

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CELLTOP 25 mg, zachte capsules  
CELLTOP 50 mg, zachte capsules.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 25 mg etoposide.  
Elke capsule bevat 50 mg etoposide.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke zachte capsule van 25 mg bevat:

- 0,50 mg ethylparahydroxybenzoaat (E214)
- 0,25 mg propylparahydroxybenzoaat (E216)
- 8,8 mg sorbitol (E420)

Elke zachte capsule van 50 mg bevat:

- 0,69 mg ethylparahydroxybenzoaat (E214)
- 0,35 mg propylparahydroxybenzoaat (E216)
- 12,2 mg sorbitol (E420)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

#### **Recidiverend of refractair testiscarcinoom**

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

#### **Kleincellig longcarcinoom**

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

#### **Hodgkin-lymfoom**

CELLTOP is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor de tweedelijnsbehandeling van Hodgkin-lymfoom bij volwassenen.

#### **Non-Hodgkin-lymfoom**

CELLTOP is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van recidiverend of refractair non-Hodgkin-lymfoom bij volwassenen.

#### **Acute myeloïde leukemie**

CELLTOP is geïndiceerd in combinatie met andere goedgekeurde chemotherapeutica voor het behandelen van recidiverende of refractaire acute myeloïde leukemie bij volwassenen.

### **Ovariumcarcinoom**

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

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

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

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

### Dosering

De dosis van de CELLTOP capsules is gebaseerd op de aanbevolen intraveneuze dosis, rekening houdend met de dosisafhankelijke biobeschikbaarheid van CELLTOP capsules. Een orale dosis van 100 mg is dan vergelijkbaar met een intraveneuze dosis van 75 mg; een orale dosis van 400 mg vergelijkbaar met een intraveneuze dosis van 200 mg. De intra- subject variabiliteit in blootstelling (d.w.z. tussen cycli) is groter bij orale toediening dan bij intraveneuze toediening (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### ***Monotherapie***

De gebruikelijke dosis voor CELLTOP bij orale toediening is 100 tot 200 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1 tot en met 5 of 200 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1, 3 en 5 om de 3 tot 4 weken. Een dagelijkse dosis van meer dan 200 mg moet worden verdeeld en tweemaal per dag worden toegediend.

### ***Combinatietherapie***

De gebruikelijke dosis voor CELLTOP bij orale toediening is 100 tot 200 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1 tot en met 5 of 200 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1, 3 en 5 om de 3 tot 4 weken in combinatie met andere geneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor gebruik bij 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/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 50ml/min. Bij een verlaagde creatinineklaring van 15 tot 50 ml/min is een dosisverlaging van 25 % aanbevolen.

### ***Alternatief doseringsschema***

Een alternatief doseringsschema voor CELLTOP capsules is 50 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 2 tot 3 weken, met herhalingen van de kuur na een rustperiode van één week of na herstel van myelosuppressie.

### ***Neutropenie en trombocytopenie***

Patiënten mogen geen nieuwe behandelingscyclus met CELLTOP beginnen wanneer het neutrofielenaantal lager is dan 1500 cellen/mm<sup>3</sup> of het trombocytenaantal lager is dan 100.000 cellen/mm<sup>3</sup>, behalve wanneer dit te wijten is aan een maligne aandoening.

### ***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***

De veiligheid en werkzaamheid van CELLTOP 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. 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

De capsules worden ingenomen op een lege maag.

### **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**

CELLTOP 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 CELLTOP 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 CELLTOP 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.

### ***Intra-subject variabiliteit***

De beschikbare gegevens over de werkzaamheid van etoposide bij de verschillende indicaties zijn voornamelijk gebaseerd op onderzoeken waarbij etoposide intraveneus werd gebruikt. De intra-subject variabiliteit in blootstelling (d.w.z. tussen cycli) is groter bij orale toediening dan bij intraveneuze toediening. De variatiecoëfficiënt is ongeveer 30% na orale toediening in vergelijking met 10% na intraveneuze toediening (de inter-subject variabiliteit is vergelijkbaar na intraveneuze of orale toediening, d.w.z. 30 tot 40%). Een hogere intra-subject variabiliteit in de blootstelling kan leiden tot een grotere variabiliteit in de dosis-responsrelatie, m.a.w. tot een grotere variabiliteit in de gevoeligheid van de patiënten voor behandelingsgerelateerde toxiciteit van cyclus tot cyclus, mogelijk met gevolgen voor de globale werkzaamheid van de behandeling bij sommige patiënten. Om die reden is het cruciaal dat de voordelen van de orale toedieningsweg zorgvuldig worden afgewogen tegen de nadelen van een grotere intra-subject variabiliteit in de blootstelling bij orale toediening. Bij een curatieve intentie dient de intraveneuze formulering gebruikt te worden (zie rubriek 5.2).

