



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 MARS 2020

étoposide
ETOPOPHOS 100 mg, lyophilisat pour usage parentéral

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 de la spécialité ETOPOPHOS 100 mg (étoposide), lyophilisat pour usage parentéral, intervenues depuis les derniers avis rendus par la Commission le 23/10/1996 et le 22/01/1997. Ces modifications de RCP font suite à l'harmonisation par la Commission européenne des RCP des spécialités à base d'étoposide (rectificatif du 16/11/2017).

ETOPOPHOS 100 mg (étoposide), lyophilisat pour usage parentéral, est inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités depuis le 18/03/1997 (JO du 26/03/1997). Cette spécialité n'est pas un générique de VEPESIDE 100 mg/5 ml (étoposide), solution pour perfusion, dont l'AMM nationale est archivée¹ depuis le 15/05/2010.

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^{2,3}. En effet, la spécialité princeps VEPESIDE (étoposide) et d'autres spécialités à base d'étoposide telles que ETOPOPHOS ont été autorisées 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/CE⁴, le RCP de la spécialité ETOPOPHOS (étoposide) a donc été harmonisé 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 (à l'exception du cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine) ont été restreintes à une utilisation en association ;
- deux indications ont été restreintes aux situations de récurrence/réfractaire (le cancer testiculaire et le cancer épithélial de l'ovaire) ;
- 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 épithélial de l'ovaire et le cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine ;
- trois indications ont été étendues à la population pédiatrique (cancer du poumon à petite cellule, lymphome de Hodgkin et lymphome non Hodgkinien).

Pour information, la Commission a évalué récemment l'étoposide par voie orale suite à l'harmonisation européenne des RCP. Dans son avis du 05/06/2019⁵, elle a conclu à un SMR important et une ASMR V pour les spécialités CELLTOP 25 et 50 mg (étoposide) en capsule.

¹ 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).

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-vepesid-associated-names-etoposide-50-100-mg-capsules_fr.pdf

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-chmp-assessment-report_en.pdf

⁴ Procédure destinée à résoudre les divergences entre les États membres relatives aux différentes AMM d'un même médicament.

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

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

- une indication supplémentaire dans les néoplasies trophoblastiques gestationnelles : « ETOPOPHOS 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).

Dans ces indications, l'étoposide par voie injectable a une place dans la stratégie thérapeutique⁶, 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.

En parallèle de l'examen des modifications du RCP, un avis est rendu concernant la demande de radiation de la présentation ETOPOPHOS 100 mg (étoposide), lyophilisat pour usage parentéral, par boîte de 10.

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

Pour les LH et LNH ainsi que pour les leucémies aiguës, ETOPOPHOS peut être également utilisé dans les protocoles d'intensification thérapeutique. L'activité immunosuppressive d'ETOPOPHOS administré seul dans la prévention du rejet de greffe n'est pas documentée. »

Nouveau libellé (rectificatif du 16/11/2017) :

« Cancer testiculaire

ETOPOPHOS 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

ETOPOPHOS 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

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

⁶ 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.

Lymphome non-hodgkinien

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

Leucémie aiguë myéloïde

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

Néoplasies trophoblastiques gestationnelles

ETOPOPHOS 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.

Cancer de l'ovaire

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

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

02.2 Posologie

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

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

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

Population âgée

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

Population pédiatrique

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

ETOPOPHOS a été utilisé chez les patients pédiatriques à des doses allant de 75 à 150 mg/m²/j (équivalent étoposide) pendant 2 à 5 jours en association avec d'autres agents antinéoplasiques (voir rubrique 4.4). 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'ETOPOPHOS chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale

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

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). 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). »

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Cinq rectificatifs d'AMM sont intervenus depuis la première soumission du dossier à la commission de la Transparence en 1996.

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

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

04.1 Service Médical Rendu

- Les cancers concernés par les indications AMM d'ETOPOPHOS 100 mg (étoposide), lyophilisat pour usage parentéral, engagent le pronostic vital.
- Cette spécialité administrée par voie intraveineuse entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative ou palliative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de l'étoposide 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

ETOPOPHOS (étoposide), 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 ETOPOPHOS 100 mg (étoposide), lyophilisat pour usage parentéral 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

La spécialité ETOPOPHOS (étoposide), lyophilisat pour usage parentéral n'apporte 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	
Présentation concernée	ETOPOPHOS 100 mg, lyophilisat pour usage parentéral 1 flacon en verre (CIP : 34009 559 650 0 8)	
Demandeur	CHEPLAPHARM FRANCE	
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 20/05/1996 Dates des rectificatifs d'AMM : 2010, 2011, 2012, 2017, 2018 et 2019 Rectificatif du 16/11/2017 : harmonisation de l'information produit au niveau européen (référé article 30) suite aux nombreuses différences observées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) 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	
Code ATC	L L01 L01C L01CB L01CB01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Alcaloïdes végétaux et autres Dérivés de la podophyllotoxine Étoposide

