

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EPOSIN 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

EPOSIN 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg, resp. 500 mg etoposide per 5 ml, resp. 25 ml.

Hulpstoffen met bekend effect: Eposin 20 mg/ml bevat 30,0 mg benzylalcohol en < 1 ml ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, geelachtige viskeuze oplossing, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Testiscarcinoom

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

#### Kleincellig longcarcinoom

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

#### Hodgkin-lymfoom

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

#### Non-Hodgkin-lymfoom

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

#### Acute myeloïde leukemie

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

### **Gestationele trofoblastische neoplasie**

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

### **Ovariumcarcinoom**

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

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

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

### Dosering

#### ***Volwassen patiënten***

De aanbevolen dosis voor EPOSIN bij volwassen patiënten is 50 tot 100 mg/m<sup>2</sup>/dag (etoposide-equivalent) op dag 1 tot en met 5, of 100 tot 120 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> worden aangepast indien het aantal neutrofielen gedurende meer dan 5 dagen onder de 500 cellen/mm<sup>3</sup> blijft. Daarnaast is een dosisaanpassing vereist in geval van koorts of infecties, of bij een trombocytentelling lager dan 25.000 cellen/mm<sup>3</sup>, 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 EPOSIN. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan EPOSIN. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Indien de oplossing met EPOSIN 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

EPOSIN is bij pediatrische patiënten gebruikt met een dosisbereik van 75 tot 150 mg/m<sup>2</sup>/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 neoplasië; testiscarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van EPOSIN 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 etoposide</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

Etoposide wordt toegediend door middel van een trage intraveneuze infusie (gewoonlijk over een periode van 30 à 60 minuten) (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van het gelekoortsvaccin of andere levende vaccins is gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.5).
- Lactatie (zie rubriek 4.6).
- Niet gebruiken bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. (zie rubriek 4.4, benzylalcohol)

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

EPOSIN 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 EPOSIN 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 EPOSIN 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 EPOSIN. Er is melding gemaakt van fatale myelosuppressie na toediening van etoposide. Bij patiënten die worden behandeld met EPOSIN 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 EPOSIN: 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. EPOSIN mag niet worden toegediend aan patiënten met een neutrofielenaantal van minder dan 1.500 cellen/mm<sup>3</sup> of een trombocytenaantal van minder dan 100.000 cellen/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> gedurende meer dan 5 dagen aanhoudt of verband houdt met koorts of een infectie, indien het trombocytenaantal lager is dan 25.000 cellen/mm<sup>3</sup>, 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 EPOSIN.

### **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 EPOSIN, die zich manifesteert in de vorm van koude rillingen, pyrexie, tachycardie, bronchospasmen, dyspneu en hypotensie en fataal kan zijn. De behandeling is symptomatisch. EPOSIN moet onmiddellijk worden

stopgezet, gevolgd door toediening van bloeddrukverhogende middelen, corticosteroiden, antihistaminica of volume-expansie, naar goeddunken van de arts. Er werd een verhoogd risico op infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties waargenomen bij gebruik van in-line filters tijdens de toediening van etoposide. In-line filters mogen niet worden gebruikt.

### ***Hypotensie***

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

### ***Lage serumalbumine***

Lage serumalbumine werd in verband gebracht met een hogere blootstelling aan etoposide. Patiënten met lage serumalbumine lopen dus mogelijk een hoger risico op aan etoposide gerelateerde toxiciteiten.

### ***Acuut nierfalen***

Voornamelijk bij kinderen werd reversibel acuut nierfalen gemeld wanneer Eposin in een hoge dosering (2220 mg/m<sup>2</sup> of 60 mg/kg) in combinatie met totale lichaamsbestraling werden gebruikt voor hematopoëtische stamceltransplantatie. De nierfunctie dient voorafgaand aan en na toediening van Eposin te worden gecontroleerd totdat de nierfunctie volledig is hersteld (zie rubriek 4.4).

