



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 11 MARS 2020

### *étoposide*

**ETOPOSIDE TEVA 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**  
**ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 mL et 200 mg/10 mL, solution injectable pour perfusion**

### Modifications de l'AMM

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM.

# 01 CONTEXTE

---

Le présent avis concerne les modifications du RCP des spécialités ETOPOSIDE TEVA 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion et ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 mL et 200 mg/10 mL, solution injectable pour perfusion interveineuses intervenues depuis les derniers avis rendus par la Commission le 20/11/1996, 07/05/1997 et le 20/01/1999. Ces modifications de RCP font suite à l'harmonisation par la Commission européenne des RCP des spécialités à base d'étoposide (rectificatif du 19/02/2018).

Ces spécialités sont des génériques de VEPESIDE, dont l'AMM nationale est archivée<sup>1</sup> depuis le 15/05/2010. ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 mL et 200 mg/10 mL, solutions injectables pour perfusion interveineuses et ETOPOSIDE TEVA 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion sont inscrites respectivement sur la liste des spécialités agréés aux collectivités depuis le 24/02/1999, le 02/02/1997 et le 29/06/2000.

Ces modifications font suite à la décision adoptée par la Commission européenne le 26/06/2017 sur la base de l'avis du CHMP (Comité des médicaments à usage humain) de l'EMA. À la lumière des données présentées et de la discussion scientifique menée en son sein, le CHMP a conclu que la balance bénéfice-risque restait favorable sous réserve des modifications du RCP et que les RCP et les notices devaient être harmonisés dans l'ensemble de l'UE<sup>2,3</sup>. En effet, la spécialité VEPESIDE a été autorisée dans l'UE par des procédures nationales, par conséquent les RCP présentaient des divergences entre les différents États membres de l'union européenne. D'après l'article 30 de la directive 2001/83/CE<sup>4</sup>, les RCP des spécialités ETOPOSIDE TEVA ont donc été harmonisés avec ceux de toutes les autres spécialités à base d'étoposide.

Suite à cette harmonisation, les modifications portant sur les libellés d'indications ont été les suivantes :

- les indications ont été restreintes aux situations de récidive/réfractaire (à l'exception du cancer du poumon à petites cellules et du cancer non épithéial de l'ovaire) et uniquement en association (à l'exception du cancer épithéial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine) ;
- deux indications ont été supprimées (cancer bronchique non à petites cellules et cancer du sein antérieurement traité) ;
- deux nouvelles indications sont désormais validées dans le traitement du cancer non épithéial de l'ovaire et le cancer épithéial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine.

Pour information, la Commission a évalué récemment l'étoposide par voie orale suite à l'harmonisation européenne des RCP. Dans son avis du 05/06/2019<sup>5</sup>, elle a conclu à un SMR important et une ASMR V pour les spécialités CELLTOP 25 et 50 mg en capsule.

Par rapport à la voie orale, l'étoposide injectable possède :

- une indication supplémentaire dans les néoplasies trophoblastiques gestationnelles : « ETOPOSIDE est indiqué en traitement de première et de seconde intention en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés pour les néoplasies trophoblastiques gestationnelles à haut risque chez l'adulte »,
- des indications dans la population pédiatrique (maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien et leucémie aiguë myéloïde).

---

<sup>1</sup> L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est dite « archivée » notamment dans les situations suivantes :

- le titulaire n'a pas demandé son renouvellement ;
- le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exceptions).

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-vepesid-associated-names-etoposide-50-100-mg-capsules\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-vepesid-associated-names-etoposide-50-100-mg-capsules_fr.pdf)

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-chmp-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-chmp-assessment-report_en.pdf)

<sup>4</sup> Procédure destinée à résoudre les divergences entre les Etats membres relatives aux différentes AMM d'un même médicament.

<sup>5</sup> HAS. Avis de la commission de Transparence sur CELLTOP 25 et 50 mg, capsule. 05/06/2019

Dans ces indications, l'étoposide par voie injectable a une place dans la stratégie thérapeutique<sup>6</sup>, de même que dans les autres indications de l'AMM. Plusieurs protocoles incluant l'étoposide sont cités dans les recommandations dans les différents cancers concernés par l'AMM.

## 02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 02.1 Indications thérapeutiques

#### Ancien libellé :

« L'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie ; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie, dans :

- les carcinomes embryonnaires du testicule
- les cancers bronchiques à petites cellules
- les lymphomes malins hodgkiniens (LH) et non hodgkiniens (LNH)
- 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.
- les choriocarcinomes placentaires
- les cancers du sein antérieurement traités
- les cancers bronchiques non à petites cellules

Dans ces deux dernières indications que sont les lymphomes malins et les leucémies aigues, l'étoposide peut être également utilisé dans les protocoles d'intensification thérapeutique.

L'activité immunosuppressive de l'étoposide administré seul dans la prévention du rejet de greffe n'est pas documentée. »

#### Nouveau libellé (rectificatif du 19/02/2018) :

##### **Cancer testiculaire**

ETOPOSIDE TEVA 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**

ETOPOSIDE TEVA 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**

ETOPOSIDE TEVA 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<sup>7</sup>.

##### **Lymphome non-hodgkinien**

ETOPOSIDE TEVA 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**

ETOPOSIDE TEVA 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**

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

<sup>6</sup> M. J. Seckl et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013, 24 : 39-50.

<sup>7</sup> Rectificatif d'AMM en date du 06/01/2020

## **Cancer de l'ovaire**

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

ETOPOSIDE TEVA est indiqué dans le traitement du cancer épithéial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine, chez l'adulte. »

## **02.2 Posologie**

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

### Population adulte

La dose recommandée d'ETOPOSIDE TEVA chez l'adulte est de 50 à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour (équivalent étoposide) aux jours 1 à 5 ou de 100 à 120 mg/m<sup>2</sup> 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 myélosupresseurs 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>, 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'ETOPOSIDE TEVA. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à ETOPOSIDE TEVA peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution d'ETOPOSIDE TEVA 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 du RCP).