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP D'ETOPOPHOS

DMI 2014 (jamais notifiée ; inclus les DMI 2010, 2011, 2012 non notifiées)

Update Art30 (notification ANSM du 16/11/2017)

update Art 30 module 3 (notification ANSM du 24/09/2018)

Update MAT (transfert AMM de BMS à CHEPLAPHARM notifié le 06/05/2019)

Update CCDS (notification ANSM du 10/07/19 et rectificatif administratif du 29/08/2019)

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
1. DENOMINATION ETOPOPHOS® 100 mg, lyophilisat pour usage parentéral	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ETOPOPHOS 100 mg, lyophilisat pour usage parentéral
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Phosphate d'étoposide 113,60 mg Quantité correspondant à étoposide.....100,00 mg Citrate de sodium.....32.70mg Dextran 40.....300.00mg Pour un lyophilisat.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Phosphate d'étoposide..... 113,60 mg Quantité correspondant à étoposide 100,00 mg Pour un flacon Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1
3. FORME PHARMACEUTIQUE Lyophilisat pour usage parentéral.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre pour solution injectable pour perfusion Poudre blanche à blanc cassé
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Le phosphate d'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie; toutefois, il est habituellement utilisé en association dans les protocoles de polychimiothérapie dans : - les carcinomes embryonnaires du testicule, - les cancers bronchiques à petites cellules, - les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, - 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 - Pour les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens ainsi que pour les leucémies aiguës, Etopophos® peut, être également utilisé dans des protocoles	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Cancer testiculaire ETOPOPHOS 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 ETOPOPHOS 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 ETOPOPHOS est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome de Hodgkin chez l'adulte et les enfants. Lymphome non-hodgkinien

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
d'intensification thérapeutique. L'activité immunosuppressive d'Etopophos® administré seul dans la prévention du rejet de greffe n'est pas documentée. 4.2. Posologie et mode d'administration Les doses recommandées seront comprises entre 50 et 150 mg/m² par 24 heures, le plus souvent pendant 1 à 3 jours selon le protocole utilisé. Le rythme d'administration pourra cependant être modifié pour tenir compte : • des effets myélosuppressifs d'autres spécialités administrées en association, • d'éventuelles radiothérapies antérieures, • d'autres chimiothérapies qui auraient pu déprimer la moelle osseuse, • dans les protocoles d'intensification thérapeutique (leucémies aiguës, lymphomes malins) : ○ 40 à 60 mg/kg en dose unique quotidienne lorsque Etopophos® est associé à l'irradiation corporelle totale fractionnée ; ○ 40 mg/kg en dose unique quotidienne de 300 mg à 400 mg/m² pendant 3 jours consécutifs lorsque Après dilution dans l'un des solutés appropriés (cf paragraphe 6.6. Instructions pour la reconstitution et la manipulation), la perfusion d'ETOPOPHOS® pourra être administrée sur une période de 5mn à 3h30	ETOPOPHOS est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome non-hodgkinien chez l'adulte et les enfants. Leucémie aiguë myéloïde ETOPOPHOS est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde chez l'adulte et les enfants. Néoplasies trophoblastiques gestationnelles ETOPOPHOS 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. Cancer de l'ovaire ETOPOPHOS est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer non épithélial de l'ovaire, chez l'adulte. ETOPOPHOS est indiqué dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine, chez l'adulte. 4.2. Posologie et mode d'administration Posologie ETOPOPHOS doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques (voir rubrique 4.4). La dose recommandée d'ETOPOPHOS chez l'adulte est de 50 à 100 mg/m²/jour (équivalent étoposide) aux jours 1 à 5 ou de 100 à 120 mg/m² aux jours 1, 3 et 5 toutes les 3 à 4 semaines, en association à d'autres médicaments indiqués dans la maladie à traiter. La posologie doit être modifiée pour tenir compte des effets myélosuppresseurs des autres médicaments de l'association ou des effets des radiothérapies ou chimiothérapies antérieures (voir rubrique 4.4), qui peuvent avoir compromis les réserves médullaires. Au-delà de la dose initiale, les doses doivent être ajustées si la numération des neutrophiles est inférieure à 500 cellules/mm³ pendant plus de 5 jours. En outre, la dose doit être ajustée en cas d'apparition de fièvre, d'infection, ou en présence d'une numération thrombocytaire inférieure à 25 000 cellules/mm³, qui n'est pas due à la maladie. Les doses de suivi doivent être ajustées en cas de toxicités de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale de la créatinine est inférieure à 50 ml/min. En présence d'une clairance de la créatinine basse, de 15 à 50 ml/min, une diminution de la dose de 25 % est recommandée. Précautions d'administration : Comme tous les agents potentiellement toxiques, il convient d'être prudent lors de la manipulation et de la préparation de la solution d'ETOPOPHOS. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)						
	ETOPOPHOS peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution d'ETOPOPHOS entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon et rincer la muqueuse à l'eau claire (voir rubrique 6.6). Population âgée Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans), autre que la restriction concernant la fonction rénale (voir rubrique 5.2). Population pédiatrique Lymphome de Hodgkin ; Lymphome non-hodgkinien ; Leucémie aiguë myéloïde : ETOPOPHOS a été utilisé chez les patients pédiatriques à des doses allant de 75 à 150 mg/m²/j (équivalent étoposide) pendant 2 à 5 jours en association avec d'autres agents antinéoplasiques (voir rubrique 4.1). 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'ETOPOPHOS chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Insuffisance rénale Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la modification suivante de la dose initiale doit être envisagée en fonction de la clairance de la créatinine mesurée. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clairance de la créatinine mesurée</th><th>Dose de phosphate d'étoposide</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 50 ml/min</td><td>100 % de la dose</td></tr> <tr> <td>15-50 ml/min</td><td>75 % de la dose</td></tr> </tbody> </table> Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min et sous dialyse, il est probable qu'une réduction posologique supplémentaire soit nécessaire car la clairance de l'étoposide est davantage réduite chez ces patients (voir rubrique 4.4). Les doses ultérieures chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère doivent être basées sur la tolérance du patient et l'effet clinique (voir rubrique 4.4). L'étoposide et ses métabolites n'étant pas dialysables, le médicament peut être administré avant et après l'hémodialyse (voir rubrique 4.9). Mode d'administration Le phosphate d'étoposide est administré par perfusion intraveineuse lente (généralement sur une période de 30 à 60 minutes) (voir rubrique 4.4).	Clairance de la créatinine mesurée	Dose de phosphate d'étoposide	> 50 ml/min	100 % de la dose	15-50 ml/min	75 % de la dose
Clairance de la créatinine mesurée	Dose de phosphate d'étoposide						
> 50 ml/min	100 % de la dose						
15-50 ml/min	75 % de la dose						