### ***Myelosuppressie***

Dosisbeperkende beenmergsuppressie is de belangrijkste toxiciteit die in verband is gebracht met behandeling met CELLTOP. Er is melding gemaakt van fatale myelosuppressie na toediening van etoposide. Bij patiënten die worden behandeld met CELLTOP 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 CELLTOP: 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. CELLTOP mag niet worden toegediend aan patiënten met een neutrofielenaantal van minder dan 1500 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 CELLTOP.

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

CELLTOP moet onmiddellijk worden stopgezet, gevolgd door toediening van bloeddrukverhogende middelen, corticosteroiden, antihistaminica of volume-expansie, naar goeddunken van de arts.

### ***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).

### **CELLTOP bevat sorbitol, ethylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat**

CELLTOP bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

CELLTOP capsules bevatten propylparahydroxybenzoaat en ethylparahydroxybenzoaat, die (mogelijk met vertraging) allergische reacties kunnen veroorzaken.

### **Pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid van CELLTOP bij pediatrische patiënten is niet systematisch onderzocht.

## **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 CELLTOP 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 CELLTOP 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 vaccinatieziekte bij gebruik van het gelekoortsvaccin. Levende virussen zijn gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3).

Bij voorgaand of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met een vergelijkbare myelosuppressieve werking als etoposide zijn additieve of synergetische effecten te verwachten (zie rubriek 4.4).

In preklinische experimenten is kruisresistentie gemeld tussen antracyclinen en etoposide.

#### **Pediatrische patiënten**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

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

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

#### **Zwangerschap**

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etoposide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Algemeen beschouwd kan etoposide schade berokkenen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. CELLTOP 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 CELLTOP. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met CELLTOP moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van 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 van 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, 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 CELLTOP. In klinische onderzoeken waarbij CELLTOP werd toegediend als enkelvoudig middel, hetzij oraal of met injecties, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de ernst, leukopenie (60 tot 91%), trombocytopenie (22 tot 41%), misselijkheid en/of braken (31 tot 43%) en haaruitval (8 tot 66%).

##### Tabel met overzicht van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld uit klinische onderzoeken en de post-marketingervaring met CELLTOP. 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>	niet bekend	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>	zelden	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
	niet bekend	hemorragie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	zelden	interstitiële pneumonitis, longfibrose
<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	hepatotoxiciteit
	niet bekend	verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde alkalinefosfatase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bilirubine
<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
	zelden	pyrexie
* Waaronder opportunistische infecties als <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie		
** Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie met fatale afloop		
***Epileptische aanvallen gaan soms gepaard met allergische reacties.		

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

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

#### *Hematologische toxiciteit*

Er zijn meldingen geweest van myelosuppressie (zie rubriek 4.4.) met fatale afloop na toediening van etoposide. Myelosuppressie is meestal dosisbeperkend. Het beenmerg is gewoonlijk volledig hersteld tegen dag 20, en er zijn geen meldingen van cumulatieve toxiciteit. Gewoonlijk doen nadirs van granulocyten en trombocyten zich ongeveer 10 tot 14 dagen na toediening van etoposide voor, afhankelijk van de toedieningswijze en het behandelingsschema. Nadirs doen zich meestal vroeger voor bij intraveneuze toediening dan bij orale toediening. Leukopenie en ernstige leukopenie (minder dan 1000 cellen/mm<sup>3</sup>) werden waargenomen bij respectievelijk 60 tot 91 % en 3 tot 17 % bij etoposide. Trombocytopenie en ernstige trombocytopenie (minder dan 50.000 trombocyten/mm<sup>3</sup>) werden waargenomen bij respectievelijk 22 tot 41 % en 1 tot 20 % bij etoposide. Meldingen van koorts en infectie kwamen ook heel vaak voor bij patiënten met neutropenie die met etoposide werden behandeld.

#### *Gastro-intestinale toxiciteit*

Misselijkheid en braken zijn de voornaamste gastro-intestinale toxiciteiten van etoposide. De misselijkheid en 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 66 % van de patiënten die werden behandeld met etoposide.

