ascites in verband gebracht met een injecteerbaar vitamine E-product dat polysorbaat 80 bevatte.

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 gaat gepaard met een afname van de totale lichaamsklaring van etoposide.

Gelijktijdige behandeling met fenytoïne of fenobarbital gaat gepaard met een verhoogde etoposideklaring en verminderde werking en andere enzyminducerende anti-epileptica gaan mogelijk gepaard met een grotere klaring van etoposide en een verminderde werkzaamheid.

In vitro bindt etoposide voor 97% aan plasmaeiwitten. Fenylbutazon, natriumsalicylaat en acetylsalicylzuur kunnen etoposide uit de eiwitbinding verdringen.

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 International Normalized Ratio (INR). Een zorgvuldige controle van de INR wordt dan ook aanbevolen.

Farmacodynamische interacties

Er is een verhoogd risico op fatale systemische vaccinatiesziekte 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 behandeling.

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Benzylalcohol wordt waarschijnlijk in de moedermelk uitgescheiden en kan oraal worden geabsorbeerd door de zuigeling.

Vruchtbaarheid:

Etoposide kan de mannelijke vruchtbaarheid verminderen, daarom kan overwogen worden sperma op te slaan om later nog een kind te kunnen verwekken.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Etoposide kan bijwerkingen veroorzaken die gevolgen hebben voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zoals vermoeidheid, slaperigheid, misselijkheid, braken, corticale blindheid, overgevoelighedsreacties met hypotensie. Patiënten die dit soort bijwerkingen krijgen, moeten worden geadviseerd niet te rijden 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 $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de ernst, leukopenie (91%), neutropenie (88%), anemie (72%), trombocytopenie (23%), asthenie (39%), misselijkheid en/of braken (37%), alopecie (33%) en koude rillingen en/of koorts (24%).

Tabel met overzicht van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld uit klinische onderzoeken en de post-marketingervaring met etoposide. Deze bijwerkingen worden opgesomd volgens hun systeem/orgaanklasse en frequentie, die wordt gedefinieerd door de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking (MedDRA-terminologie)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	vaak	infectie*****
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	vaak	acute leukemie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	zeer vaak	anemie, leukopenie, myelosuppressie*, neutropenie, trombocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoening en</i>	vaak	anafylactische reacties**
	niet bekend	angio-oedeem, bronchospasmen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	niet bekend	tumorlysesyndroom
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	vaak	duizeligheid
	soms	perifere neuropathie
	zelden	voorbijgaande corticale blindheid, neurotoxiciteiten (bijv. slaperigheid en vermoeidheid), neuritis optica, epileptische aanvallen***
<i>Hartaandoeningen</i>	vaak	hartritmestoornissen, myocardinfarct
<i>Bloedvataandoeningen</i>	vaak	hypertensie, transiënte systolische hypotensie na snelle intraveneuze toediening
	soms	hemorragie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	zelden	interstitiële pneumonitis, longfibrose
	niet bekend	bronchospasmen
<i>Maagdarmstelselaandoening en</i>	zeer vaak	buikpijn, anorexie, constipatie, misselijkheid en braken
	vaak	diarree, mucositis (inclusief stomatitis en oesofagitis)
	zelden	dysgeusie, dysfagie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	zeer vaak	verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bilirubine, hepatotoxiciteit
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	zeer vaak	alopecie, pigmentatie
	vaak	pruritus, uitslag, urticaria
	zelden	'radiation recall'-dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
<i>Nier- en</i>	niet bekend	acuut nierfalen

<i>urine- en urinewegaandoeningen</i>		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	niet bekend	onvruchtbaarheid
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	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. *****waaronder opportunistische infecties als <i>Pneumocystis jirovecii</i>-pneumonie</p>		

Beschrijving van geselecteerde 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. Een volledig herstel van het beenmerg wordt gewoonlijk na 20 dagen gezien. Er is geen cumulatieve toxiciteit gemeld.

Granulocyten- en trombocytennadir wordt meestal bereikt 10-14 dagen na toediening van etoposide, 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 1000 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.

Alopecia

Reversibele alopecia, soms voortschrijdend naar volledige kaalheid, werd waargenomen bij tot 66% van de patiënten die werden behandeld met etoposide.

Hypotensie

Voorbijgaande hypotensie is gemeld na snelle intraveneuze toediening van etoposide aan patiënten, maar is niet in verband gebracht met cardiale toxiciteit of ECG-veranderingen. De hypotensie reageert meestal op staken van de etoposideinfusie en/of andere gepaste ondersteunende behandelingen. Bij het opnieuw starten van de infusie dient een lagere toedieningssnelheid te worden gebruikt. Vertraagde hypotensie is niet geconstateerd.

Hypertensie

In klinische studies met etoposide voor injectie zijn episoden van hypertensie gemeld. Als bij patiënten die etoposide krijgen, significante hypertensie optreedt, moeten gepaste ondersteunende maatregelen gestart worden.

Overgevoeligheid

Anafylactische reacties zijn gemeld tijdens of onmiddellijk na intraveneuze toediening van etoposide. De rol van de concentratie of de infusiesnelheid bij het ontstaan van anafylactische reacties is niet duidelijk. De bloeddruk normaliseert meestal binnen een paar uur na staken van de infusie. Anafylactische reacties kunnen bij de eerste dosis etoposide optreden.

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.

Acuut nierfalen

In de postmarketingervaring is omkeerbaar acuut nierfalen gemeld (zie rubriek 4.4).

Metabole complicaties

Het tumorlyssyndroom (soms met fatale afloop) is gemeld na het 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Dagelijkse intraveneuze toediening gedurende drie dagen met een totale dosis van 2,4-3,5 g/m² hebben geleid tot ernstige mucositis en myelotoxiciteit. Metabole acidose en gevallen van ernstige hepatotoxiciteit zijn beschreven bij patiënten die hogere dan aanbevolen doses intraveneus etoposide kregen toegediend. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling dient daarom symptomatisch en ondersteunend te zijn, en patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. 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, podophylloxine derivaten

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

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 gezonde 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 0-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 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 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 groei retardatie 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.

6.1 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij citroenzuur
Benzylalcohol
Polysorbaat 80
Macrogol 300
Watervrij ethanol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Etoposide Accord Healthcare mag tijdens de toediening niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit van de oplossing die is verdund tot een concentratie van 0,2 mg/ml en 0,4 mg/ml, is aangetoond in natriumchloride voor injectie (0,9% w/v) en glucose voor injectie (5% w/v) gedurende respectievelijk maximaal 96 uur en maximaal 48 uur bij een temperatuur van 20 - 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Bewaar het verdunde product niet in de koelkast (2-8 °C) omdat er dan neerslag kan ontstaan.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Zie rubriek 6.3 voor voorzorgsmaatregelen bij bewaren van het verdunde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het concentraat zit in injectieflacons van 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml of 50 ml van helder glas, met teflon-rubberen stop en aluminium krimpstop.

Verpakkingsgroottes:

1 × injectieflacon van 5 ml
1 × injectieflacon van 10 ml
1 × injectieflacon van 12,5 ml
1 × injectieflacon van 20 ml
1 × injectieflacon van 25 ml
1 × injectieflacon van 50 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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 etoposide-oplossingen. 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 Accord Healthcare 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 (d.w.z.. 2 ml concentraat in 100 ml oplosmiddel). De concentratie van de verdunde oplossing mag niet hoger zijn dan 0,4 mg/ml vanwege het risico dat het geneesmiddel neerslaat. Tijdens de bereiding en reconstitutie moet een strikt aseptische techniek worden gebruikt.

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

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

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (injectieflacon van 5 ml): BE461253
Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (injectieflacon van 10 ml): BE474995
Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (injectieflacon van 12,5 ml): BE461262
Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (injectieflacon van 20 ml): BE475004
Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (injectieflacon van 25 ml): BE475013
Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (injectieflacon van 50 ml): BE475022

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/08/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 01/2024
Goedkeuringsdatum: 02/2024