### 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 du RCP)

### Population pédiatrique

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

ETOPOSIDE TEVA a été utilisé chez les patients pédiatriques à des doses allant de 75 à 150 mg/m<sup>2</sup>/j (équivalent étoposide) pendant 2 à 5 jours en association d'autres agents antinéoplasiques (voir rubrique 4.1 du RCP). 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'ETOPOSIDE TEVA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 du RCP 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.

Clairance de la créatinine mesurée	Dose d'étoposide
> 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 du RCP). 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 du RCP). L'étoposide et ses métabolites n'étant pas dialysables, le médicament peut être administré avant et après l'hémodialyse (voir rubrique 4.9 du RCP). »

## 03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Toutes les rubriques du RCP (notamment les rubriques 4.1 à 4.9) ont été modifiées par ce rectificatif. Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 04.1 Service Médical Rendu

- Les cancers concernés par les indications AMM d'ETOPOSIDE TEVA, solution à diluer pour perfusion, engagent le pronostic vital.
- Ces spécialités administrées par voie injectable entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative ou palliative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de l'étoposide par voie injectable est important.
- Il existe des alternatives.
- Il s'agit d'un traitement de première intention ou au-delà selon les indications.

#### ► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des pathologies concernées,
  - de leur prévalence,
  - du besoin médical,
  - de l'impact sur la morbi-mortalité limité de la spécialité selon les indications,
- ETOPOSIDE TEVA, par voie injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ETOPOSIDE TEVA 20 mg/mL, 100 mg/5 mL et 200 mg/10 mL est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

### 04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités ETOPOSIDE TEVA 20 mg/mL, 100 mg/5 mL et 200 mg/10 mL n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'étoposide disponibles par voie injectable.

## 05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 11 mars 2020
Présentations concernées	<u>ETOPOSIDE TEVA 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 25 mL (5 (CIP : 34009 561 829 4 7) 1 flacon en verre de 50 mL (CIP : 34009 561 832 5 8) <u>ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5mL, solution injectable pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 5 mL (CIP : 34009 559 662 9 6) <u>ETOPOSIDE TEVA 200 mg/10 mL, solution injectable pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 559 663 5 7)
Demandeur	TEVA SANTE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 20/05/1996 (injectable) et 13/10/1998 (perfusion) Rectificatifs du 19/02/2018 et du 06/01/2020 : Harmonisation de l'information produit au niveau européen (référez-vous à l'article 30) suite aux nombreuses différences observées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), étiquetage et notices dans les différents pays où le médicament est commercialisé.
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01C Alcaloïdes végétaux et autres L01CB Dérivés de la podophyllotoxine L01CB01 Étoposide

## 06 ANNEXES : TABLEAUX DE MODIFICATION DES RCP D'ETOPOSIDE TEVA

Les modifications apportées au RCP suite à la variation d'AMM du 19 février 2018 sont précisées dans le tableau comparatif ci-dessous :

- en gris les parties supprimées de l'ancien RCP
- en rouge les ajouts ou modifications dans le nouveau RCP

RCP en vigueur avant la variation du 19 février 2018	RCP en vigueur au 6 janvier 2020
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>	
<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>ETOPOSIDE TEVA a démontré son activité en monochimiothérapie ; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie dans :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• les carcinomes embryonnaires du testicule;</li><li>• les cancers bronchiques à petites cellules;</li><li>• les cancers bronchiques non à petites cellules;</li><li>• les chorio-carcinomes placentaires;</li><li>• les cancers du sein antérieurement traités;</li><li>• les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens;</li><li>• 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.</li></ul> <p>Dans ces deux dernières indications que sont les lymphomes malins et les leucémies aiguës, l'étoposide peut être également utilisé dans les protocoles d'intensification thérapeutique.</p>	<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p><b>Cancer testiculaire</b> ETOPOSIDE TEVA est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer testiculaire primaire, récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.</p> <p><b>Cancer du poumon à petites cellules</b> ETOPOSIDE TEVA est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules, chez l'adulte.</p> <p><b>Lymphome de Hodgkin</b> ETOPOSIDE TEVA 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.</p> <p><b>Lymphome non-hodgkinien</b> ETOPOSIDE TEVA 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.</p> <p><b>Leucémie aiguë myéloïde</b> ETOPOSIDE TEVA 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.</p> <p><b>Néoplasies trophoblastiques gestationnelles</b> ETOPOSIDE TEVA est indiqué en traitement de première et de seconde intention en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés pour les néoplasies trophoblastiques gestationnelles à haut risque chez l'adulte.</p>

