

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPOSIN 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EPOSIN 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion contient 100 mg, resp. 500 mg d'étoposide par 5 ml, resp. 25 ml.

Excipients à effet notoire: Eposin 20 mg/ml contient 30,0 mg d'alcool benzylique et < 1 ml d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution claire, jaunâtre, visqueuse, pratiquement exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cancer testiculaire

EPOSIN est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer testiculaire primaire, récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.

Cancer du poumon à petites cellules

EPOSIN est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules, chez l'adulte.

Lymphome de Hodgkin

EPOSIN est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome de Hodgkin chez l'adulte et les patients pédiatriques.

Lymphome non-hodgkinien

EPOSIN est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome non-hodgkinien chez l'adulte et les patients pédiatriques.

Leucémie aiguë myéloïde

EPOSIN est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde chez l'adulte et les patients pédiatriques.

Néoplasies trophoblastiques gestationnelles

EPOSIN est indiqué en traitement de première et de seconde intentions en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés pour les néoplasies trophoblastiques gestationnelles à haut risque chez l'adulte.

Cancer de l'ovaire

EPOSIN est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer non épithélial de l'ovaire, chez l'adulte.

EPOSIN est indiqué dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine,

chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

EPOSIN doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques (voir rubrique 4.4).

Posologie

Population adulte

La dose recommandée d'EPOSIN chez l'adulte est de 50 à 100 mg/m²/jour (équivalent étoposide) aux jours 1 à 5 ou de 100 à 120 mg/m² aux jours 1, 3 et 5 toutes les 3 à 4 semaines, en association à d'autres médicaments indiqués dans la maladie à traiter. La posologie doit être modifiée pour tenir compte des effets myélosuppresseurs des autres médicaments de l'association ou des effets des radiothérapies ou chimiothérapies antérieures (voir rubrique 4.4), qui peuvent avoir compromis les réserves médullaires. Au-delà de la dose initiale, les doses doivent être ajustées si la numération des neutrophiles est inférieure à 500 cellules/mm³ pendant plus de 5 jours. En outre, la dose doit être ajustée en cas d'apparition de fièvre, d'infection, ou en présence d'une numération thrombocytaire inférieure à 25 000 cellules/mm³, qui n'est pas due à la maladie. Les doses de suivi doivent être ajustées en cas de toxicités de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale de la créatinine est inférieure à 50 ml/min. En présence d'une clairance de la créatinine basse, de 15 à 50 ml/min, une diminution de la dose de 25 % est recommandée.

Précautions d'administration : Comme tous les agents potentiellement toxiques, il convient d'être prudent lors de la manipulation et de la préparation de la solution d'EPOSIN. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à EPOSIN peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution d'EPOSIN entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon et rincer la muqueuse à l'eau claire (voir rubrique 6.6).

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans), autre que la restriction concernant la fonction rénale (voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique

Lymphome de Hodgkin ; Lymphome non-hodgkinien ; Leucémie aiguë myéloïde

EPOSIN a été utilisé chez les patients pédiatriques à des doses allant de 75 à 150 mg/m²/j (équivalent étoposide) pendant 2 à 5 jours en association d'autres agents antinéoplasiques. Consulter les protocoles et recommandations actuels spécialisés pour déterminer le schéma thérapeutique adéquat.

Cancer de l'ovaire ; cancer du poumon à petites cellules ; néoplasies trophoblastiques gestationnelles ; cancer testiculaire

La sécurité et l'efficacité d'EPOSIN chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la modification suivante de la dose initiale doit être envisagée en fonction de la clairance de la créatinine mesurée.

<u>Clairance de la créatinine mesurée</u>	<u>Dose d'étoposide</u>
> 50 ml/min	100 % de la dose
15-50 ml/min	75 % de la dose

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min et sous dialyse, il est probable qu'une réduction posologique supplémentaire soit nécessaire car la clairance de l'étoposide est davantage réduite chez ces patients (voir rubrique 4.4). Les doses ultérieures chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère doivent être basées sur la tolérance du patient et l'effet clinique (voir rubrique 4.4). L'étoposide et ses métabolites n'étant pas dialysables, le médicament peut être administré avant et après l'hémodialyse (voir rubrique 4.9).