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
4.3. Contre-indications • Patients ayant présenté antérieurement une réaction d'hypersensibilité à l'étoposide, au phosphate d'étoposide ou à l'un des excipients de la formulation. • Grossesse et allaitement. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ETOPOPHOS® devra être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant une expérience de l'utilisation des chimiothérapies anti-néoplasiques. • Une surveillance médicale stricte doit être assurée. 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 de ce 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 dont la clairance plasmatique de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, il convient de réduire les doses en fonction de ce paramètre pour chaque patient (cf Propriétés pharmacocinétiques) Les praticiens devront être informés de l'éventualité d'une réaction anaphylactique se manifestant par des frissons, de la fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée ainsi qu'une hypotension. Le traitement est alors symptomatique. La perfusion devra être interrompue immédiatement, suivie par l'injection d'agents vasopresseurs, de corticoïdes, d'antihistaminiques ou de solutés de remplissage selon l'appréciation du praticien. • Le phosphate d'étoposide n'est utilisable que par voie intraveineuse stricte (voir rubrique 4.2).	Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. L'utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.5). Allaitement (voir rubrique 4.6). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ETOPOPHOS doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques. Dans tous les cas où ETOPOPHOS 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 ETOPOPHOS 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 qui est dose-limitante est la toxicité la plus significative associée au traitement par ETOPOPHOS. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration de phosphate d'étoposide. Les patients traités par ETOPOPHOS 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 nouvelle dose d'ETOPOPHOS : numération plaquettaire, taux d'hémoglobine, numération différentielle leucocytaire. Si une radiothérapie ou une chimiothérapie ont été administrées avant le début du traitement par étoposide, un intervalle adéquat doit être respecté avant le début du traitement afin de permettre le rétablissement des réserves médullaires. ETOPOPHOS ne doit pas être administré si la numération des neutrophiles est inférieure à 1 500 cellules/mm³ ou si la numération plaquettaire est inférieure à 100 000 cellules/mm³, sauf si cela est dû au cancer. Ajuster les doses ultérieures par rapport à la dose initiale si le nombre de neutrophiles devient inférieur à 500 cellules/mm³ pendant plus de 5 jours ou est associé à une fièvre ou à une infection, si le nombre de plaquettes sanguines devient inférieur à 25 000 cellules/mm³.

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	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 ETOPOPHOS. 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 ETOPOPHOS, pouvant se manifester par des frissons, une pyrexie, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et une hypotension, parfois fatals. Le traitement sera symptomatique. Il y a lieu d'interrompre immédiatement le traitement par ETOPOPHOS et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin. Hypotension ETOPOPHOS 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'ETOPOPHOS. En raison du risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	étroitement le site de perfusion afin de prévenir une possible infiltration pendant l'administration du médicament. Sérumalbumine basse Une sérumalbumine basse est associée à une exposition accrue à l'étoposide. En conséquence, les patients présentant une sérumalbumine basse peuvent avoir un risque accru de développer des toxicités liées à l'étoposide. Insuffisance rénale Chez les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr : 15 à 50 ml/min) à sévère (ClCr < 15 ml/min) sous hémodialyse, l'étoposide doit être administré à une dose réduite (voir rubrique 4.2). Les paramètres hématologiques doivent être mesurés et des ajustements posologiques envisagés pour les cycles suivants en fonction des toxicités hématologiques et de l'effet clinique chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère. Insuffisance rénale aiguë Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été rapportés lorsque ETOPOPHOS à haute dose (2220 mg/m² ou 60 mg/kg) et l'irradiation totale du corps ont été utilisés dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, surtout chez les enfants. La fonction rénale doit être évaluée avant et après l'administration d'ETOPOPHOS jusqu'à la récupération complète de la fonction rénale (voir rubrique 4.8). Insuffisance hépatique La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée chez les patients insuffisants hépatiques en raison du risque d'accumulation. Syndrome de lyse tumorale Des cas de syndrome de lyse tumorale, dont certains fatals, ont été rapportés après l'utilisation d'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place afin de détecter suffisamment tôt les signes possibles de syndrome de lyse tumorale, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque tels que tumeur volumineuse réceptive au traitement et insuffisance rénale. Des mesures préventives adéquates doivent également être envisagées chez les patients présentant un risque de complication du traitement. Potentiel mutagène

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
4.5. Interactions avec d'autres médicament et autres formes d'interactions Il n'existe pas de données concernant l'administration de phosphate d'étoposide en association avec d'autres médicaments, connues comme pouvant inhiber les activités de la phosphatase (i.e. hydrochlorhydrate de lévamisole). La surveillance des paramètres hématologiques telle qu'elle est recommandée permettra de vérifier l'efficacité de la chimiothérapie lors de l'utilisation du phosphate d'étoposide en association avec d'autres substances. A prendre en compte : • Ciclosporine (risque d'immunodépression excessive et de pseudolymphomes.) • Vaccins vivants atténués (risque de maladie généralisée éventuellement mortelle) : utiliser le vaccin inactivé lorsqu'il existe.	En raison du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire, tant chez les hommes que chez les femmes, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Une consultation génétique est recommandée si le/la patient(e) souhaite avoir des enfants après la fin du traitement. Étant donné que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, une conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure (voir rubrique 4.6). 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du phosphate d'étoposide La cyclosporine à dose élevée, donnant des concentrations plasmatiques supérieures à 2000 ng/ml, a entraîné, lorsqu'elle était associée à l'étoposide oral, une augmentation de l'exposition (AUC) à l'étoposide de 80 % par rapport à l'administration d'étoposide seul, avec une diminution de 38 % de sa clairance corporelle totale. Un traitement concomitant par cisplatine est associé à une réduction de la clairance corporelle totale de l'étoposide. Un traitement concomitant par phénytoïne est associé à une augmentation de la clairance de l'étoposide et à une réduction de son efficacité, et d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent être associés à une augmentation de la clairance d'ETOPOPHOS et, par conséquent, à une diminution de son efficacité. In vivo, le phosphate d'étoposide étant converti en étoposide par phosphorylation, il convient d'être prudent lors de l'administration du phosphate d'étoposide avec d'autres médicaments que l'on sait être des inhibiteurs de l'activité phosphatase car une telle association pourrait diminuer l'efficacité du phosphate d'étoposide. In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %. La phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'aspirine peuvent déplacer l'étoposide de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques. Effets du phosphate d'étoposide sur la pharmacocinétique d'autres médicaments L'administration conjointe d'antiépileptiques et d'ETOPOPHOS peut diminuer le contrôle des crises, en raison d'interactions pharmacocinétiques entre les médicaments. Un traitement concomitant par warfarine peut donner lieu à une élévation de l'INR (ratio international normalisé). Il est recommandé de surveiller étroitement l'INR. Interactions pharmacocinétiques Il existe un risque accru de maladie vaccinale systémique fatale en cas d'utilisation du vaccin de la fièvre jaune. L'utilisation de vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.3).