	<p><b>Cancer de l'ovaire</b> ETOPOSIDE TEVA est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer non épithéial de l'ovaire, chez l'adulte. ETOPOSIDE TEVA est indiqué dans le traitement du cancer épithéial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine, chez l'adulte.</p>
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> Ce produit doit être administré en perfusion intraveineuse lente. IL NE DOIT EN AUCUN CAS ETRE ADMINISTRE EN INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE.	<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> ETOPOSIDE TEVA doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques (voir rubrique 4.4).
<b>Posologie</b> Par voie intraveineuse, le produit s'administre dans une perfusion de sérum physiologique ou de sérum glucosé, d'une durée qui ne doit pas être inférieure à 60 minutes. La dilution doit se faire extemporanément. Les doses unitaires usuelles sont comprises entre 50 et 150 mg/m <sup>2</sup> /24 H, le plus souvent pendant 1 à 3 jours (ou en cure de 3 à 5 jours tous les 21 à 28 jours) selon le protocole utilisé. Dans les protocoles d'intensification thérapeutique (leucémies aiguës, lymphomes malins) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 à 60 mg/kg en dose unique, lorsque l'étoposide est associé à l'irradiation corporelle totale fractionnée, 3 à 8 jours avant la greffe, en perfusion sur 4 heures</li> </ul> Ou : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg/kg en dose unique ou 300-400 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours consécutifs, lorsque l'étoposide est associé à d'autres chimiothérapies, 3 à 8 jours avant la greffe, en perfusion sur 4 heures.</li> </ul> La posologie doit être adaptée en fonction des effets myélosuppresseurs des substances associées ou des effets d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie antérieure qui ont pu compromettre la réserve médullaire. Un nouveau cycle de traitement à base d'étoposide ne doit pas être initié en présence d'une leucopénie en dessous de 1 500/mm <sup>3</sup> ou d'une thrombopénie inférieure à 100 000/mm <sup>3</sup> , à moins qu'elle ne soit due à une pathologie maligne. Après la première dose, la posologie doit être ajustée si les leucocytes sont en dessous de 500/mm <sup>3</sup> pendant plus de 5 jours ou en présence d'un état fébrile ou infectieux, si les plaquettes sont en dessous de 25 000/mm <sup>3</sup> , s'il se développe une autre toxicité de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale est inférieure à 50 ml/min.	<b>Population adulte</b> La dose recommandée d'ETOPOSIDE TEVA chez l'adulte est de 50 à 100 mg/m <sup>2</sup> /jour (équivalent étoposide) aux jours 1 à 5 ou de 100 à 120 mg/m <sup>2</sup> 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/mm <sup>3</sup> 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/mm <sup>3</sup> , 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'ETOPOSIDE TEVA. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à ETOPOSIDE TEVA peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution d'ETOPOSIDE TEVA 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).
<b>Insuffisance rénale</b> Chez les patients présentant une insuffisance rénale, le schéma posologique initial doit être adapté comme indiqué ci-après sur la base de la clairance de la créatinine mesurée.	<b>Population âgée</b> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans), autre que la restriction concernant la fonction rénale (voir rubrique 5.2)
	<b>Population pédiatrique</b> <u>Lymphome de Hodgkin</u> ; <u>Lymphome non-hodgkinien</u> ; <u>Leucémie aiguë myéloïde</u> ETOPOSIDE TEVA a été utilisé chez les patients pédiatriques à des doses allant de 75 à 150 mg/m <sup>2</sup> /j (équivalent étoposide) pendant 2 à 5 jours en association d'autres

<b>Clairance de la créatinine mesurée</b>	<b>Dose de phosphate d'étoposide</b>	agents antinéoplasiques (voir rubrique 4.1). Consulter les protocoles et recommandations actuels spécialisés pour déterminer le schéma thérapeutique adéquat.
>50 ml/min	100% de la dose	
15-50 ml/min	75% de la dose	
En outre, la posologie doit être adaptée selon la tolérance du patient et l'effet clinique. On ne dispose pas de données chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min et des réductions supplémentaires des doses doivent être considérées dans cette population.		
<b>Mode d'administration</b>		
L'étoposide peut être dilué dans des solutions injectables de chlorure de sodium à 0,9 pour cent, de glucose à 5 pour cent ou de B <sub>27</sub> . Une solution diluée non limpide ne doit pas être utilisée. Les temps de passage de la perfusion ne doivent pas être inférieurs à 60 minutes. En particulier, <u>l'injection intraveineuse directe est proscrite</u> , des cas d'hypotension ayant été rapportés dans ce cas de figure.		
<b>Modalités de manipulation</b>		
Comme avec tous les produits cytotoxiques, il convient d'exercer des précautions particulières lors de la manipulation et de la préparation de la solution injectable.		
La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.		
Des réactions cutanées peuvent se produire suite à une exposition accidentelle à l'étoposide. Si le produit entre en contact avec la peau ou les muqueuses, rincer immédiatement et abondamment la peau ou la muqueuse immédiatement à l'eau savonneuse.		
<b>Insuffisance rénale</b>		
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.		
<b>Clairance de la créatinine mesurée</b>	<b>Dose d'étoposide</b>	
> 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).		
<b>Mode d'administration</b>		
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.		

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Grossesse ;
- Allaitement ;
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, ou d'autres vaccins vivants chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Ce médicament doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits de chimiothérapie anticancéreuse.

• Une surveillance médicale stricte doit être assurée. En particulier, des contrôles sanguins hebdomadaires (commençant avant la prescription du produit, qu'il s'agisse d'une première administration ou d'une reprise de traitement en association à d'autres cytotoxiques) sont indispensables notamment en cas d'administration prolongée. De plus, la vigilance sera accrue en cas de traitement antérieur (radiothérapie et/ou chimiothérapie) qui aurait pu amoindrir les réserves médullaires.

• Une dépression médullaire associée à des infections ou à des hémorragies peut survenir. Des issues fatales ont été rapportées après administration d'étoposide. Les patients recevant de l'étoposide doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse et fréquente pendant et après la fin du traitement afin de détecter toute dépression médullaire. La myélosuppression dose-limitante constitue la toxicité la plus significative du traitement par étoposide. Il convient de pratiquer les examens suivants à l'initiation du traitement et avant chaque dose ultérieure d'étoposide: numération des plaquettes, hémoglobinémie, numération leucocytaire et différentielle. En cas de radiothérapie ou de chimiothérapie préalable, un intervalle adéquat doit être respecté pour permettre le rétablissement de la fonction médullaire.

L'utilisation doit être pesée en fonction du risque de myélosuppression chez les sujets ayant une leucopénie en dessous de  $3\ 000/\text{mm}^3$ ; l'étoposide ne doit pas être administré aux patients présentant une numération des neutrophiles inférieure à  $1\ 500/\text{mm}^3$  et/ou une thrombopénie inférieure à  $100\ 000/\text{mm}^3$ , à moins qu'elle ne soit due à une pathologie maligne.