### ***Nierfunctiestoornis***

Bij patiënten met een matige (CrCl =15-50 ml/min) of ernstige (CrCl < 15 ml/min) nierfunctiestoornis die hemodialyse ondergaan, moet etoposide worden toegediend in een lagere dosis (zie rubriek 4.2). De hematologische parameters moeten worden gemeten en dosisaanpassingen bij volgende cycli moeten worden overwogen op basis van hematologische toxiciteit en klinisch effect bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis.

### ***Leverfunctiestoornis***

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

### ***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).

#### Hulpstoffen

Ethanol : Dit product bevat 24% m/v ethanol.

Elke **injectieflacon van 5 ml** bevat 1,2 g alcohol (ethanol). Dit komt overeen met 30 ml bier of 12 ml wijn. Als een dosis van 5ml van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 17,14 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 2,86 mg/100ml.

Het is onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid alcohol in dit middel invloed heeft op volwassenen en jongeren. Kinderen merken waarschijnlijk niets van de alcohol in dit middel, maar jonge kinderen zouden misschien slaperig kunnen worden. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Dit kan schadelijk zijn voor mensen die lijden aan alcoholisme. De hoeveelheid alcohol in dit middel kan de werking van andere middelen beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Elke **injectieflacon van 25 ml** bevat tot 6 g alcohol (ethanol), dit komt overeen met 150 ml bier of 60 ml wijn. Als een dosis van 25ml van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 85,7 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 14,3 mg/100ml.

De hoeveelheid alcohol in dit middel kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden, aangezien alcohol een invloed heeft op het beoordelingsvermogen en reactievermogen. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven en bij hoog-risico groepen, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie. De alcohol in dit middel kan invloed hebben op kinderen. Kinderen kunnen slaperig worden of hun gedrag kan veranderen. De alcohol in dit middel kan ook invloed hebben op het concentratievermogen en lichamelijke activiteiten, zoals sporten. Dit kan schadelijk zijn voor mensen die lijden aan alcoholisme. De hoeveelheid alcohol in dit middel kan de werking van andere middelen beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

#### *Polysorbaat 80*

EPOSIN bevat polysorbaat 80. Bij premature kinderen werd een levensbedreigend syndroom van lever- en nierfalen, pulmonale deterioratie, trombocytopenie en ascites in verband gebracht met een injecteerbaar vitamine E-product dat polysorbaat 80 bevatte.

#### *Benzylalcohol*

Dit middel bevat 30 mg benzylalcohol in elke ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.

Benzylalcohol dient niet toegediend te worden aan baby's jonger dan 4 weken, tenzij geadviseerd door de arts.

Omwille van een verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen, mag benzylalcohol niet langer dan een week gebruikt worden bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door de arts. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Aanzienlijke hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich opstapelen in het organisme en een metabole acidose veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### ***Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van etoposide***

Ciclosporine in een hoge dosis die resulteert in plasmaconcentraties van meer dan 2.000 ng/ml heeft bij toediening samen met orale etoposide geleid tot een toename met 80% van de blootstelling aan etoposide (AUC) en een afname met 38% van de totale klaring van etoposide in vergelijking met etoposide alleen.

Gelijktijdige behandeling met cisplatine werd in verband gebracht met een verminderde totale klaring van etoposide.

Gelijktijdige behandeling met fenytoïne wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring van etoposide en een verminderde werkzaamheid, en andere enzyminducerende anti-epileptica gaan mogelijk gepaard met een grotere klaring van EPOSIN en een verminderde werkzaamheid.

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

##### ***Effect van etoposide op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen***

Gelijktijdige toediening van anti-epileptica en EPOSIN 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.

##### ***Ethanol***

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot

accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### ***Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen***

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geschikte anticonceptiemethoden te gebruiken om een zwangerschap tijdens de behandeling met etoposide te vermijden. Etoposide is teratogeen gebleken bij muizen en ratten (zie rubriek 5.3). Gezien het mutageen potentieel van etoposide is een doeltreffende anticonceptiemethode noodzakelijk bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten, tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het einde van de behandeling (zie rubriek 4.4). Een genetische consultatie is aanbevolen indien de patiënt kinderen wenst te krijgen na het beëindigen van de behandeling.