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	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/de l'étoposide phosphate induise des effets additifs ou synergiques (voir rubrique 4.4). Une résistance croisée a été rapportée entre les anthracyclines et l'étoposide au cours d'études précliniques. Population pédiatrique Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
4.6. Grossesse et allaitement L'utilisation du phosphate d'étoposide est contre-indiquée chez la femme enceinte et en cas d'allaitement (cf. Contre-indications) Les femmes en âge de procréer devront être informées du bien fondé de l'utilisation d'un moyen de contraception.	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception appropriés pour éviter toute grossesse pendant le traitement par étoposide. L'étoposide s'est avéré tératogène chez la souris et le rat (voir rubrique 5.3). En raison du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire, tant chez les hommes que chez les femmes, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Une consultation génétique est recommandée si le/la patient(e) souhaite avoir des enfants après la fin du traitement. Grossesse Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du phosphate d'étoposide chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). De façon générale, l'étoposide peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. ETOPOPHOS ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme justifie un traitement par étoposide. Il convient d'expliquer aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par ce médicament, informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus. Allaitement L'étoposide est excrété dans le lait maternel. Il existe un risque de réactions indésirables graves à ETOPOPHOS pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par ETOPOPHOS, 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).

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)									
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Il n'a pas été démontré que l'administration du phosphate d'étoposide modifie la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.	Fertilité Étant donné que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, une conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure.									
4.8. Effets indésirables En monochimiothérapie, le phosphate d'étoposide est bien toléré, comme l'ont montré les études cliniques menées chez des patients présentant des pathologies cancéreuses de nature différente, de même qu'en association avec le cisplatine, ainsi que cela a été constaté chez les patients présentant des carcinomes pulmonaires à petites cellules. Les effets indésirables significatifs les plus fréquents ont été des leucopénies et neutropénies. Il n'a été observé, pendant des perfusions de 5 minutes de phosphate d'étoposide aucun symptôme cardio-vasculaire, notamment une hypotension. Les effets indésirables observés lors de l'administration de phosphate d'étoposide en monothérapie ont été les suivants : • Effets hématologiques les plus fréquents et parfois sévères : leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie ; • Effets gastro-intestinaux le plus souvent discrets ou modérés : nausées et/ou vomissement, anorexie, inflammation des muqueuses constipation, douleurs abdominales, diarrhées, altération du goût ; • Effets généraux : asthénie, malaise, alopecie, frissons et/ou fièvre, vertiges, extravasations, phlébites	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. Le phosphate d'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.									
Réactions allergiques : des réactions de type anaphylactique caractérisées par des frissons, une fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et/ou une hypotension peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'administration d'étoposide. Des réactions de type anaphylactique plus importantes sont rapportées chez les enfants qui reçoivent des perfusions à des concentrations plus élevées que celles recommandées. Le rôle de la concentration des perfusions (ou débit de perfusion) dans le développement de ces réactions de type anaphylactique reste à déterminer.	4.8. Effets indésirables Résumé du profil d'innocuité La myélosuppression dose-limitante est la toxicité la plus significative associée au traitement par ETOPOPHOS. Dans les études cliniques avec ETOPOPHOS administré en monothérapie à une dose totale ≥ 450 mg/m², les réactions indésirables les plus fréquentes, quelle que soit leur sévérité, étaient : leucopénie (91 %), neutropénie (88 %), anémie (72 %) thrombocytopénie (23 %), asthénie (39 %), nausées et/ou vomissement (37 %), alopecie (33 %) et frissons et/ou fièvre (24 %). Tableau récapitulatif des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les études cliniques sur ETOPOPHOS et noms associés 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, <1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <table><tr><th>Classes de systèmes d'organes</th><th>Fréquence</th><th>Effet indésirable (termes MedDRA)</th></tr><tr><td>Infections et infestations</td><td>Fréquent</td><td>Infection</td></tr><tr><td>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)</td><td>Fréquent</td><td>Leucémie aiguë</td></tr></table>	Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable (termes MedDRA)	Infections et infestations	Fréquent	Infection	Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)	Fréquent	Leucémie aiguë
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable (termes MedDRA)								
Infections et infestations	Fréquent	Infection								
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont kystes et polypes)	Fréquent	Leucémie aiguë								