Les doses suivant la dose initiale doivent être ajustées si le taux de neutrophiles est inférieur à  $500/\text{mm}^3$  pendant plus de 5 jours ou sur terrain fébrile ou infectieux, en présence de thrombopénie inférieure à  $25\ 000/\text{mm}^3$ , en cas de

#### 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).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'étoposide doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques.

Dans tous les cas où ETOPOSIDE TEVA 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 ETOPOSIDE TEVA 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 ETOPOSIDE TEVA. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. Les patients traités par ETOPOSIDE TEVA 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'ETOPOSIDE TEVA : numération plaquettai, 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. ETOPOSIDE TEVA ne doit pas être administré si la numération des neutrophiles est inférieure à  $1\ 500\ \text{cellules}/\text{mm}^3$  ou si la numération plaquettai est inférieure à  $100\ 000\ \text{cellules}/\text{mm}^3$ , 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  $500\ \text{cellules}/\text{mm}^3$  pendant plus de 5 jours ou est associé à une fièvre ou à une infection, si le nombre de plaquettes sanguines devient

toute autre toxicité de grade 3 ou 4, ou si la clairance rénale est inférieure à 50 ml/min. La posologie doit être modifiée en fonction des effets myélosupresseurs des traitements associés ou de toute radiothérapie ou chimiothérapie préalable ayant pu compromettre la réserve médullaire.

- Des cas de leucémie aigüe, avec ou sans syndrome myélodysplasique, ont été décrits chez des patients recevant des chimiothérapies contenant de l'étoposide.

Ni le risque cumulé, ni les facteurs prédisposants liés au développement d'une leucémie secondaire ne sont connus. Le rôle supposé des schémas d'administration et des doses cumulées n'est pas clairement défini. Une anomalie du chromosome 11q23 a été observée dans certains cas de leucémie secondaire chez des patients traités par épipodophyllotoxines. Cette anomalie a aussi été détectée chez des patients recevant des chimiothérapies ne comprenant pas d'épipodophyllotoxines ainsi que dans des cas de leucémie *de novo*. Les leucémies secondaires chez les patients traités par épipodophyllotoxines semblent aussi être caractérisées par une période de latence courte, avec un délai de développement médian de la leucémie d'environ 32 mois.

- Les médecins doivent avoir conscience de la possibilité de réaction anaphylactique avec l'étoposide, qui se manifeste par des frissons, de la fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et une hypotension, et qui peut être fatale. Le traitement en est symptomatique. Il convient d'interrompre immédiatement la perfusion et d'administrer des hypertenseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des expanseurs du volume plasmatique à la discrétion du médecin.

- Administrar par voie intraveineuse stricte (voir rubrique 4.2) : ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion n'est utilisable que par voie intraveineuse stricte en perfusion lente (sur une durée d'au moins 60 minutes) en raison du risque d'hypotension lié à une injection intraveineuse rapide.

- Des réactions au site d'injection peuvent se produire durant l'administration d'étoposide. En raison de la possibilité d'une extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion pour tout signe d'infiltration pendant l'administration. A ce jour aucun traitement spécifique n'est connu pour les réactions d'extravasation.

Conduite à tenir en cas d'extravasation sous perfusion intraveineuse :

- arrêter la perfusion aux premiers signes de brûlures;

inférieur à 25 000 cellules/mm<sup>3</sup>, 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 ETOPOSIDE TEVA.

#### 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 ETOPOSIDE TEVA pouvant se manifester par frissons, pyrexie, tachycardie, bronchospasme, dyspnée et hypotension, parfois fatales. Le traitement sera symptomatique. Il y a lieu d'interrompre immédiatement le traitement par ETOPOSIDE TEVA et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin.

#### Hypotension

ETOPOSIDE TEVA 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'ETOPOSIDE TEVA.

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ injecter par voie sous-cutanée un corticoïde (100 à 300 mg d'hydrocortisone ou 4 à 12 mg de dexaméthasone) autour de la lésion;</li> <li>○ appliquer une pommade à l'hydrocortisone à 1% sur la zone infiltrée, jusqu'à disparition de l'érythème;</li> <li>○ appliquer des pansements secs, pendant 24 h, sur la zone infiltrée.</li> </ul> <p>• Dès que l'on considère l'utilisation de l'étoposide comme traitement possible, il convient d'évaluer le besoin et l'utilité de ce traitement par rapport au risque d'effets secondaires. La majorité de ces effets secondaires sont réversibles s'ils sont détectés de manière précoce. En cas de réaction sévère, la posologie doit être réduite ou le traitement interrompu et des mesures correctrices appropriées doivent être mises en place selon l'appréciation clinique du médecin. Le traitement par étoposide ne doit être repris qu'avec précaution, en évaluant de manière adéquate son utilité, et en surveillant l'éventuelle récurrence d'une toxicité.</p> <p>• Le risque de toxicité liée à l'étoposide peut être accru chez les patients présentant un faible taux d'albumine sérique. Les fonctions rénale et hépatique doivent être surveillées régulièrement chez les patients en insuffisance rénale et/ou hépatique, en raison du risque d'accumulation.</p> <p>• Les infections bactériennes doivent être traitées et contrôlées avant le traitement par étoposide.</p> <p>• L'étoposide présentant un potentiel génotoxique, une contraception efficace est requise chez les hommes et les femmes pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après sa fin. Il est recommandé aux patients d'obtenir une consultation génétique s'ils envisagent de concevoir un enfant après la fin du traitement. L'étoposide pouvant réduire la fertilité masculine, une cryoconservation du sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure (vois rubrique 4.6).</p> <p>• Utilisation pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de l'étoposide n'ont pas été étudiées de manière systématique dans la population pédiatrique. Ce produit contient du polysorbate 80. Chez le nourrisson prématuré, on a décrit un syndrome engageant le pronostic vital et caractérisé par une défaillance hépatique et rénale, une détérioration de la fonction pulmonaire, une thrombopénie et de l'ascite lors de l'injection de vitamine E contenant du polysorbate 80.</p> <p>• Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués et la phénytoïne.</p>	<p>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 <b>du médicament</b>.</p> <p>Conduite à tenir en cas d'extravasation sous perfusion <b>intraveineuse</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• arrêter la perfusion aux premiers signes de brûlures,</li> <li>• injecter par voie sous-cutanée un corticoïde (100 à 300 mg d'hydrocortisone ou 4 à 12 mg de dexaméthasone) autour de la lésion,</li> <li>• appliquer une pommade à l'hydrocortisone à 1 % sur la zone infiltrée, jusqu'à disparition de l'érythème,</li> <li>• appliquer des pansements secs, pendant 24 h, sur la zone infiltrée.</li> </ul> <p><b>Sérumalbumine basse</b></p> <p>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.</p> <p><b>Insuffisance rénale</b></p> <p>Chez les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr : 15 à 50 ml/min) à sévère (ClCr &lt; 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.</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b></p> <p>La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée chez les patients insuffisants hépatiques en raison du risque d'accumulation.</p> <p><b>Syndrome de lyse tumorale</b></p> <p>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.</p> <p><b>Potentiel mutagène</b></p> <p>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</p>
---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>Ce médicament contient 35% de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 241 mg par ml de solution. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.</li> </ul>	<p>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).</p> <p>L'étoposide contient du polysorbate 80. Chez les prématurés, un syndrome potentiellement fatal, caractérisé par une insuffisance hépatique et rénale, une détérioration pulmonaire, une thrombopénie et une ascite, a été associé à une formulation injectable de vitamine E contenant du polysorbate 80.</p> <p>Ce médicament contient 241 mg/ml d'éthanol (alcool). L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.</p> <p>La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.</p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>Ce médicament est déconseillé en association avec les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool (disulfirame, certains antibactériens, certains antifongiques), les dépresseurs du SNC (antidépresseurs, antihistaminiques, anxiolytiques, neuroleptiques, morphiniques, certains antihypertenseurs), les médicaments destinés au traitement du diabète (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants).</p> <p>En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p> <p><b>Associations contre-indiquées</b></p> <p><b>Vaccin anti-amarile (fièvre jaune) (voir rubrique 4.3)</b></p> <p>Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.</p> <p><b>Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) chez les sujets immunodéprimés (voir rubrique 4.3)</b></p> <p>Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés.</p> <p><b>Associations déconseillées</b></p> <p><b>Phénytoïne, (et par extrapolation fosphénytoïne)</b></p> <p>Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.</p> <p><b>Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).</b></p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b><u>Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'étoposide</u></b></p> <p>La ciclosporine à dose élevée, donnant des concentrations supérieures à 2000 ng/ml, a entraînée, lorsque qu'elle est 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.</p> <p>Un traitement concomitant par cisplatine est associé à une réduction de la clairance corporelle totale de l'étoposide.</p> <p>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'ETOPOSIDE TEVA et, par conséquent, à une diminution de son efficacité.</p> <p><i>In vitro</i>, la liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %. La phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'aspirine peuvent déplacer l'étoposide lié aux protéines plasmatiques.</p> <p><b><u>Effets de l'étoposide sur la pharmacocinétique d'autres médicaments</u></b></p> <p>L'administration conjointe d'antiépileptiques et d'ETOPOSIDE TEVA peut diminuer le contrôle des crises, en raison d'interactions pharmacocinétiques entre les médicaments.</p> <p>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.</p> <p><b><u>Interactions pharmacocinétiques</u></b></p> <p>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).</p>

<p>Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.</p> <p>Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomylérite).</p> <p><b>Associations à prendre en compte</b></p> <p><b>Immunosuppresseurs</b> (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)</p> <p>Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.</p> <p>La ciclosporine à hautes doses (avec des concentrations supérieures à 2 000 ng/ml) associée à l'étoposide par voie orale a provoqué une augmentation de 80% de la biodisponibilité de l'étoposide (ASC) conjointement à une réduction de 38% de la clairance totale de l'étoposide par rapport à l'étoposide administré seul.</p> <p>L'utilisation préalable ou concomitante d'autres substances avec des effets myélosuppresseurs similaires à l'étoposide peut conduire à des effets additifs ou synergiques (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Le traitement concomitant par cisplatine a été associé à une réduction de la clairance totale de l'étoposide.</b></p> <p><b>Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales.</b> De surcroit, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie. Un contrôle plus fréquent de l'INR est recommandé.</p> <p>L'administration concomitante de warfarine peut conduire à une élévation de l'INR. Il est donc recommandé de surveiller étroitement l'INR.</p> <p><i>In vitro</i>, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 97% <i>in vitro</i>. La phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'acide acétylsalicylique peuvent modifier la liaison de l'étoposide aux protéines.</p> <p>Il a été fait état d'une résistance croisée entre les anthracyclines et l'étoposide lors des études précliniques.</p>	<p>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).</p> <p>Une résistance croisée a été rapportée entre les anthracyclines et l'étoposide au cours d'études précliniques.</p> <p><b>Population pédiatrique</b></p> <p>Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.</p>
<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p>L'utilisation de l'étoposide est contre-indiquée chez la femme enceinte et en cas d'allaitement.</p> <p>L'étoposide peut être foetotoxique lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. Un effet tératogène a été démontré chez la souris et le rat. On ne dispose pas de données adéquates d'études bien contrôlées chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse durant le traitement avec l'étoposide. Si ce produit est utilisé pendant la grossesse, ou si une grossesse survient durant le traitement, la patiente doit être informée du risque encouru pour son enfant.</p> <p>L'étoposide présentant un potentiel génotoxique, une contraception efficace est requise chez les hommes et les femmes pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après sa fin. Il est recommandé aux patients d'obtenir une consultation génétique s'ils envisagent de concevoir un enfant après la fin du traitement. L'étoposide</p>	<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p><b>Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes</b></p> <p>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.</p> <p><b>Grossesse</b></p> <p>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 foetus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. ETOPOSIDE TEVA ne doit</p>

pouvant réduire la fertilité masculine, une cryoconservation du sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure (vois rubrique 4.6).

