

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

CELLTOP®
étoposidePH, PRS
SP
T≤+25°C

Commercialisation en ville : juin 2007

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	Code CIP
CELLTOP® 25 mg, capsules, boîte de 40	259,27 €	365 759.7
CELLTOP® 50 mg, capsules, boîte de 20	203,70 €	365 758.0

SMR Important dans l'ensemble des indications, sauf pour le traitement du cancer du sein (SMR faible)**ASMR** De niveau V (absence d'amélioration) par rapport à Vepeside® 50 mg (étoposide)

L'étoposide (Celltop®) est un inhibiteur de la topoisomérase II. Il possède une activité antitumorale à large spectre, sur les tumeurs d'origine hématopoïétique et sur les tumeurs solides de différentes origines.

L'étoposide (Celltop®) a démontré son activité en monochimiothérapie. Toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie, dans :

- 1) les carcinomes embryonnaires du testicule
- 2) les cancers bronchiques à petites cellules
- 3) les choriocarcinomes placentaires
- 4) les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens
- 5) les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète
- 6) les cancers du sein antérieurement traités

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ Mentions réglementaires

- Prescription hospitalière (PH)
- Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière (SP) pendant le traitement
- Vérifier la qualification du prescripteur (médecin hospitalier, spécialité)
- Reporter sur l'ordonnancier le nom de l'établissement et du prescripteur, ainsi que la spécialité de ce dernier

■ Contre-indications

- Hypersensibilité à l'étoposide, à la podophyllotoxine, aux dérivés de la podophyllotoxine ou à l'un des excipients
- Intolérance au fructose en raison de la présence de sorbitol
- Grossesse et allaitement
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune
- En association avec la phénytoïne à visée prophylactique
- Excipient à effet notoire : aucun

■ Interactions médicamenteuses

Associations contre indiquées

- ▶ Vaccin contre la fièvre jaune : Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
- ▶ Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux) : Risque de majoration de neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (étoposide, téniposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne

Association déconseillée

- ▶ Vaccins vivants atténués : Risque de maladie systémique potentiellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite)

Association nécessitant des précautions d'emploi

- ▶ Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie) : Risque de majoration de neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (étoposide, téniposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne

Associations à prendre en compte

- ▶ Ciclosporine : L'effet cytotoxique et myélosuppresseur peut être potentialisé par l'étoposide
- ▶ Tacrolimus : Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération

■ Grossesse et allaitement

- ▶ **Contraception** : Mettre en place une contraception efficace durant le traitement chez les femmes en âge de procréer. Vérifier l'absence de grossesse avant de débiter le traitement
- ▶ **Grossesse** : L' étoposide est contre-indiqué
- ▶ **Allaitement** : L' étoposide est contre-indiqué

■ Précautions d'emploi

- ▶ Surveillance médicale stricte: À mettre en place, en particulier, des contrôles sanguins réguliers et périodiques (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement) sont indispensables
- ▶ L'utilisation doit être pesée en fonction du risque de myélosuppression chez les sujets ayant une leucopénie inférieure à 3 000/mm³ et (ou) une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³
- ▶ Chez l'insuffisant rénal : Réduire les doses

■ En pratique

- ▶ L'étoposide peut être remis au patient dans un emballage ordinaire

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

- ▶ L'étoposide est administré par voie orale, en général à des doses doubles de celles utilisées par voie parentérale soit :
 - de 80 à 300 mg/m²/jour en cures de 3 à 5 jours, tous les 21 à 28 jours
 - en cure de 50 à 100 mg/m²/jour pendant 21 jours par mois, voire en administration continue

⚠ Adaptation posologique

- ▶ Chez l'insuffisant rénal : Ajustement posologique nécessaire quand la clairance à la créatinine est inférieure à 60 ml/min/1,73 m²
- ▶ Pas d'adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique

■ Modalités d'administration

- ▶ Par voie orale
- ▶ Préférer le fractionnement en faibles doses en 2 ou 3 prises par jour
- ▶ Ne pas broyer ni couper les capsules

■ Observance

- ▶ Remettre au patient un plan de prise détaillé
- ▶ Bien respecter la dose prescrite, des horaires de prise constants et le schéma posologique retenu
- ▶ En cas d'oubli d'une prise, contacter le médecin ou le service hospitalier prescripteur

■ Conservation

- ▶ $T \leq +25^{\circ}\text{C}$, dans l'emballage d'origine

■ Suivi thérapeutique

Surveillance biologique

- ▶ Contrôles hématologiques avant et pendant le traitement
- ▶ Vigilance accrue si :
 - traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie
 - la leucopénie est inférieure à $3000/\text{mm}^3$ et/ou la thrombopénie à $100\,000/\text{mm}^3$ (risque de myélosuppression)
- ▶ Augmentation de la fréquence des contrôles de l'INR en cas de traitement par des anticoagulants oraux

■ Effets indésirables

Liste complète – voir RCP

- ▶ Hématologiques : Leucopénie et plus rarement thrombopénie
- ▶ Nausées et vomissements (dans un tiers des cas environ)
- ▶ Réactions anaphylactiques notamment cardiopulmonaires
- ▶ Alopécie réversible et inconstante
- ▶ Paresthésies périphériques rares

■ Protection du patient et de son environnement

- ▶ Éviter tout contact du contenu de la capsule avec la peau et les muqueuses
- ▶ En cas de contact direct, bien rincer à l'eau ou au sérum physiologique. Contacter le médecin ou le service prescripteur
- ▶ Ne pas utiliser les capsules endommagées
- ▶ En cas de leucémie, informer le patient qu'il doit mettre en œuvre les mesures appropriées pour contrôler toute infection systémique

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

- ▶ L'ensemble des cytotoxiques ayant les mêmes indications

■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ Dans ses indications, l'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association dans les protocoles de polychimiothérapie dans ses six indications

■ Population cible

Carcinomes embryonnaires du testicule

- ▶ Ces carcinomes surviennent chez l'homme jeune de 20 à 30 ans. En 2004, il y avait 4 300 000 hommes âgés de 20 à 30 ans. L'incidence annuelle des carcinomes embryonnaires est de 3 à 6/100 000 habitants, soit environ **130 à 260 cas par an**

Cancers bronchiques à petites cellules

- ▶ En 2000, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été évalué à 27 743 en France. Le cancer bronchique à petites cellules représente 15 à 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques, soit environ **4160 à 5550 patients**

Choriocarcinomes placentaires

- ▶ L'incidence des choriocarcinomes placentaires est de 1/40 000 grossesses, soit environ **20 cas par an**

Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens

- ▶ L'incidence du lymphome non hodgkinien est de **9900 cas en France**, celle des lymphomes hodgkiniens est de **1370 cas**

Leucémies aiguës

- ▶ La population cible de l'étoposide par voie orale représenterait 2600 cas en France en 2000. Il conviendrait de rajouter les patients en rechute (population non quantifiable).
- ▶ Sur ces bases, le nombre de patients relevant d'un traitement par étoposide peut être estimé entre **18200 et 19700 cas par an**. Mais, compte-tenu de la place limitée dans la stratégie thérapeutique de l'étoposide par voie orale la population susceptible de recevoir ce traitement serait vraisemblablement beaucoup plus restreinte.

4. Abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
INR	Rapport normalisé international
MNU	Médicament non utilisé
PH	Prescription hospitalière
PPI	Pour préparation injectable (eau)
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
T	Température de conservation

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr