

Bijlage III

Productinformatie

Opmerking:

Deze productinformatie is het resultaat van de referentieprocedure waarop de beslissing van deze Commissie betrekking heeft.

De productinformatie kan vervolgens worden bijgewerkt door de bevoegde instanties van de lidstaat, in overleg met de referentielidstaat, waar van toepassing, in overeenstemming met de procedures vastgelegd in Hoofdstuk 4 van Titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ETOPOPHOS en verwante namen (zie bijlage 1) 100 mg poeder voor oplossing voor infusie
ETOPOPHOS en verwante namen (zie bijlage 1) 1.000 mg poeder voor oplossing voor infusie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 113,6 mg etoposidefosfaat equivalent aan 100 mg etoposide.
Elke injectieflacon bevat 1.136 mg etoposidefosfaat equivalent aan 1.000 mg etoposide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testiscarcinoom

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

Kleincellig longcarcinoom

ETOPOPHOS en verwante namen is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van kleincellig longcarcinoom bij volwassenen.

Hodgkin-lymfoom

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

Non-Hodgkin-lymfoom

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

Acute myeloïde leukemie

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

Gestationele trofoblastische neoplasie

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

Ovariumcarcinoom

ETOPOPHOS en verwante namen is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van niet-epitheliaal ovariumcarcinoom bij volwassenen.

ETOPOPHOS en verwante namen is geïndiceerd voor het behandelen van platinaresistent/refractair epitheliaal ovariumcarcinoom bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen 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 oplossing van ETOPOPHOS en verwante namen. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan ETOPOPHOS en verwante namen. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Indien de oplossing met ETOPOPHOS en verwante namen 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

ETOPOPHOS en verwante namen 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 neoplasie; testiscarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van ETOPOPHOS en verwante namen 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.

<u>Gemeten creatinineklaring</u>	<u>Dosis etoposidefosfaat</u>
> 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

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 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

ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen. Er is melding gemaakt van fatale myelosuppressie na toediening van etoposidefosfaat. Bij patiënten die worden behandeld met ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen: 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. ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen.

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 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 ETOPOPHOS en verwante namen, die zich manifesteert in de vorm van koude rillingen, pyrexie, tachycardie, bronchospasmen, dyspneu en hypotensie en fataal kan zijn. De behandeling is symptomatisch. ETOPOPHOS en verwante namen moet onmiddellijk worden stopgezet, gevolgd door toediening van bloeddrukverhogende middelen, corticosteroiden, antihistaminica of volume-expansie, naar goeddunken van de arts.

Hypotensie

ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen. 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 ($\text{CrCl} = 15\text{-}50$ ml/min) of ernstige ($\text{CrCl} < 15$ 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.

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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van etoposidefosfaat

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 ETOPOPHOS en verwante namen en een verminderde werkzaamheid.

Omdat etoposidefosfaat *in vivo* wordt omgezet in etoposide door fosforylering, moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij het toedienen van etoposidefosfaat samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de fosfatase-activiteit remmen, want deze combinatie zou de werkzaamheid van etoposidefosfaat kunnen verlagen.

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

Effect van etoposidefosfaat op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van anti-epileptica en ETOPOPHOS en verwante namen 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 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 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. ETOPOPHOS en verwante namen 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 ETOPOPHOS en verwante namen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ETOPOPHOS en verwante namen 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 gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Etoposidefosfaat kan bijwerkingen veroorzaken die gevolgen hebben voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zoals vermoeidheid, slaperigheid, misselijkheid, braken, corticale blindheid, overgevoeligheidsreacties met hypotensie. Patiënten die dit soort bijwerkingen krijgen, moeten worden geadviseerd niet te rijden 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 ETOPOPHOS en verwante namen. In klinische onderzoeken waarbij ETOPOPHOS en verwante namen werd toegediend als enkelvoudig middel aan een totale dosis van ≥ 450 mg/m², waren de vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de ernst, leukopenie (91%), neutropenie (88%), anemie (72%), trombocytopenie (23%), asthenie (39%), misselijkheid en/of braken (37%), alopecie (33%) en koude rillingen en/of koorts (24%).