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)		
Les réactions de type anaphylactique diminuent en général rapidement à l'arrêt de la perfusion et à l'administration d'agents vasopresseurs, corticoïdes, antihistaminiques ou solutés de remplissage. Des réactions aiguës mortelles associées à un bronchospasme sont rapportées. Une hypertension et/ou un flush sont également rapportés. La pression artérielle se normalise le plus souvent dans les heures suivant l'arrêt de la perfusion. Des réactions de type anaphylactique se sont produites sous une dose initiale d'étoposide. Des apnées, suivies d'un retour spontané à une respiration normale à l'arrêt de la perfusion, sont décrites. Le phosphate d'étoposide étant métabolisé en étoposide, on peut s'attendre à ce que les effets indésirables liés à l'étoposide se produisent lors de l'administration d'ETOPOPHOS. Les données ci-dessous sur les réactions indésirables de l'étoposide sont basées à la fois sur l'administration orale et intraveineuse de l'étoposide en monothérapie, selon différents protocoles de traitement de cancers de nature différente : • leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives (cf. 4.4 Précautions d'emploi) dépendantes de la dose (facteur limitant) ; • une hypotension artérielle peut être observée en cas d'administration intraveineuse trop rapide, inférieure à 60 minutes (cf. Posologie et mode d'administration) ; • des réactions anaphylactiques (notamment cardiopulmonaires) peuvent occasionnellement être observées. Elles imposent l'arrêt de la perfusion ; • des 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 doit être comparé aux bénéfices attendus du traitement ; • nausées et vomissements, dans un tiers des cas environ ; • alopecie : réversible et inconstante ; • paresthésies périphériques : rarement ; • l'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales supérieures ou égales à 2000 mg).	Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent Anémie, leucopénie, myélosuppression*, neutropénie, thrombocytopénie		
	Affections du système immunitaire Fréquent Réactions anaphylactiques**		
	Troubles du métabolisme et de la nutrition Indéterminée Angio-œdème, bronchospasme		
	Affections du système nerveux Indéterminée Syndrome de lyse tumorale		
	Affections du système nerveux Fréquent Étourdissements		
	Affections du système nerveux Peu fréquent Neuropathie périphérique		
	Affections du système nerveux 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 une administration intraveineuse rapide		
	Affections vasculaires Peu fréquent Hémorragie		
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare Pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire		
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Indéterminée Bronchospasme		
	Affections gastro-intestinales Très fréquent Douleur abdominale, anorexie, constipation, nausées et vomissements		
	Affections gastro-intestinales Fréquent Diarrhée, mucosite (dont stomatite et œsophagite)		
	Affections gastro-intestinales Rare Dysgueusie, dysphagie		
	Affections hépatobiliaires Très fréquent Elévation de l'alanine aminotransférase, élévation 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 Alopecie, pigmentation		
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent Prurit, éruption, urticaire		
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare Réactivation d'une radiodermite, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique		
	Affections du rein et des voies urinaires Indéterminée Insuffisance rénale aiguë		

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)		
	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 myélosuppression 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.		
	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 ETOPOPHOS en monothérapie.		
	Hématotoxicité Une myélosuppression (voir rubrique 4.4) d'issue fatale a été rapporté à la suite de l'administration de phosphate d'étoposide. La myélosuppression nécessite, le plus souvent, de limiter la dose. La restauration de la fonction médullaire est généralement complète au 20ème jour, et aucune toxicité cumulative n'a été rapportée. Les nadirs des numérations granulocytaire et plaquettaire tendent à survenir 10 à 14 jours après l'administration de phosphate d'étoposide, en fonction de la voie d'administration et du schéma posologique. Les nadirs surviennent plus tôt avec la voie intraveineuse, comparée à la voie orale. Des cas de leucopénie et de leucopénie sévère (moins de 1 000 cellules/mm3) ont été observés chez 91 % et 17 % des patients, respectivement, avec le phosphate d'étoposide. Des cas de thrombocytopénie et de thrombocytopénie sévère (moins de 50 000 cellules/mm3) ont été observés chez 23 % et 9 % des patients, respectivement, avec le phosphate d'étoposide. Des cas de fièvre et d'infection ont également été rapportés très fréquemment chez les patients présentant une neutropénie et traités par phosphate d'étoposide. Des cas de saignement ont été rapportés.		
	Toxicité gastro-intestinale Nausées et vomissements sont les principales toxicités gastro-intestinales du phosphate d'étoposide. Les nausées et les vomissements sont généralement pris en charge par traitement antiémétique.		
	Alopécie L'alopécie réversible, évoluant parfois vers une alopécie totale, a été observée chez un maximum de 44 % des patients traités par phosphate d'étoposide.		