Mode d'administration

L'étoposide est administré par perfusion intraveineuse lente (généralement sur une période de 30 à 60 minutes) (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.5).
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Ne pas administrer aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. (voir rubrique 4.4 Alcool benzylique).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

EPOSIN doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques. Dans tous les cas où EPOSIN est envisagé pour la chimiothérapie, le médecin doit évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport au risque de réactions indésirables. La plupart des réactions indésirables sont réversibles, si elles sont décelées assez tôt. En cas de réaction sévère, la posologie du médicament doit être réduite ou l'administration arrêtée et des mesures correctives appropriées doivent être prises, selon le jugement clinique du médecin. La reprise du traitement par EPOSIN doit se faire avec précaution, en tenant compte de manière réaliste des besoins thérapeutiques d'une part et des risques de toxicité récurrente d'autre part.

Myélosuppression

La myélosuppression est dose-limitante et la toxicité la plus significative associée au traitement par EPOSIN. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. Les patients traités par EPOSIN devront faire l'objet d'une surveillance étroite et fréquente à ce sujet pendant et après le traitement. Il y aura donc lieu de vérifier les paramètres hématologiques suivants au début du traitement et avant chaque dose suivante d'EPOSIN : numération plaquettaire, taux d'hémoglobine, numération différentielle leucocytaire. Si une radiothérapie ou une chimiothérapie ont été administrées avant le début du traitement par étoposide, un intervalle adéquat doit être respecté avant le début du traitement afin de permettre le rétablissement des réserves médullaires. EPOSIN ne doit pas être administré si la numération des neutrophiles est inférieure à 1 500 cellules/mm³ ou si la numération plaquettaire est inférieure à 100 000 cellules/mm³, sauf si cela est

dû au cancer. Ajuster les doses ultérieures par rapport à la dose initiale si le nombre de neutrophiles devient inférieur à 500 cellules/mm³ pendant plus de 5 jours ou est associé à une fièvre ou à une infection, si le nombre de plaquettes sanguines devient inférieur à 25 000 cellules/mm³, si une toxicité de grade 3 ou 4 se développe ou si la clairance rénale est inférieure à 50 ml/min. Une myélosuppression sévère peut entraîner une infection ou une hémorragie. Les infections bactériennes doivent être jugulées avant l'instauration du traitement par EPOSIN.

Leucémie secondaire

La survenue d'une leucémie aiguë, pouvant s'accompagner ou non d'un syndrome myélodysplasique, a été décrite chez des patients ayant été traités par des chimiothérapies à base d'étoposide. Le risque cumulé et les possibles facteurs de prédisposition à une leucémie secondaire sont inconnus. Le rôle de la fréquence d'administration et celui des doses cumulées d'étoposide a été évoqué, mais sans que cela soit clairement établi.

Une anomalie du chromosome 11q23 a été observée dans certains cas de leucémie secondaire chez des patients ayant pris des épipodophyllotoxines. Cette anomalie a également été observée chez des patients ayant développé une leucémie secondaire après un traitement par des chimiothérapies ne contenant pas d'épipodophyllotoxines, ainsi que chez des patients ayant une leucémie de novo. Une autre caractéristique des leucémies secondaires chez des patients ayant reçu des épipodophyllotoxines est leur courte période de latence, le temps moyen de développement de la leucémie étant d'environ 32 mois.

Hypersensibilité

Le médecin sera vigilant en ce qui concerne l'apparition possible de réactions anaphylactiques à EPOSIN, pouvant se manifester par frissons, pyrexie, tachycardie, bronchospasme, dyspnée et hypotension, parfois fatals. Le traitement sera symptomatique. Il y a lieu d'interrompre immédiatement le traitement par EPOSIN et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin. Une augmentation du risque de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion a été observée lorsque des filtres en ligne ont été utilisés pendant l'administration d'étoposide. Les filtres en ligne ne doivent pas être utilisés.