On ignore si l'étoposide est excrété dans le lait maternel. De nombreux produits l'étant, et en raison du risque d'effets secondaires sérieux chez les nourrissons allaités pendant un traitement par étoposide, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'étoposide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

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 foetus.

#### Allaitement

L'étoposide est excrété dans le lait maternel. Il existe un risque de réactions indésirables graves à ETOPOSIDE TEVA pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par ETOPOSIDE TEVA, 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

Etant 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**

L'effet de l'étoposide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié. Si le patient présente des effets secondaires tels qu'une fatigue ou une somnolence, il convient d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines. En raison de la baisse de vigilance induite par la présence d'alcool, l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite de véhicule ou l'utilisation de machine.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables par classe de système d'organes et par fréquence, définie selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ), et rare ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ).

<b>Effets indésirables rapportés avec l'étoposide</b>		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent	Leucémie aigüe
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Myélosuppression*, leucopénie, thrombopénie, neutropénie, anémie
Affections cardiaques	Fréquent	Infarctus du myocarde, arythmie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions anaphylactoïdes**
	Fréquent	Vertiges

#### **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 ETOPOSIDE TEVA. Dans les études cliniques avec ETOPOSIDE TEVA 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 %) thrombocytopenie (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 ETOPOSIDE TEVA 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).

Affections du système nerveux	Peu fréquent	Neuropathie périphérique
	Rare	Convulsions***, névrite optique, cécité corticale transitoire, neurotoxicité (par exemple, somnolence, fatigue)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension systolique transitoire après administration intraveineuse rapide, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Fibrose pulmonaire, pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, constipation, nausées et vomissements, anorexie
	Fréquent	Inflammation des muqueuses (y compris stomatites et oesophagites), diarrhée
	Rare	Dysphagie, dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie, pigmentation
	Fréquent	Rash, urticaire, prurit
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, radiodermite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie, malaise
	Fréquent	Extravasation****, phlébite

\* Des cas de myélosuppression fatale ont été rapportés.

\*\* Les réactions anaphylactoïdes peuvent être fatales.

\*\*\* Les convulsions sont occasionnellement associées à des réactions allergiques.

\*\*\*\* Les données obtenues depuis la commercialisation font état de toxicité locale des tissus mous, d'oedème, de douleurs, de cellulite et de nécrose, y compris de nécrose cutanée, comme complications d'une extravasation.

Dans les paragraphes ci-dessous, les incidences des effets indésirables (exprimées en moyenne %) proviennent d'études où l'étoposide était utilisé seul.

#### Toxicité hématologique :

Une myélosuppression à issue fatale a été rapportée après administration d'étoposide. La myélosuppression est généralement dose-limitante. Le rétablissement médullaire est généralement complet au bout de 20 jours, sans qu'une toxicité cumulative n'ait été rapportée.

Le nadir des granulocytes et des plaquettes se produit généralement environ 10 à 14 jours après administration d'étoposide, suivant la voie d'administration et le

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS (termes MedDRA)
<b>Infections et infestations</b>	Fréquent	Infection
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)	Fréquent	Leucémie aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Très fréquent	Anémie, leucopénie, myélosuppression*, neutropénie, thrombocytopénie,
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions anaphylactiques **
	Indéterminée	angio-oedème, bronchospasme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Indéterminée	Syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissements
	Peu fréquent	Neuropathie périphérique
	Rare	Cécité corticale transitoire, neurotoxicités (par ex., somnolence et fatigue), névrite optique, convulsions***,
Affections cardiaques	Fréquent	Arythmies, infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension systolique transitoire après administration intraveineuse rapide
	Peu fréquent	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire,
	Indéterminée	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, anorexie, constipation, nausées et vomissements
	Fréquent	Diarrhée, mucosite (dont stomatite et œsophagite),
	Rare	Dysgueusie, dysphagie
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	Elévation de lalanine aminotransférase, élévation

schéma de traitement. Les nadirs ont tendance à apparaître plus tôt après administration intraveineuse comparée à la voie orale.

Une leucopénie voire une leucopénie sévère (inférieure à 1 000/mm<sup>3</sup>) ont été observées dans 60-91% et 7-17%, respectivement des patients sous étoposide. Une thrombopénie et une thrombopénie sévère (inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>) ont été observées dans 28-41% et 4-20% des cas, respectivement. Fièvre et infections sont également très fréquentes chez les patients neutropéniques recevant de l'étoposide.

#### Toxicité gastro-intestinale :

Nausées et vomissements constituent les principaux effets toxiques de l'étoposide au niveau gastro-intestinal. Ils peuvent généralement être contrôlés par un traitement antiémétique et ont été rapportés chez 31-43% des patients traités par étoposide. Une anorexie a été notée chez 10-13% des patients et une stomatite chez 1-6% des patients traités par étoposide par voie intraveineuse. Une diarrhée est survenue chez 1-13% de ces patients.

#### Alopécie :

Jusqu'à 66% des patients traités par étoposide et 44% des patients traités par phosphate d'étoposide ont présenté une alopécie réversible, progressant parfois jusqu'à une calvitie totale.

#### Modifications de pression artérielle :

##### Hypotension :

Une hypotension transitoire a été rapportée après administration intraveineuse rapide chez des patients traités par étoposide, sans association à une toxicité cardiaque ou à des modifications électrocardiographiques. L'hypotension répond généralement à l'arrêt de la perfusion d'étoposide et/ou d'autres traitements de soutien appropriés. Lors de la reprise de la perfusion, il faut utiliser un débit plus lent d'administration.

Il n'a pas été fait état d'hypotension retardée.