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	Hypotension Une hypotension transitoire après une administration intraveineuse rapide a été signalée chez des patients traités par phosphate d'étoposide et n'a pas été associée à une toxicité cardiaque ou à des modifications à l'électrocardiogramme. L'hypotension se rétablit généralement à l'arrêt de la perfusion de phosphate d'étoposide et/ou répond à d'autres traitements, si nécessaire. Lors de la reprise de la perfusion, il convient d'utiliser un débit de perfusion plus lent. Aucune hypotension différée n'a été observée. Hypertension Dans les études cliniques sur le phosphate d'étoposide, des épisodes d'hypertension ont été signalés. En cas d'hypertension cliniquement significative chez les patients recevant le phosphate d'étoposide, un traitement de soutien approprié doit être instauré. Hypersensibilité Des réactions anaphylactiques ont été observées pendant ou immédiatement après l'administration intraveineuse de phosphate d'étoposide. Le rôle que joue la concentration ou le débit de la perfusion dans le développement des réactions anaphylactiques est indéterminé. La tension artérielle se rétablit généralement en quelques heures après l'arrêt de la perfusion. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir avec la dose initiale de phosphate d'étoposide. Des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4) se manifestant par des frissons, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée, une diaphorèse, une pyrexie, un prurit, une hypertension ou hypotension, une syncope, des nausées, et des vomissements, ont été signalées chez 3 % (7 patients sur les 245 traités par ETOPOPHOS dans 7 études cliniques) des patients traités par ETOPOPHOS. Des rougeurs du visage ont été observées chez 2 % des patients et des éruptions cutanées chez 3 % des patients. Ces réactions se sont généralement résolues rapidement à l'arrêt de la perfusion et avec l'administration d'agents vasopresseurs, de corticoïdes, d'antihistaminiques ou de solutés de remplissage, au besoin. Des réactions aiguës fatales associées à un bronchospasme ont été rapportées avec le phosphate d'étoposide. L'apnée a également été observée, avec reprise spontanée de la respiration après l'arrêt de la perfusion. Complications métaboliques Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois fatals, ont été rapportés après l'utilisation de phosphate d'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie (voir rubrique 4.4).

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	Insuffisance rénale aiguë Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir fa rubrique 4.4). Population pédiatrique Le profil de sécurité devrait être similaire pour les patients pédiatriques et les adultes. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.
4.9. Surdosage Aucun antidote n'a prouvé son efficacité en cas de surdosage de phosphate d'étoposide. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.	4.9. Surdosage Une mucosite et une myélosuppression sévères ont été observées suite à l'administration de doses totales de 2,4 g/m² à 3,5 g/m² par voie intraveineuse pendant 3 jours. Des cas d'acidose métabolique et de toxicité hépatique sévère ont été décrits chez les patients qui recevaient des doses plus élevées que celles recommandées. On peut s'attendre à des toxicités similaires avec la forme orale. On ne dispose d'aucun antidote spécifique. Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES CYTOSTATIQUE ACTIF SUR L'ADN (L : anticancéreux et immunosuppresseurs). 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Le phosphate d'étoposide est métabolisé in vivo en produit actif, l'étoposide, par déphosphorylation. On considère que le mécanisme d'action du phosphate d'étoposide est le même que celui de l'étoposide. 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 topoisomérase II chargée de ressouder les brins d'ADN après leur cassure. Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Agents cytotostatiques, plantes alcaloïdes et autres produits naturels, dérivés de la podophyllotoxine, code ATC : L01CB01. Mécanisme d'action In vivo, le phosphate d'étoposide est métabolisé en la substance active étoposide par déphosphorylation. Le mécanisme d'action du phosphate d'étoposide est considéré comme étant le même que celui de l'étoposide. 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

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
5.2 Propriétés pharmacocinétiques Après administration intraveineuse, le phosphate d'étoposide est rapidement et totalement métabolisé en étoposide dans le plasma. Une comparaison directe des paramètres pharmacocinétiques (ASC et C_{Max}) de l'étoposide - après administration intraveineuse d'une concentration molaire équivalente de phosphate d'étoposide et d'étoposide - ne montre pas de différences statistiquement significatives entre l'ASC et le C_{Max}. D'autre part, il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre les paramètres pharmacodynamiques (toxicité hématologique) après l'administration de phosphate d'étoposide ou d'étoposide. En raison de la bioéquivalence du phosphate d'étoposide et de l'étoposide, les informations suivantes concernant l'étoposide doivent être prises en compte : 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. 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/m² L'étoposide est caractérisé par une demi-vie plasmatique de 6,8 heures en moyenne (3-12 heures) après administration intraveineuse. L'élimination urinaire est de l'ordre de 30 à 60 % dont 25 à 50 % sous forme de produit inchangé. Chez l'insuffisant rénal, la clairance plasmatique est significativement corrélée avec celle de la créatinine quand celle-ci est inférieure à 60 ml/min/1,73 m² nécessitant un ajustement des doses dans cette population. Chez l'insuffisant hépatique, clairance et demi-vie plasmatique sont inchangées par rapport à la population de référence.	inhibée. L'appareil microtubulaire n'est pas affecté. L'effet macromoléculaire principal de l'étoposide semble être une rupture du double brin d'ADN par une interaction avec sa topoisomérase II ou par la formation de radicaux libres. L'étoposide a entraîné une inhibition de la métaphase dans les fibroblastes de poussins. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques Absorption Après une administration intraveineuse ou de capsule orale, les valeurs de C_{max} et d'AUC ont montré une variabilité importante intra et inter-sujets. Distribution Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 18 à 29 litres. L'étoposide pénètre faiblement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). In vitro, l'étoposide se lie fortement (à 97%) aux protéines du plasma humain. Le taux de liaison de l'étoposide correspond étroitement au taux d'albumine sérique, tant chez les sujets normaux que chez les patients atteints de cancer (voir rubrique 4.4). Chez les patients atteints de cancer, la fraction libre de l'étoposide correspond de manière significative à celle de la bilirubine. Biotransformation Le métabolite hydroxyacide [acide 4'diméthyl-épipodophyllique-9-(4,6 0-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 glucorono- et/ou les sulfoconjugués de l'étoposide sont également excrétés dans l'urine. En outre, par une voie impliquant l'isoenzyme CYP450 3A4, il peut se produire une O-déméthylation du cycle diméthoxyphénol, conduisant à la production du catéchol correspondant. Élimination En administration intraveineuse, la distribution de l'étoposide peut être adéquatement décrite comme un processus biphasique avec une demi-vie de distribution d'environ 1,5 heure et une demi-vie d'élimination terminale de 4 à 11 heures. La clairance corporelle totale varie entre 33 et 48 ml/min ou 16 à 36 ml/min/m² et comme la demi-vie d'élimination terminale, elle est indépendante de la dose dans un intervalle de 100-600 mg/m². Après administration intraveineuse d'étoposide marqué au C¹⁴ (100-124 mg/m²), la radioactivité moyenne retrouvée dans l'urine après 120 heures s'élève en moyenne à 56 % de la dose (45 % de cette quantité étant excrétée sous forme d'étoposide) ; dans les selles, on récupère 44 % de la radioactivité totale après 120 heures.