Tabel met overzicht van bijwerkingen

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking (MedDRA-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>Immuunsysteemaandoeningen</i>	vaak	anafylactische reacties**
	niet bekend	angio-oedeem, bronchospasmen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	niet bekend	tumorlyssyndroom
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	vaak	duizeligheid
	soms	perifere neuropathie
	zelden	transiënte 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>Maagdarmstelselaandoeningen</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>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.</p>		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

In de volgende paragrafen is de incidentie van de bijwerkingen, weergegeven als het gemiddelde percentage, afgeleid uit onderzoeken waarbij ETOPOPHOS en verwante namen 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 etoposidefosfaat. 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 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 toedieningssnelheid 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 ETOPOPHOS en verwante namen in 7 klinische onderzoeken) van de patiënten behandeld met ETOPOPHOS en verwante namen. 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, corticosteroïden, 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

Tumorlyssyndroom (soms fataal) is gemeld na gebruik van etoposidefosfaat 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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

Etoposidefosfaat wordt *in vivo* gemetaboliseerd in de werkzame stof etoposide door het proces van defosforylering. Het werkingsmechanisme van etoposidefosfaat wordt geacht hetzelfde te zijn als bij etoposide.

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. 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 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 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 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Dextran 40

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[nationaal te implementeren]

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

De oplossingen met ETOPOPHOS en verwante namen moeten worden bereid onder aseptische omstandigheden.

Bereiding van ETOPOPHOS en verwante namen 100 mg poeder voor oplossing voor infusie

Voorafgaand aan het gebruik moet de inhoud van elke injectieflacon worden gereconstitueerd met 5 of 10 ml:

- water voor injectie; of
- 5%-glucose-oplossing; of
- 0,9%-natriumchloride-oplossing.

Dit geeft een gereconstitueerde stockoplossing met 20 mg/ml of 10 mg/ml etoposide.

Na reconstitutie kan de oplossing worden toegediend zonder verdere verdunning, of de oplossing kan verder worden verdund met 5%-glucose-oplossing of 0,9%-natriumchloride-oplossing om concentraties te krijgen zo laag als 0,1 mg/ml etoposide.

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.

ETOPOPHOS en verwante namen is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg poeder voor oplossing voor infusie

ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg is bedoeld voor gebruik door farmaceutische medewerkers in centrale ziekenhuisafdelingen voor het bereiden van cytostatica. Alle stappen van de bereiding moeten worden uitgevoerd onder omstandigheden van laminaire luchtstroming. De oplossingen moeten worden bereid onder aseptische omstandigheden. De stop van de injectieflacon mag slechts één keer worden doorboord en voor het optrekken van de oplossing moet een steriele transfusieset of een ander hulpmiddel worden gebruikt. Indien spike-naalden worden gebruikt, moeten ze worden uitgerust met partikelfilters of moeten andere maatregelen worden genomen (bijv. inline-filters) om ervoor te zorgen dat uitsluitend partikelvrije oplossingen worden toegediend.

De inhoud van elke injectieflacon ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg moet worden verdund in 100 ml:

- water voor injectie; of
- 5%-glucose-oplossing; of
- 0,9%-natriumchloride-oplossing.

Dit geeft een gereconstitueerde stockoplossing met 10 mg/ml etoposide.

De verkregen stockoplossing kan worden toegediend zonder verdere verdunning, of kan verder worden verdund met 5%-glucose-oplossing of 0,9%-natriumchloride-oplossing tot een uiteindelijke concentratie van 0,1 mg/ml etoposide.

De stockoplossing moet worden opgetrokken onder aseptische omstandigheden in overeenstemming met het voorschrift van de arts en overgebracht in de infuusflessen en/of spuiten voor de individuele patiënt. Voor het optrekken moet exact worden gemeten. De stockoplossing moet zo snel mogelijk worden gebruikt (zie rubriek 6.3).

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.

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

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

[Zie bijlage 1 - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

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

<Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}>

<Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}>

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJ}>

<{DD/MM/JJJ}>

<{DD maand JJJ}>

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van [naam van het nationaal bureau link].

ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST ETIKET BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ETOPOPHOS en verwante namen 100 mg poeder voor oplossing voor infusie
ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg poeder voor oplossing voor infusie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Etoposide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat etoposide 100 mg (als fosfaat)
Elke injectieflacon bevat etoposide 1.000 mg (als fosfaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumcitraat
Dextran 40

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch. Behandel met de nodige voorzichtigheid.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP [Datum]

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partijnr.

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

< PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon (100 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ETOPOPHOS en verwante namen 100 mg poeder voor oplossing voor infusie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Etoposide

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partijnr.

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Cytotoxisch. Behandel met de nodige voorzichtigheid.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon (1.000 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg poeder voor oplossing voor infusie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Etoposide (als fosfaat)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partijnr.

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

Cytotoxisch. Behandel met de nodige voorzichtigheid.

BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

ETOPOPHOS en verwante namen (zie bijlage 1) 100 mg poeder voor oplossing voor infusie
ETOPOPHOS en verwante namen (zie bijlage 1) 1.000 mg poeder voor oplossing voor infusie

Etoposidefosfaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ETOPOPHOS en verwante namen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ETOPOPHOS en verwante namen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De naam van dit geneesmiddel is ETOPOPHOS en verwante namen. Elke injectieflacon bevat etoposidefosfaat gelijk aan etoposide 100 mg of 1.000 mg als de werkzame stof.

Etoposide behoort tot de groep geneesmiddelen die cytostatica worden genoemd en die worden gebruikt voor het behandelen van kanker.

ETOPOPHOS en verwante namen wordt gebruikt bij de behandeling van bepaalde vormen van kanker bij volwassenen:

- teelbalkanker
- kleincellige longkanker
- bloedkanker (acute myeloïde leukemie)
- tumor in het lymfestelsel (hodgkinlymfoom, non-hodgkinlymfoom)
- kanker van het voortplantingsstelsel (gestationele trofoblastische neoplasmie en eierstokkanker)

ETOPOPHOS en verwante namen wordt gebruikt bij de behandeling van bepaalde vormen van kanker bij kinderen:

- bloedkanker (acute myeloïde leukemie)
- tumor in het lymfestelsel (hodgkinlymfoom, non-hodgkinlymfoom)

De precieze reden waarom u ETOPOPHOS en verwante namen kreeg voorgeschreven, kunt u het beste met uw arts bespreken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U kreeg onlangs een levend vaccin, zoals het gelekoortsvaccin.
- U geeft borstvoeding of bent van plan borstvoeding te geven.

Indien een van bovenstaande zaken op u van toepassing is, of indien u niet zeker bent of dat zo is, neemt u contact op met uw arts. Hij of zij zal u kunnen adviseren.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt

- indien u een **infectie** heeft;
- indien u onlangs **radiotherapie of chemotherapie** heeft gekregen;
- indien de concentratie van een eiwit in uw bloed genaamd **albumine** laag is;
- indien u lever- of nierproblemen heeft.

Een doeltreffende kankerbehandeling kan kankercellen snel en in grote aantallen vernietigen. In heel zeldzame gevallen kan dit ertoe leiden dat schadelijke hoeveelheden stoffen van deze kankercellen in het bloed worden vrijgegeven. Wanneer dit gebeurt, kan dit problemen veroorzaken met de lever, de nieren, het hart of bloed, wat kan leiden tot de dood indien behandeling uitblijft.

Om dit te voorkomen, zal uw arts regelmatig een bloedonderzoek bij u moeten doen om de hoeveelheden van deze stoffen te controleren tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Dit geneesmiddel kan ertoe leiden dat de hoeveelheid van sommige bloedcellen afneemt, wat ervoor kan zorgen dat u infecties krijgt of dat uw bloed niet zo goed stolt als het zou moeten wanneer u zich snijdt. Er zal bloedonderzoek worden gedaan bij het begin van uw behandeling en voorafgaand aan elke dosis die u neemt, om er zeker van te zijn dat dit niet gebeurt.

Indien uw lever- of nierfunctie verstoord is, zal uw arts mogelijk ook regelmatig een bloedonderzoek bij u willen doen om deze waarden te controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Dit is met name belangrijk:

- indien u een geneesmiddel inneemt dat men ciclosporine noemt (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de activiteit van het immuunsysteem te minderen);
- indien u wordt behandeld met cisplatine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om kanker te behandelen);
- indien u fenytoïne gebruikt of een ander geneesmiddel voor het behandelen van epilepsie;
- indien u warfarine gebruikt (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de vorming van bloedklonters te voorkomen);
- indien u kort geleden een levend vaccin heeft gekregen;
- indien u fenylobutazon, natriumsalicylaat of aspirine gebruikt;
- indien u antracyclinen gebruikt (een groep geneesmiddelen die worden gebruikt om kanker te behandelen);

- indien u geneesmiddelen gebruikt met een vergelijkbaar werkingsmechanisme als ETOPOPHOS en verwante namen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

ETOPOPHOS en verwante namen mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij uw arts dit duidelijk heeft aangegeven.

U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van ETOPOPHOS en verwante namen.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die in de vruchtbare leeftijd zijn, moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken (bijv. de barrièremethode of condooms) tijdens de behandeling en tot minstens 6 maanden na het eind van de behandeling met ETOPOPHOS en verwante namen.

Mannelijke patiënten die worden behandeld met ETOPOPHOS en verwante namen, krijgen het advies geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de behandeling. Daarnaast wordt het mannen aanbevolen advies in te winnen over het bewaren van sperma voordat ze de behandeling starten.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die overwegen om na een behandeling met ETOPOPHOS en verwante namen een kind te krijgen, dienen dit te bespreken met hun arts of verpleegkundige.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer u zich echter moe, misselijk, duizelig of licht in het hoofd voelt, mag u niet rijden en geen machines bedienen tot u dit met uw arts heeft besproken.

ETOPOPHOS en verwante namen bevat

[Nationaal te implementeren]

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

ETOPOPHOS en verwante namen wordt u toegediend door een arts of verpleegkundige. Het wordt toegediend door middel van een trage infusie in een ader. Dit kan 30 tot 60 minuten duren.

De dosis die u krijgt, is specifiek op u afgestemd en wordt berekend door de arts. De gebruikelijke dosis, gebaseerd op etoposide, is 50 tot 100 mg/m² lichaamsoppervlakte, dagelijks gedurende 5 opeenvolgende dagen, of 100 tot 120 mg/m² lichaamsoppervlakte op dag 1, 3 en 5. Deze behandelingskuur kan daarna worden herhaald, afhankelijk van de resultaten van bloedonderzoek, maar dit gebeurt pas ten vroegste 21 dagen na de eerste behandelingskuur.

Voor kinderen die worden behandeld voor kanker van het bloed of het lymfestelsel is de dosis 75 tot 150 mg/m² lichaamsoppervlakte, dagelijks gedurende 2 tot 5 dagen.

De arts kan soms een andere dosis voorschrijven, met name indien u andere behandelingen krijgt of heeft gekregen voor uw kanker of indien u nierproblemen heeft.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Omdat ETOPOPHOS en verwante namen aan u wordt toegediend door een arts of verpleegkundige, is het niet waarschijnlijk dat u een overdosis krijgt. Indien dit echter wel zou gebeuren, zal uw arts alle eventuele symptomen die volgen, behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende symptomen krijgt: opzwellen van uw tong of keel, ademhalingsmoeilijkheden, versnelde hartslag, rood wordende huid of een huiduitslag. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.

Ernstige **schade aan de lever, de nieren of het hart** door een aandoening genaamd tumorlyssyndroom, veroorzaakt door schadelijke hoeveelheden van stoffen van de kankercellen die in de bloedsomloop terechtkomen, is soms waargenomen wanneer ETOPOPHOS en verwante namen wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van kanker.

Mogelijke bijwerkingen die zijn waargenomen bij ETOPOPHOS en verwante namen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- bloedafwijkingen (dit is de reden dat er bloedonderzoeken worden gedaan tussen de behandelingskuren)
- tijdelijke haaruitval
- misselijkheid en braken
- buikpijn
- verlies van eetlust
- veranderingen in de huidskleur (pigmentatie)
- verstopping (obstipatie)
- zich zwak voelen (asthenie)
- zich ziek voelen (malaise)
- leverschade (hepatotoxiciteit)
- toename van leverenzymen
- verhoogde bilirubine (geelzucht)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- acute leukemie
- onregelmatige hartslag (hartritme stoornissen), of een hartaanval (myocardinfarct)
- duizeligheid
- diarree
- reacties op de infusieplaats
- ernstige allergische reacties
- hoge bloeddruk
- lage bloeddruk
- pijn aan de lippen, of zweertjes in de mond of keel
- huidproblemen zoals jeuk of huiduitslag
- ontsteking van een ader
- infectie

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- tintelende of gevoelloze handen en voeten
- bloedingen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- brandend maagzuur
- blozen
- slikproblemen
- een verandering in hoe de dingen smaken
- ernstige allergische reacties
- stuipen (convulsies)
- koorts
- slaperigheid of vermoeidheid
- ademhalingsproblemen
- tijdelijke blindheid
- ernstige reacties van de huid en/of slijmvliezen, kan gepaard gaan met pijnlijke blaren en koorts, alsook uitgebreid loskomen van de huid (stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse)
- een uitslag die lijkt op zonnebrand die zich kan voordoen op huid die eerder aan radiotherapie is blootgesteld en die ernstig kan zijn ('radiation recall'-dermatitis)

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

- tumorlyssyndroom (complicaties door stoffen van behandelde kankercellen die in het bloed terecht komen)
- opzwellen van tong en gezicht
- onvruchtbaarheid
- ademhalingsmoeilijkheden

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

[Nationaal te implementeren]

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de injectieflacon na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is etoposidefosfaat. Elke injectieflacon bevat etoposidefosfaat gelijk aan etoposide 100 mg of 1.000 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat en Dextran 40.