#### ***Zwangerschap***

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etoposide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Algemeen beschouwd kan etoposide schade berokkenen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. EPOSIN 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 EPOSIN. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met EPOSIN 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. Etoposide kan bijwerkingen veroorzaken die gevolgen hebben voor de rijvaardigheid en het

vermogen om machines te bedienen, zoals vermoeidheid, slaperigheid, misselijkheid, braken, corticale blindheid, overgevoelighedsreacties met hypotensie. Patiënten die dit soort bijwerkingen krijgen, moeten worden geadviseerd niet te rijden of machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dosisbeperkende beenmergsuppressie is de belangrijkste toxiciteit die in verband is gebracht met behandeling met etoposide. In klinische onderzoeken waarbij etoposide werd toegediend als enkelvoudig middel aan een totale dosis van  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , waren de vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de ernst, leukopenie (91%), neutropenie (88%), anemie (72%), trombocytopenie (23%), asthenie (39%), misselijkheid en/of braken (37%), alopecie (33%) en koude rillingen en/of koorts (24%).

##### Tabel met overzicht van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld uit klinische onderzoeken en de post-marketingervaring met EPOSIN. 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).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking (MedDRA-terminologie)</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Vaak	Infectie <sup>1</sup>
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Vaak	Acute leukemie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Myelosuppressie <sup>2</sup> , leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, anemie
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	Myocardinfarct, aritmie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Vaak	Anafylactische reacties <sup>3</sup>
	Niet bekend	angio-oedeem, bronchospasmen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Niet bekend	tumorlyssyndroom
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Perifere neuropathie
	Zelden	Convulsies <sup>4</sup> , optische neuritis, voorbijgaande corticale blindheid, neurotoxiciteiten (bijv. slaperigheid, vermoeidheid)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Tijdelijke systolische hypotensie

		na snelle intraveneuze toediening, hypertensie
	Soms	hemorragie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</i>	Zelden	Longfibrose, interstitiële pneumonitis
	Niet bekend	bronchospasmen
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Buikpijn, constipatie, misselijkheid en braken, anorexie
	Vaak	Mucositis (inclusief stomatitis en oesofagitis), diarree
	Zelden	Dysfagie, dysgeusie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zeer vaak	verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bilirubine, hepatotoxiciteit
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Niet bekend	acuut nierfalen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Zeer vaak	Alopecia, pigmentatie
	Vaak	Huiduitslag, urticaria, pruritus
	Zelden	Steven-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, recall-dermatitis na bestraling
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Niet bekend	onvruchtbaarheid
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak	Asthenie, malaise
	Vaak	Extravasatie <sup>5</sup> , flebitis
	Zelden	pyrexie
<sup>1</sup> waaronder opportunistische infecties zoals <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie <sup>2</sup> Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie met fatale afloop <sup>3</sup> Anafylactische reacties kunnen fataal zijn <sup>4</sup> Epileptische aanvallen worden soms in verband gebracht met allergische reacties. <sup>5</sup> Complicaties die na het in de handel brengen zijn gemeld voor extravasatie waren onder meer plaatselijke toxiciteit van weke delen, zwellen, pijn, cellulitis en necrose, inclusief huidnecrose.		

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

In de volgende paragrafen is de incidentie van de bijwerkingen, weergegeven als het gemiddelde percentage, afgeleid uit onderzoeken waarbij EPOSIN werd gebruikt als monotherapie.

#### *Hematologische toxiciteit*

Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie (zie rubriek 4.4) met fatale afloop na toediening van

etoposide. Myelosuppressie is meestal dosisbeperkend. Het beenmerg is gewoonlijk volledig hersteld tegen dag 20, en er zijn geen meldingen van cumulatieve toxiciteit. Gewoonlijk doen nadirs van granulocyten en trombocyten zich ongeveer 10 tot 14 dagen na toediening van etoposide voor, afhankelijk van de toedieningswijze en het behandelingschema. Nadirs doen zich meestal vroeger voor bij intraveneuze toediening dan bij orale toediening. Leukopenie en ernstige leukopenie (minder dan 1.000 cellen/mm<sup>3</sup>) werden waargenomen bij respectievelijk 91% en 17% met etoposide. Trombocytopenie en ernstige trombocytopenie (minder dan 50.000 trombocyten/mm<sup>3</sup>) werden waargenomen bij respectievelijk 23% en 9% met etoposide. Meldingen van koorts en infectie kwamen ook heel vaak voor bij patiënten met neutropenie die met etoposide werden behandeld. Er zijn meldingen geweest van bloedingen.