Hypotension

EPOSIN doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse lente (généralement d'une durée de 30 à 60 minutes) car l'hypotension a été signalée comme étant un effet secondaire possible de l'injection intraveineuse trop rapide.

Réaction au site d'injection

Des réactions peuvent survenir au site d'injection pendant l'administration d'EPOSIN. En raison du risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion afin de prévenir une possible infiltration pendant l'administration du médicament.

Sérumalbumine basse

Une sérumalbumine basse est associée à une exposition accrue à l'étoposide. En conséquence, les patients présentant une sérumalbumine basse peuvent avoir un risque accru de développer des toxicités liées à l'étoposide.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été rapportés lorsque l'Eposin à haute dose (2220 mg/m² ou 60 mg/kg) et l'irradiation totale du corps ont été utilisés dans le cadre d'une greffe de

cellules souches hématopoïétiques, surtout chez les enfants. La fonction rénale doit être évaluée avant et après l'administration d'Eposin jusqu'à la récupération complète de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr : 15 à 50 ml/min) à sévère (ClCr < 15 ml/min) sous hémodialyse, l'étoposide doit être administré à une dose réduite (voir rubrique 4.2). Les paramètres hématologiques doivent être mesurés et des ajustements posologiques envisagés pour les cycles suivants en fonction des toxicités hématologiques et de l'effet clinique chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère.

Insuffisance hépatique

La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée chez les patients insuffisants hépatiques en raison du risque d'accumulation.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale, dont certains fatals, ont été rapportés après l'utilisation d'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place afin de déceler suffisamment tôt les possibles signes de syndrome de lyse tumorale, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque tels que tumeur volumineuse réceptive au traitement, et insuffisance rénale. Des mesures préventives adéquates doivent également être envisagées chez les patients présentant un risque de complication du traitement.

Potentiel mutagène

En raison du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire, tant chez les hommes que chez les femmes, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Une consultation génétique est recommandée si le/la patient(e) souhaite avoir des enfants après la fin du traitement. Étant donné que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, une conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure (voir rubrique 4.6).

Excipients

Ethanol: Ce produit contient 24% p/v d'éthanol.

Chaque **flacon de 5 ml** contient jusqu'à 1,2 g d'alcool (éthanol). La quantité en 5 ml de ce médicament est équivalente à 30 ml de bière ou 12 ml de vin. Une dose de 5 ml de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 17,14 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 2,86 mg/100 ml.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes et les adolescents, et est peu susceptible d'avoir un effet notable chez les enfants. Chez les jeunes enfants, certains effets peuvent survenir comme par exemple la somnolence. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Dangereux pour les patients souffrant d'alcoolisme. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Chaque **flacon de 25 ml** contient jusqu'à 6 g d'alcool (éthanol). La quantité en 25 ml de ce médicament est équivalente à 150 ml de bière ou 60 ml de vin. Une dose de 25 ml de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 85,7 mg/kg d'éthanol

susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 14,3 mg/100 ml.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines, vu que l'alcool peut altérer le jugement et la rapidité de réaction. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou qui allaitent, les enfants et les groupes à haut risque tels que les patients atteints d'une maladie du foie ou d'épilepsie. L'alcool contenu dans cette préparation est susceptible d'affecter les enfants. Ces effets peuvent inclure la somnolence et des changements de comportement. Cela peut également affecter leur capacité à se concentrer et à participer à des activités physiques. Dangereux pour les patients souffrant d'alcoolisme. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Polysorbate 80

EPOSIN contient du polysorbate 80. Chez les prématurés, un syndrome potentiellement fatal incluant une insuffisance hépatique et rénale, une altération de la fonction pulmonaire, une thrombocytopénie et une ascite, a été associé à l'administration d'un produit injectable à base de vitamine E, qui contenait du polysorbate 80.

Alcool benzylique

Ce médicament contient 30 mg d'alcool benzylique par ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à un risque d'effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. Ne pas utiliser chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines) sauf recommandation contraire du médecin. Dû au risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants, l'alcool benzylique ne peut pas être utilisé chez les jeunes enfants (moins de 3 ans) pendant plus d'une semaine, sauf recommandation contraire du médecin.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Des quantités importantes d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans l'organisme lorsqu'elle provoque une acidose métabolique. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique d'étoposide

La cyclosporine à dose élevée, donnant des concentrations plasmatiques supérieures à 2000 ng/ml, a entraîné, lorsqu'elle était associée à l'étoposide oral, une augmentation de l'exposition (AUC) à l'étoposide de 80 % par rapport à l'administration d'étoposide seul, avec une diminution de 38 % de sa clairance corporelle totale.

Un traitement concomitant par cisplatine est associé à une réduction de la clairance corporelle totale de l'étoposide.

Un traitement concomitant par phénytoïne est associé à une augmentation de la clairance de l'étoposide et à une réduction de son efficacité, et d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent être associés à une augmentation de la clairance d'EPOSIN et, par conséquent, à une diminution de son efficacité.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %. La phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'aspirine peuvent déplacer l'étoposide de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Effets de l'étoposide sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'administration conjointe d'antiépileptiques et d'EPOSIN peut diminuer le contrôle des crises, en raison d'interactions pharmacocinétiques entre les médicaments.

Un traitement concomitant par warfarine peut donner lieu à une élévation de l'INR (ratio international normalisé). Il est recommandé de surveiller étroitement l'INR.

Interactions pharmacocinétiques

Il existe un risque accru de maladie vaccinale systémique fatale en cas d'utilisation du vaccin de la fièvre jaune. L'utilisation de vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.3).

On peut s'attendre à ce que l'utilisation antérieure ou concomitante d'autres médicaments ayant des effets myélosuppresseurs similaires à ceux de l'étoposide induise des effets additifs ou synergiques (voir rubrique 4.4).

Une résistance croisée a été rapportée entre les anthracyclines et l'étoposide au cours d'études précliniques.

Ethanol

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception appropriés pour éviter toute grossesse pendant le traitement par étoposide. L'étoposide s'est avéré tératogène chez la souris et le rat (voir rubrique 5.3). En raison du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire, tant chez les hommes que chez les femmes, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Une consultation génétique est recommandée si le/la patient(e) souhaite avoir des enfants après la fin du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'étoposide chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). De façon générale, l'étoposide peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. EPOSIN ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme justifie un traitement par étoposide. Il convient d'expliquer aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par ce médicament, informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'étoposide est excrété dans le lait maternel. Il existe un risque de réactions indésirables graves à

EPOSIN pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par EPOSIN, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Étant donné que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, une conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'étoposide peut provoquer des effets indésirables qui altèrent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, telles que fatigue, somnolence, nausées, vomissements, cécité corticale, réactions d'hypersensibilité avec hypotension. Il convient de conseiller aux patients qui développent ces effets indésirables de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

La myélosuppression dose-limitante est la toxicité la plus significative associée au traitement par étoposide. Dans les études cliniques avec étoposide administré en monothérapie à une dose totale $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, les réactions indésirables les plus fréquentes, quelle que soit leur sévérité, étaient : leucopénie (91 %), neutropénie (88 %), anémie (72 %) thrombocytopénie (23 %), asthénie (39 %), nausées et/ou vomissement (37 %), alopecie (33 %) et frissons et/ou fièvre (24 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les études cliniques sur EPOSIN et dans le cadre de la pharmacovigilance, post-commercialisation. Le tableau suivant dresse la liste des effets indésirables, qui sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention suivante : *très fréquent* ($\geq 1/10$), *fréquent* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *peu fréquent* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable (termes MedDRA)
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Infection ¹
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</i>	Fréquent	Leucémie aiguë
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique *</i>	Très fréquent	Myélosuppression ² , leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, anémie
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Infarctus du myocarde, arythmies
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquent	Réactions de type anaphylactique ³
	Indéterminée	angio-oedème, bronchospasme

<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Indéterminée	Syndrome de lyse tumorale
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Étourdissements
	Peu fréquent	Neuropathie périphérique
	Rare	Convulsions ⁴ , névrite optique, cécité corticale transitoire, neurotoxicités (p. ex. somnolence, fatigue)
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquent	Hypotension systolique transitoire suite à une administration intraveineuse rapide, hypertension
	Peu fréquent	Hémorragie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle
	Indéterminée	bronchospasme
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent	Douleur abdominale, constipation, nausées et vomissements, anorexie
	Fréquent	Mucosite (incluant stomatite et œsophagite), diarrhée
	Rare	Dysphagie, dysgueusie
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Très fréquent	élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la phosphatase alcaline, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la bilirubine, hépatotoxicité
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Indéterminée	insuffisance rénale aiguë
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Très fréquent	Alopécie, pigmentation
	Fréquent	Éruption cutanée, urticaire, prurit
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, réactivation d'une radiodermite
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Indéterminée	Infertilité
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Asthénie, malaise
	Fréquent	Extravasation ⁵ , phlébite
	Rare	Fièvre
¹ y compris infections opportunistes telles que pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ² Une myélosuppression fatale a été rapportée. ³ Les réactions anaphylactiques peuvent être fatales ⁴ Les convulsions sont parfois associées à des réactions allergiques. ⁵ Les complications post-AMM signalées pour l'extravasation étaient : toxicité locale pour les tissus mous, gonflement, douleur, cellulite, et nécrose, dont nécrose cutanée		

Description de certaines réactions indésirables

Dans les paragraphes ci-dessous, les incidences des effets indésirables, indiquées en pourcentage moyen, sont tirées des études qui ont utilisé EPOSIN en monothérapie.

Hématotoxicité

Une myélosuppression (voir rubrique 4.4) d'issue fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. La myélosuppression nécessite, le plus souvent, de limiter la dose. La restauration de la fonction médullaire est généralement complète au 20^{ème} jour, et aucune toxicité cumulative n'a été rapportée. Les nadirs des numérations granulocytaire et plaquettaire tendent à survenir 10 à 14 jours après l'administration d'étoposide, en fonction de la voie d'administration et du schéma posologique. Les nadirs surviennent plus tôt avec la voie intraveineuse, comparée à la voie orale. Des cas de leucopénie et de leucopénie sévère (moins de 1 000 cellules/mm³) ont été observés chez 91 % et 17 % des patients, respectivement, avec l'étoposide. Des cas de thrombocytopénie et de thrombocytopénie sévère (moins de 50 000 cellules/mm³) ont été observés chez 23 % et 9 % des patients, respectivement, avec l'étoposide. Des cas de fièvre et d'infection ont également été rapportés très fréquemment chez les patients présentant une neutropénie et traités par étoposide. Des cas de saignement ont été rapportés.

Toxicité gastro-intestinale

Nausées et vomissements sont les principales toxicités gastro-intestinales de l'étoposide. Les nausées et les vomissements sont généralement pris en charge par traitement antiémétique.

Alopécie

L'alopécie réversible, évoluant parfois vers une alopécie totale, a été observée chez un maximum de 44 % des patients traités par étoposide.

Hypotension

Une hypotension transitoire après une administration intraveineuse rapide a été signalée chez des patients traités par étoposide et n'a pas été associée à une toxicité cardiaque ou à des modifications à l'électrocardiogramme. L'hypotension se rétablit généralement à l'arrêt de la perfusion de l'étoposide et/ou répond à d'autres traitements, si nécessaire. Lors de la reprise de la perfusion, il convient d'utiliser un débit de perfusion plus lent. Aucune hypotension différée n'a été observée.