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet ETOPOPHOS en verwante namen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ETOPOPHOS en verwante namen is een wit tot gebroken wit droog poeder. Het wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een butylrubber stop en aluminium afscheurbare verzegeling.

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italië
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

[Nationaal te implementeren]

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding van intraveneuze oplossing

De procedures voor het correct omgaan met en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker moeten worden gevolgd.

De oplossingen met ETOPOPHOS en verwante namen moeten worden bereid onder aseptische omstandigheden.

Voorafgaand aan het gebruik moet de inhoud van elke injectieflacon worden gereconstitueerd met 5 of 10 ml:

- water voor injectie; of
- 5%-glucose-oplossing; of
- 0,9%-natriumchloride-oplossing.

Dit geeft een gereconstitueerde stockoplossing met 20 mg/ml of 10 mg/ml etoposide.

Na reconstitutie kan de oplossing worden toegediend zonder verdere verdunning, of de oplossing kan verder worden verdund met 5%-glucose-oplossing of 0,9%-natriumchloride-oplossing om concentraties te krijgen zo laag als 0,1 mg/ml etoposide.

Gebruik enkel heldere oplossingen. Troebele of verkleurde oplossingen moeten worden weggedaan.

ETOPOPHOS en verwante namen is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg poeder voor oplossing voor infusie

ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg is bedoeld voor gebruik door farmaceutische medewerkers in centrale ziekenhuisafdelingen voor het bereiden van cytostatica. Alle stappen van de bereiding moeten worden uitgevoerd onder omstandigheden van laminaire luchtstroming. De oplossingen moeten worden bereid onder aseptische omstandigheden. De stop van de injectieflacon mag slechts één keer worden doorboord en voor het optrekken van de oplossing moet een steriele transfusieset of een ander hulpmiddel worden gebruikt. Indien spike-naalden worden gebruikt, moeten ze worden uitgerust met partikelfilters of moeten andere maatregelen worden genomen (bijv. inline-filters) om ervoor te zorgen dat uitsluitend partikelvrije oplossingen worden toegediend.

De inhoud van elke injectieflacon ETOPOPHOS en verwante namen 1.000 mg moet worden verdund in 100 ml:

- water voor injectie; of
- 5%-glucose-oplossing; of
- 0,9%-natriumchloride-oplossing.

Dit geeft een gereconstitueerde stockoplossing met 10 mg/ml etoposide.

De verkregen stockoplossing kan worden toegediend zonder verdere verdunning, of kan verder worden verdund met 5%-glucose-oplossing of 0,9%-natriumchloride-oplossing tot een uiteindelijke concentratie van 0,1 mg/ml etoposide.

De stockoplossing moet worden opgetrokken onder aseptische omstandigheden in overeenstemming met het voorschrift van de arts en overgebracht in de infuusflessen en/of spuiten voor de individuele patiënt. Voor het optrekken moet exact worden gemeten. De stockoplossing moet zo snel mogelijk worden gebruikt.

ETOPOPHOS en verwante namen mag met geen enkel ander geneesmiddel worden vermengd.

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

Toediening en dosering

ETOPOPHOS en verwante namen wordt toegediend door middel van een trage intraveneuze infusie (gewoonlijk over een periode van 30 tot 60 minuten). ETOPOPHOS en verwante namen **MAG NIET WORDEN TOEGEDIEND MET EEN SNELLE INTRAVENEUZE INFUSIE.**

De aanbevolen dosis voor ETOPOPHOS en verwante namen 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 die mogelijk de beenmergreserve in het gedrang hebben gebracht.

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 ETOPOPHOS en verwante namen. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan ETOPOPHOS en verwante namen. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Indien de oplossing met ETOPOPHOS en verwante namen in contact komt met de huid of slijmvliezen, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep en de slijmvliezen spoelen met water.

Voorzoek extravasatie.

Ouderen

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

Pediatrisch gebruik

ETOPOPHOS en verwante namen is bij pediatrie 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.

Nierfunctiestoornis

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

<u>Gemeten creatinineklaring (CrCl)</u>	<u>Dosis etoposidefosfaat</u>
> 50 ml/min	100% van de dosis
15-50 ml/min	75% van de dosis

Daaropvolgende doses moeten gebaseerd zijn op de tolerantie van de patiënt en het klinisch effect. Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min die nierdialyse krijgen, moet een verdere verlaging van de dosis worden overwogen.