##### Hypertension :

Des épisodes d'hypertension ont été rapportés lors d'études cliniques avec l'étoposide. En cas d'hypertension cliniquement significative chez des patients sous étoposide, il convient d'instaurer une thérapie de soutien appropriée.

#### Réactions allergiques :

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées pendant ou immédiatement après l'administration intraveineuse d'étoposide. Le rôle de la concentration ou de la vitesse de perfusion dans le développement de ces réactions est incertain. La pression artérielle se normalise en quelques heures après l'arrêt de la perfusion.

Des réactions anaphylactoïdes peuvent se produire dès la première dose d'étoposide.

		de la phosphatase alcaline, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la bilirubine, hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie, pigmentation
	Fréquent	Prurit, éruption, urticaire
	Rare	Réactivation d'une radiodermite, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Infertilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie, malaise
	Fréquent	Extravasation****, phlébite
	Rare	Fièvre

\* Une myélodépression fatale a été rapportée.

\*\* Les réactions anaphylactiques peuvent être fatales.

\*\*\* Les convulsions sont parfois associées à des réactions allergiques.

\*\*\*\* Les complications post-AMM signalées pour l'extravasation étaient : toxicité locale pour les tissus mous, gonflement, douleur, cellulite, et nécrose, dont nécrose cutanée.

L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales  $\geq 2$  g).

Leucémies aiguës secondaires : les doses cumulées élevées d'étoposide peuvent accroître le risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire, en particulier chez l'enfant traité pour lymphome non hodgkinien. Ce risque est évalué à 1,4 % entre la seconde et la sixième année suivant l'instauration du traitement dans les lymphomes non hodgkiniens et à 0,5 % dans les lymphomes hodgkiniens et les leucémies lymphoïdes aiguës.

Ce risque est également d'environ 1 % chez les patients traités pour tumeurs des cellules germinales.

#### 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 l'étoposide en monothérapie.

#### Hématotoxicité

Une myélodépression (voir rubrique 4.4) d'issue fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. La myélodépression nécessite, le plus souvent, de

<p>Des réactions aigües fatales associées à un bronchospasme ont été rapportées avec l'étoposide. Un oedème facial a été rapporté dans 2% des cas et des éruptions cutanées chez 3% des patients recevant du phosphate d'étoposide.</p>	<p><b>limiter la dose. La restauration de la fonction médullaire</b> est généralement complète au 20<sup>e</sup> jour et <b>aucune toxicité cumulée</b> n'a été rapportée.</p>
<p><b>Complications métaboliques :</b> Un syndrome de lyse tumorale (parfois fatal) a été rapporté lors de l'utilisation d'étoposide en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.</p>	<p>Les nadirs <b>des numérations granulocyttaire et plaquettaires</b> tendent à survenir 10 à 14 jours après l'administration de l'étoposide, <b>en fonction de la voie d'administration et du schéma posologique</b>. Les nadirs surviennent plus tôt avec la voie intraveineuse, comparée à la voie orale.</p>
<p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> 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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>	<p><b>Des cas de leucopénie et de leucopénie sévère</b> (inférieure à 1000 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été observées <b>chez 91 % et 17 %</b> des patients respectivement avec l'étoposide. <b>Des cas de thrombocytopénie et de thrombocytopénie sévère</b> (moins de 50000 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été observées <b>chez 23 % et 9 %</b> des patients, respectivement avec l'étoposide. <b>Des cas de fièvre et d'infection</b> ont également été rapportés très fréquemment chez les patients présentant une neutropénie et traités par l'étoposide. <b>Des cas de saignement</b> ont été rapportés.</p>
	<p><b>Toxicité gastro-intestinale</b> <b>Nausées et vomissements</b> sont les principales toxicités gastro-intestinales de l'étoposide. Les nausées et vomissements sont généralement pris en charge par un traitement antiémétique.</p> <p><b>Alopécie</b> <b>L'alopecie réversible</b>, évoluant parfois vers une alopecie totale, a été observée chez un maximum de 44 % des patients traités par l'étoposide.</p> <p><b>Hypotension</b> Une hypotension transitoire après une administration intraveineuse rapide a été signalée chez des patients traités par l'étoposide et <b>n'a pas été associée</b> à une toxicité cardiaque ou à des modifications à l'<b>electrocardiogramme</b>. L'hypotension se rétablit généralement à l'arrêt de la perfusion d'étoposide et/ou répond à d'autres traitements, si nécessaire. Lors de la reprise de la perfusion, <b>il convient</b> d'utiliser un débit de perfusion plus lent. <b>Aucune hypotension différée</b> n'a été observée.</p> <p><b>Hypertension</b> Dans les études cliniques sur l'étoposide, des épisodes d'hypertension ont été signalés. En cas d'hypertension cliniquement significative chez les patients recevant de l'étoposide, <b>un traitement de soutien approprié doit être instauré</b>.</p> <p><b>Hypersensibilité</b> Des réactions <b>anaphylactiques</b> ont été observées pendant ou immédiatement après l'administration intraveineuse d'étoposide. Le rôle que joue la concentration ou le <b>débit</b> de la perfusion dans le développement des réactions anaphylactiques est indéterminée. La <b>tension artérielle</b> se rétablit généralement en quelques heures</p>