Hypertension

Dans les études cliniques sur l'étoposide, des épisodes d'hypertension ont été signalés. En cas d'hypertension cliniquement significative chez les patients recevant l'étoposide, un traitement de soutien approprié doit être instauré.

Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques ont été observées pendant ou immédiatement après l'administration intraveineuse de l'étoposide. Le rôle que joue la concentration ou le débit de la perfusion dans le développement des réactions anaphylactiques est indéterminé. La tension artérielle se rétablit généralement en quelques heures après l'arrêt de la perfusion. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir avec la dose initiale de l'étoposide.

Des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4), se manifestant par frissons, tachycardie, bronchospasme, dyspnée, diaphorèse, pyrexie, prurit, hypertension ou hypotension, syncope,

nausées, et vomissements, ont été signalées chez 3 % (7 patients sur les 245 traités par EPOSIN dans 7 études cliniques) des patients traités par EPOSIN. Des rougeurs du visage ont été observées chez 2 % des patients et des éruptions cutanées chez 3 %. Ces réactions se sont généralement résolues rapidement à l'arrêt de la perfusion et avec l'administration d'agents vasopresseurs, de corticoïdes, d'antihistaminiques ou de solutés de remplissage, au besoin.

Des réactions aiguës fatales associées à un bronchospasme ont été rapportées avec l'étoposide. L'apnée a également été observée, avec reprise spontanée de la respiration après l'arrêt de la perfusion.

Complications métaboliques

Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois fatals, ont été rapportés après l'utilisation de l'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité devrait être similaire pour les patients pédiatriques et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be,
- au Luxembourg via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

Une mucosite et une myélosuppression sévères ont été observées suite à l'administration de doses totales de 2,4 g/m² à 3,5 g/m² par voie intraveineuse pendant 3 jours. Des cas d'acidose métabolique et de toxicité hépatique sévère ont été décrits chez les patients qui recevaient des doses plus élevées que celles recommandées. On peut s'attendre à des toxicités similaires avec la forme orale. On ne dispose d'aucun antidote spécifique. Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent cytostatique : dérivés de la podophyllotoxine (alcaloïde naturel).

Code ATC : L01CB01.

Mécanisme d'action

L'effet principal de l'étoposide semble apparaître lors de la phase S tardive et G₂ précoce du cycle cellulaire des mammifères. On observe deux types de réponse dose-dépendante : à haute concentration (10 mcg/ml ou davantage), les cellules en mitose sont lysées ; à une concentration plus basse (0,3 à 10 mcg/ml), la prophase est inhibée. L'appareil microtubulaire n'est pas affecté. L'effet macromoléculaire principal de l'étoposide semble être une rupture du double brin d'ADN par une interaction avec sa topoisomérase II ou par la formation de radicaux libres. L'étoposide a entraîné une inhibition de la métaphase dans les fibroblastes de poussins.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration intraveineuse ou de capsule orale, les valeurs de C_{max} et d'AUC ont montré une variabilité importante intra et inter-sujets.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 18 à 29 litres. L'étoposide pénètre faiblement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). *In vitro*, l'étoposide se lie fortement (à 97%) aux protéines du plasma humain.

Le taux de liaison de l'étoposide correspond étroitement au taux d'albumine sérique, tant chez les sujets normaux que chez les patients atteints de cancer (voir rubrique 4.4). Chez les patients atteints de cancer, la fraction libre de l'étoposide correspond de manière significative à celle de la bilirubine.

Biotransformation

Le métabolite hydroxyacide [acide 4'diméthyl-épipodophyllique-9-(4,6 O-éthylidène-β-D-glucopyranoside)], formé par l'ouverture du cycle lactone, est retrouvé dans l'urine chez l'adulte comme chez l'enfant. Il est également présent dans le plasma, vraisemblablement sous la forme d'un isomère trans. Chez l'homme, les glucurono- et/ou les sulfoconjugués de l'étoposide sont également excrétés dans l'urine. En outre, par une voie impliquant l'isoenzyme CYP450 3A4, il peut se produire une O-déméthylation du cycle diméthoxyphénol, conduisant à la production du catéchol correspondant.

Élimination

En administration intraveineuse, la distribution de l'étoposide peut être adéquatement décrite comme un processus biphasique avec une demi-vie de distribution d'environ 1,5 heures et une demi-vie d'élimination terminale de 4 à 11 heures. La clairance corporelle totale varie entre 33 et 48 ml/min ou 16 à 36 ml/min/m² et comme la demi-vie d'élimination terminale, elle est indépendante de la dose dans un intervalle de 100- 600 mg/m². Après administration intraveineuse d'étoposide marqué au C¹⁴ (100-124 mg/m²), la radioactivité moyenne retrouvée dans l'urine après 120 heures s'élève en moyenne à 56 % de la dose (45 % de cette quantité étant excrétée sous forme d'étoposide) ; dans les selles, on récupère 44 % de la radioactivité totale après 120 heures.

Linéarité/Non-linéarité

La clairance corporelle totale et la demi-vie d'élimination terminale sont indépendantes de la dose de 100 à 600 mg/m². Pour la même plage de doses, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique au cours du temps (AUC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) augmentent de façon linéaire à mesure que la dose augmente.

Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux recevant de l'étoposide, l'AUC est augmentée tandis que la clairance corporelle totale ainsi que le volume de distribution à l'état d'équilibre sont diminués (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les adultes cancéreux présentant une insuffisance hépatique, la clairance corporelle totale de l'étoposide n'est pas réduite.

Population âgée

Quoique de légères variations des paramètres pharmacocinétiques aient été observées entre les patients âgés de ≤ 65 ans et ceux de plus de 65 ans, celles-ci ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, environ 55 % de la dose est excrétée dans l'urine en 24 heures, sous forme d'étoposide. La clairance rénale moyenne de l'étoposide est de 7 à 10 ml/min/m², soit environ 35 % de la clairance corporelle totale pour une dose de 80 à 600 mg/m². Par conséquent, l'étoposide est éliminé à la fois par voie rénale et non rénale, c'est-à-dire par métabolisation et excrétion biliaire. L'effet d'une maladie rénale sur la clairance plasmatique de l'étoposide n'est pas connu chez l'enfant. Chez l'enfant, une élévation de la SGPT est associée à une diminution la clairance corporelle totale du médicament. Un traitement antérieur au cisplatine peut également entraîner une diminution de la clairance corporelle totale de l'étoposide, chez l'enfant. Une relation inverse existe chez les enfants entre le taux d'albumine plasmatique et la clairance rénale de l'étoposide.

Sexe

Quoique de légères variations des paramètres pharmacocinétiques aient été observées entre les sexes, celles-ci ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Interactions médicamenteuses

Dans une étude sur l'effet d'autres agents thérapeutiques sur la liaison in vitro de l'étoposide marqué au C¹⁴ aux protéines sériques humaines, il a été montré que la liaison était déplacée uniquement par le phénylbutazone, l'aspirine et le salicylate de sodium, à des concentrations en général obtenues in vivo (voir rubrique 4.5).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

L'anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été observées chez les rats et les souris, tandis que les chiens ne présentaient qu'une légère détérioration des fonctions hépatique et rénale. Le multiple de dose (d'après des doses en mg/m²) pour ces observations au niveau de dose sans effet observé dans les études précliniques, était un facteur d'environ 0,05 par rapport à la dose clinique la plus élevée. Historiquement, les espèces étudiées en phases précliniques sont plus sensibles aux agents cytotoxiques que l'homme. Des cas d'atrophie testiculaire, d'arrêt de la spermagénèse et de retard de croissance ont été observés chez les rats et les souris.

Mutagénicité

L'étoposide est mutagène dans les cellules de mammifères.