#### *Gastro-intestinale toxiciteit*

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

#### *Alopecie*

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

#### *Hypotensie*

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

#### *Hypertensie*

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

#### *Overgevoeligheid*

Er zijn meldingen van anafylactische reacties die optreden tijdens of onmiddellijk na intraveneuze toediening van etoposide. De rol die de concentratie of snelheid van de infusie speelt in het ontstaan van 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 etoposide.

Anafylactische reacties (zie rubriek 4.4), die zich manifesteren door koude rillingen, tachycardie, bronchospasmen, dyspneu, diaforesis, pyrexie, pruritus, hypertensie of hypotensie, syncope, misselijkheid en braken zijn gemeld bij 3% (7 van de 245 patiënten behandeld met EPOSIN in 7 klinische onderzoeken) van de patiënten behandeld met EPOSIN. Blozen in het gezicht werd gemeld bij 2% van de patiënten en huiduitslag bij 3%. Deze reacties reageren gewoonlijk snel op stopzetting van

de infusie en op toediening van bloeddrukverhogende middelen, corticosteroiden, antihistaminica of volume-expansie indien aangewezen.

Acute fatale reacties geassocieerd met bronchospasmen zijn ook gemeld bij etoposide. Apneu met spontaan hervatten van de ademhaling na stopzetting van de infusie is ook gemeld.

#### *Metabole complicaties*

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

#### *Acuut nierfalen*

Tijdens de postmarketingervaring werd reversibel acuut nierfalen gemeld (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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: cytostaticum: derivaat van podofyllotoxine (natuurlijke alkaloiden)  
ATC code: L01CB01

#### Werkingsmechanisme

Het belangrijkste effect van etoposide lijkt plaats te vinden in de late S- en vroege G<sub>2</sub>-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-metaboliet [4' dimethyl-epipodofyllezuur-9-(4,6 O-ethylideen- $\beta$ -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/m<sup>2</sup> en zijn, net als de terminale eliminatiehelfwaardetijd, onafhankelijk van de dosis binnen een bereik van 100 tot 600 mg/m<sup>2</sup>. Na intraveneuze toediening van <sup>14</sup>C-etoposide (100 tot 124 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>. 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 verdeelvolumen 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  $\leq 65$  jaar en  $> 65$  jaar oud, worden deze niet klinisch significant geacht.

#### Pediatrie 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/m<sup>2</sup> of ongeveer 35% van de totale klaring bij een dosisbereik van 80 tot 600 mg/m<sup>2</sup>. Etoposide wordt dus geklaard door zowel renale als extrarenale processen, d.w.z. metabolisering en biliaire excretie. Het effect van nierziekte op de plasmaklaring van etoposide bij kinderen is niet bekend. Bij kinderen worden verhoogde waarden van serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT) in verband gebracht met een verminderde totale klaring van geneesmiddelen. Voorafgaand gebruik van cisplatine kan eveneens resulteren in een vermindering van de totale klaring van etoposide bij kinderen.

Bij kinderen is er sprake van omgekeerde evenredigheid tussen de plasmaconcentraties albumine en de renale klaring van etoposide.

#### Geslacht

Hoewel er kleine verschillen in farmacokinetische parameters zijn vastgesteld tussen de geslachten, worden deze niet klinisch significant geacht.

#### Geneesmiddeleninteracties

Bij een onderzoek naar de effecten van andere therapeutische middelen op de binding *in vitro* van <sup>14</sup>C-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/m<sup>2</sup> doses) voor deze bevindingen bij de NOAEL (*no observed adverse effect level*) in de preklinische onderzoeken was groter dan of gelijk aan ongeveer 0,05 keer in vergelijking met de hoogste klinische dosis. De bij preklinisch onderzoek gebruikte soorten zijn historisch gezien gevoeliger in vergelijking met mensen voor cytotoxische middelen. Testisatrofie, arrest van de spermatogenese en groeiretardatie zijn gemeld bij ratten en muizen.

### ***Mutageniteit***

Etoposide is mutageen in zoogdiercellen.

### ***Reproductietoxiciteit***

In dierproeven werd etoposide in verband gebracht met dosisgerelateerde embryotoxiciteit en teratogeniteit.

### ***Carcinogeen potentieel***

Gezien het werkingsmechanisme ervan moet etoposide worden beschouwd als een mogelijk carcinogene stof voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuur  
Benzylalcohol  
Polysorbaat 80  
Polyethyleenglycol 300  
Ethanol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Kunststofmaterialen bestaande uit acryl of ABS-polymeren kunnen onder invloed van onverdund etoposide concentraat barsten. Dit effect treedt niet meer op na verdunning volgens voorschrift. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

EPOSIN 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en bij kamertemperatuur (15-25°C).  
Na verdunning tot een concentratie van 0,2 mg of 0,4 mg etoposide per ml onmiddellijk gebruiken, of indien dit om praktische redenen niet kan, kan de verdunde oplossing bewaard worden bij 15 – 25°C gedurende maximaal 12 uur. Bewaar de verdunde oplossing niet in de koelkast (2 – 8°C) gezien dit een neerslag kan veroorzaken.  
Oplossingen die enige vorm van neerslag vertonen mogen niet gebruikt worden.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van 5 ml bevattende 100 mg etoposide. Verpakking met 1 of 10 injectieflacons.  
Injectieflacons van 25 ml bevattende 500 mg etoposide. Verpakking met 1 of 10 injectieflacons.

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Bij het omgaan met cytostatische stoffen is altijd voorzichtigheid geboden. Neem altijd voorzorgsmaatregelen om blootstelling te voorkomen. Zoals bij andere potentieel toxische stoffen moet voorzichtigheid worden betracht bij het hanteren en voorbereiden van de oplossingen van EPOSIN. Er kunnen huidreacties optreden die verband houden met accidentele blootstelling aan EPOSIN. Het gebruik van handschoenen wordt aanbevolen. Wanneer etoposide in contact komt met de huid of slijmvliezen, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep en de slijmvliezen spoelen met water.

De oplossingen met EPOSIN moeten worden bereid onder aseptische omstandigheden.

### **Bereiding:**

EPOSIN 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevattende etoposide 20 mg/ml, moet voor gebruik worden verdund met 5% glucose-oplossing of 0,9% natriumchloride-oplossing tot een concentratie van 0,2 - 0,4 mg/ml.

Bij hogere concentraties kan etoposide uitkristalliseren.

EPOSIN 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze toediening. EPOSIN wordt toegediend door trage intraveneuze infusie. EPOSIN MAG NIET TOEGEDIEND WORDEN DOOR SNELLE INTRAVENEUZE INJECTIE. Extravasatie bij toediening kan ernstige irritatie veroorzaken. Indien toch extravasatie optreedt, dient de toediening via het betreffende bloedvat direct te worden gestaakt en op een andere plaats te worden hervat.

Koelen, perfusie met fysiologische zoutoplossing en lokale infiltratie met corticosteroïden zijn mogelijke therapeutische maatregelen.

EPOSIN 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dient langzaam intraveneus toegediend te worden over een periode van 30 - 60 minuten, aangezien snelle intraveneuze toediening hypotensie kan veroorzaken. Hypotensie na snelle intraveneuze toediening werd gemeld. Daarom wordt het aanbevolen om de etoposide-oplossing toe te dienen over een periode van 30 tot 60 minuten. Langere infusietijden kunnen vereist zijn op basis van de tolerantie van de patiënt.

### *Voorzorgen bij toediening*

Ieder contact met de vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens bereiding dient een strikt aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk.

Het gebruik van een LAF-kast met verticale stroomrichting wordt aanbevolen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

EPOSIN 100 mg/5 ml: BE170651  
EPOSIN 500 mg/25 ml: BE338301

### **Afleveringswijze**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/08/1995  
Datum van laatste verlenging: 19/01/2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van laatste herziening van de tekst: 03/2024 Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 03/2024.