	<p>après l'arrêt de la perfusion. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir <b>avec la dose initiale</b> d'étoposide.</p> <p>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 ETOPOSIDE TEVA dans 7 études cliniques) des patients traités PAR ETOPOSIDE TEVA. 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.</p> <p>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.</p> <p><b>Complications métaboliques</b></p> <p>Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois fatals ont été rapportés après l'utilisation d'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Population pédiatrique</b></p> <p>Le profil de sécurité devrait être similaire pour les patients pédiatriques et les adultes.</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.signalement-sante.gouv.fr">www.signalement-sante.gouv.fr</a>.</p>
<b>4.9 Surdosage</b>	<p><b>4.9 Surdosage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Des doses totales de 2,4 g/m<sup>2</sup> à 3,5 g/m<sup>2</sup> administrées par voie intraveineuse sur 3 jours ont provoqué une inflammation sévère des muqueuses et une myélotoxicité. Chez des patients recevant des doses intraveineuses d'étoposide dépassant la dose maximale recommandée, il a été rapporté une acidose métabolique et des cas de toxicité hépatique sévère ont été rapportés.</li> <li>Aucun antidote spécifique n'est actuellement connu. Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien. Les patients doivent être étroitement surveillés.</li> </ul> <p>Une mucosite et une myélosuppression sévères ont été observées suite à l'administration de doses totales de 2,4 g/m<sup>2</sup> à 3,5 g/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse pendant trois jours.</p> <p>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.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.</li> </ul>	<p>Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien <b>et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite</b>. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.</p>
<b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b>	
<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p><b>Classe pharmacothérapeutique : ALCALOIDES VEGETAUX ET AUTRES MEDICAMENTS D'ORIGINE NATURELLE, code ATC : L01CB01. (L: anticancéreux et immunomodulateurs)</b></p> <p>L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine faiblement hydrosoluble. Il inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales, vraisemblablement par action sur la topo-isomérase II chargée de ressoudre les brins d'ADN après leur cassure. Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.</p>	<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p><b>Classe pharmacothérapeutique : Agents cytostatiques, plantes alkaloïdes et autres produits naturels, dérivés de la podophyllotoxine, code ATC : L01CB01</b></p> <p><b>Mécanisme d'action</b></p> <p>L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine faiblement hydrosoluble. 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.</p>
<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>La distribution dans le liquide céphalo-rachidien est variable et faible ; le produit se distribue essentiellement dans le foie, le rein, la rate, le cerveau, le cœur, l'intestin. Environ 94 % du produit circulant sont liés aux protéines plasmatiques.</p> <p>Après administration par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose injectée dans l'intervalle de doses allant de 0 à 3 g/m<sup>2</sup>.</p> <p>La rapidité de l'élimination de l'étoposide est compatible avec le délai respecté entre la fin de la chimiothérapie et la réinjection de cellules souches hématopoïétiques (72 h en général).</p> <p>L'étoposide est caractérisé par une demi-vie plasmatique de 6,8 heures en moyenne (3-12 heures) après administration intraveineuse.</p> <p>L'élimination urinaire est de l'ordre de 30 à 60 % dont 25 à 60 % sous forme de produit inchangé.</p> <p>Chez l'<u>insuffisant rénal</u>, la clairance plasmatique est significativement corrélée avec celle de la créatinine quand celle-ci est inférieure à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nécessitant un ajustement des doses dans cette population.</p> <p>Chez l'<u>insuffisant hépatique</u>, la clairance et la demi-vie plasmatique sont inchangées par rapport à la population de référence.</p>	<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p><b>Absorption</b></p> <p>Après une administration intraveineuse ou de capsule orale, les valeurs de C<sub>max</sub> et d'AUC ont montré une variabilité importante intra et inter-sujets.</p> <p><b>Distribution</b></p> <p>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). <i>In vitro</i>, l'étoposide se lie fortement (à 97%) aux protéines du plasma humain.</p> <p>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.</p> <p><b>Biotransformation</b></p> <p>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 glucuronides 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-</p>

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/m<sup>2</sup> et comme la demi-vie d'élimination terminale, elle est indépendante de la dose dans un intervalle de 100- 600 mg/m<sup>2</sup>. Après administration intraveineuse d'étoposide marqué au C<sup>14</sup> (100-124 mg/m<sup>2</sup>), 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/m<sup>2</sup>. Pour la même plage de doses, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique au cours du temps (AUC) et la concentration plasmatique maximale (Cmax) 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/m<sup>2</sup>, soit environ 35 % de la clairance corporelle totale pour une dose de 80 à 600 mg/m<sup>2</sup>. Par conséquent, l'étoposide est éliminé à la fois par voie rénale et non

	<p>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.</p> <p>Une relation inverse existe chez les enfants entre le taux d'albumine plasmatique et la clairance rénale de l'étoposide.</p> <p><b>Sexe</b></p> <p>Quoique de légères variations des paramètres pharmacocinétiques aient été observées entre les sexes, celles-ci ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.</p> <p><b>Interactions médicamenteuses</b></p> <p>Dans une étude sur l'effet d'autres agents thérapeutiques sur la liaison in vitro de l'étoposide marqué au C<sup>14</sup> 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).</p>
<p><b>5.3 Données de sécurité préclinique</b></p> <p><b>Toxicité / tératogénicité</b></p> <p>L'étoposide est embryotoxique et tératogène chez l'animal (souris - rat).</p> <p><b>Mutagénèse</b></p> <p>Les résultats des tests in vitro et in vivo sont positifs avec mutation des gènes et des chromosomes provoquée par l'étoposide. Ces résultats laissent présager des risques d'effets mutagènes chez l'être humain.</p> <p><b>Carcinogénèse</b></p> <p>Aucun test n'a été réalisé chez l'animal.</p> <p>Si l'on se base sur l'effet d'altération de l'ADN et sur les propriétés mutagènes, l'étoposide est potentiellement cancérogène.</p>	<p><b>5.3 Données de sécurité préclinique</b></p> <p><b>Toxicité chronique</b></p> <p>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/m<sup>2</sup>) 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.</p> <p><b>Mutagénicité</b></p> <p>L'étoposide est mutagène dans les cellules de mammifères.</p> <p><b>Toxicité pour la reproduction</b></p> <p>Dans les études chez l'animal, l'étoposide a montré une embryotoxicité et une tératogénicité liées à la dose.</p> <p><b>Potentiel cancérogène</b></p> <p>Étant donné son mécanisme d'action, l'étoposide doit être considéré comme potentiellement cancérogène chez l'homme.</p>