#### *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*

Anafylactische reacties die zich manifesteren door koude rillingen, koorts, tachycardie, bronchospasmen, dyspneu en hypotensie, die fataal kunnen zijn, kunnen optreden bij de initiële dosis van etoposide. Acute fatale reacties geassocieerd met bronchospasmen zijn gemeld bij etoposide. Syncope, gezichtsoedeem, opzwelend gezicht, tongoedeem en opzwellende tong kunnen zich ook voordoen bij etoposide.

#### *Metabole complicaties*

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

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CELLTOP bij pediatrische patiënten is niet systematisch onderzocht.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](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 g/m<sup>2</sup> tot 3,5 g/m<sup>2</sup> 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 : Cytostatica, plantaardige alkaloiden en andere natuurlijke producten, podofyllotoxinederivaten, ATC-code: L01CB01

##### Werkingsmechanisme

Het belangrijkste effect van etoposide lijkt plaats te vinden in de late S- en vroege G2-fase van de celcyclus bij zoogdiercellen. Er laten zich twee dosisafhankelijke responsen zien: bij hoge concentraties (10 mcg/ml of meer) worden cellen die de mitose beginnen, gelyseerd; bij lage concentraties (0,3 tot 10 mcg/ml) wordt het de cellen verhinderd met de profase te beginnen. De samenstelling van de microtubuli ondervindt geen gevolgen. Het voornaamste macromoleculaire effect van etoposide lijkt te bestaan uit de breuk van de dubbele streng door een interactie met DNA-topoisomerase II of door de vorming van vrije radicalen. Etoposide bleek tot metafase-arrest te leiden in fibroblasten van kuikens.

#### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

##### Absorptie

Na zowel intraveneuze infusie als toediening van orale capsules vertonen de C<sub>max</sub> en AUC-waarden duidelijke intra- en inter-subject variabiliteit. De orale biobeschikbaarheid is variabel maar is gemiddeld 76 % bij de orale dosis van 100 mg en 48 % bij de orale dosis van 400 mg.

##### Distributie

De gemiddelde verdelingsvolumes tijdens de plateaufase liggen in het bereik van 18 tot 29 liter of 7 tot 17 l/m<sup>2</sup>. 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. Er is geen bewijs voor een hepatisch 'first pass'-effect bij etoposide. Er is geen verband tussen de absolute orale biobeschikbaarheid van etoposide-capsules en niet-renale klaring. Er bestaat geen

bewijs voor enige andere verschillen in de metabolisering en excretie van etoposide na toediening van orale capsules in vergelijking met intraveneuze infusie.

### 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<sub>max</sub>) 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/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 nierfunctie 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**

#### ***Capsule-inhoud***

Citroenzuur, watervrij (E330), Macrogol 400 (E1521), Glycerol (98 %) (E422), Hydroxypropylcellulose (E432).

#### ***Capsulehuls***

Glycerol (98 %) (E422), Gelatine (E441), D-sorbitol oplossing 70% (E420), Ethylparahydroxybenzoaat (E214), Propylparahydroxybenzoaat (E216), Titaandioxide (E171), Ijzeroxide (E172), Zoutzuur (E507), Water, gezuiverd

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3. Houdbaarheid**

Zachte capsules van 25 mg : 30 maanden.

Zachte capsules van 50 mg: 36 maanden.

Stabiliteit : De vervaldatum staat op de verpakking vermeld na de afkorting “Exp.” en bestaat uit twee groepen cijfers. De eerste groep van twee cijfers geeft de laatste dag van de maand aan, terwijl de tweede groep van vier cijfers verwijst naar het jaar waarin de specialiteit vervalst.

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

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C – 25°C).

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Zachte capsules :

Doos van 40 zachte capsules van 25 mg in blisterverpakking (PVC-Aluminium).

Doos van 20 zachte capsules van 50 mg in blisterverpakking (PVC-Aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

Bij het omgaan met cytostatische stoffen is altijd voorzichtigheid geboden. Neem altijd voorzorgsmaatregelen om blootstelling te voorkomen. Dit omvat een gepaste uitrusting, zoals het dragen van handschoenen, en het wassen van de handen met water en zeep na het hanteren van dit soort producten. Wanneer etoposide in contact komt met de huid, slijmvliezen of ogen, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep en de slijmvliezen of ogen spoelen met water.

Open geen blisterverpakking die tekenen vertoont van lekkende capsules.

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

**Baxter S.A.**, Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, België

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CELLTOP 25 mg – zachte capsules	: BE172855
CELLTOP 50 mg – zachte capsules	: BE172864.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 1996.  
Datum van laatste verlenging: 1 juli 2007.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

02/2024

Goedkeuringsdatum: 03/2024