Toxicité pour la reproduction

Dans les études chez l'animal, l'étoposide a montré une embryotoxicité et une tératogénicité liées à la dose.

Potentiel cancérigène

Étant donné son mécanisme d'action, l'étoposide doit être considéré comme potentiellement cancérigène chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique
Alcool benzylique
Polysorbate 80
Polyéthylène glycol 300
Ethanol

6.2. Incompatibilités

Le matériel en plastique fabriqué à partir d'acrylique ou de polymères d'ABS peut se fissurer sous influence du concentré non dilué d'étoposide. Cet effet n'a pas été observé avec le produit dilué selon les recommandations.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

EPOSIN 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion à conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et à température ambiante (15-25°C).

Après dilution jusqu'à une concentration de 0,2 mg ou 0,4 mg d'étoposide par ml, la solution doit être utilisée immédiatement ; si cela est impossible pour des raisons pratiques, la solution peut être conservée à une température de 15 – 25°C pendant 12 heures. Ne conservez pas de solution diluée dans le réfrigérateur (2 – 8°C) car ceci peut provoquer une précipitation.

Des solutions présentant quelque forme de précipitation, ne peuvent pas être utilisées.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Flacons de 5 ml contenant 100 mg d'étoposide. Emballage de 1 ou 10 flacons.

Flacons de 25 ml contenant 500 mg d'étoposide. Emballage de 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Les procédures pour la manipulation et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être suivies.

La plus grande prudence est de mise lors de la manipulation d'agents cytotoxiques. Il convient de toujours prendre des mesures pour éviter l'exposition. Comme tous les agents potentiellement toxiques, il convient d'être prudent lors de la manipulation et de la préparation des solutions d'EPOSIN. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à EPOSIN peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si l'étoposide entre en contact avec la peau, les muqueuses, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon et rincer les muqueuses à l'eau.

Les solutions d'EPOSIN doivent être préparées dans des conditions d'asepsie.

Préparation

EPOSIN 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion contient 20 mg/ml d'étoposide; avant utilisation, il doit être dilué dans une solution de glucose à 5% ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% jusqu'à l'obtention d'une concentration de 0,2 - 0,4 mg/ml.

A des concentrations supérieures, l'étoposide peut se cristalliser.

EPOSIN 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion est exclusivement destiné à l'administration intraveineuse. EPOSIN s'administre sous la forme d'une perfusion intraveineuse lente. NE PAS ADMINISTRER EPOSIN EN INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE. L'extravasation lors de l'administration peut entraîner une irritation importante. S'il y a extravasation, il convient d'arrêter immédiatement l'administration du produit via le vaisseau concerné et de la reprendre à un autre endroit.

Le refroidissement, la perfusion de sérum physiologique et l'infiltration locale de corticostéroïdes sont des mesures thérapeutiques possibles.

EPOSIN 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion I.V. lente, en 30 - 60 minutes, l'administration rapide pouvant entraîner une hypotension. Une hypotension a été rapportée après une administration intraveineuse rapide. Il est donc recommandé d'administrer la solution d'étoposide sur une durée de 30 à 60 minutes. Une durée de perfusion plus longue peut s'avérer nécessaire en fonction de la tolérance du patient.

Précautions lors de l'administration

On évitera tout contact avec le liquide. Lors de la préparation, on travaillera dans des conditions d'asepsie stricte; le port de gants, d'un masque, de lunettes de sécurité et de vêtements protecteurs est indispensable.

On recommande l'utilisation d'une armoire LAP avec flux d'air vertical.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :

Eposin 100 mg/5 ml : BE170651

Eposin 500 mg/25 ml: BE338301

LU :

2009010013

- 1 x 5 ml : 0500879
- 10 x 5 ml : 0500882
- 1 x 25 ml : 0500896
- 10 x 25 ml : 0500901

Statut légal de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 30/08/1995

Date de dernier renouvellement: 19/01/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / APPROBATION DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du texte : 06/2026.

Date d'approbation AFMPS : 06/2026