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	Linéarité/non-linéarité La clairance corporelle totale et la demi-vie d'élimination terminale sont indépendantes de la dose de 100 à 600 mg/m². Pour la même plage de doses, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique au cours du temps (AUC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) augmentent de façon linéaire à mesure que la dose augmente. Insuffisance rénale Chez les insuffisants rénaux recevant de l'étoposide, l'AUC est augmentée tandis que la clairance corporelle totale ainsi que le volume de distribution à l'état d'équilibre sont diminués (voir rubrique 4.2). Insuffisance hépatique Chez les adultes cancéreux présentant une insuffisance hépatique, la clairance corporelle totale de l'étoposide n'est pas réduite. Population âgée Quoique de légères variations des paramètres pharmacocinétiques aient été observées entre les patients âgés de ≤ 65 ans et ceux de plus de 65 ans, celles-ci ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Population pédiatrique Chez l'enfant, environ 55 % de la dose est excrétée dans l'urine en 24 heures, sous forme d'étoposide. La clairance rénale moyenne de l'étoposide est de 7 à 10 ml/min/m², soit environ 35 % de la clairance corporelle totale pour une dose de 80 à 600 mg/m². Par conséquent, l'étoposide est éliminé à la fois par voie rénale et non rénale, c'est-à-dire par métabolisation et excrétion biliaire. L'effet d'une maladie rénale sur la clairance plasmatique de l'étoposide n'est pas connu chez l'enfant. Chez l'enfant, une élévation de la SGPT est associée à une diminution la clairance corporelle totale du médicament. Un traitement antérieur au cisplatine peut également entraîner une diminution de la clairance corporelle totale de l'étoposide, chez l'enfant. Une relation inverse existe chez les enfants entre le taux d'albumine plasmatique et la clairance rénale de l'étoposide. Sexe Quoique de légères variations des paramètres pharmacocinétiques aient été observées entre les sexes, celles-ci ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Interactions médicamenteuses

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
5.3 Données de sécurité précliniques Le potentiel carcinogène du phosphate d'étoposide n'a pas été étudié. Cependant, d'après ses mécanismes d'action, le produit potentiellement est carcinogène et génotoxique. Il a été démontré que l'étoposide était mutagène sur des cellules de mammifères et on peut s'attendre à ce que le phosphate d'étoposide ait des effets mutagènes identiques.	Dans une étude sur l'effet d'autres agents thérapeutiques sur la liaison in vitro de l'étoposide marqué au C¹⁴ aux protéines sériques humaines, il a été montré que la liaison était déplacée uniquement par le phénylbutazone, l'aspirine et le salicylate de sodium, à des concentrations en général obtenues <i>in vivo</i> (voir rubrique 4.5). 5.3. Données de sécurité préclinique Toxicité chronique L'anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été observées chez les rats et les souris, tandis que les chiens ne présentaient qu'une légère détérioration des fonctions hépatique et rénale. Le multiple de dose (d'après des doses en mg/m²) pour ces observations au niveau de dose sans effet observé dans les études précliniques, était un facteur d'environ 0,05 par rapport à la dose clinique la plus élevée. Historiquement, les espèces étudiées en phases précliniques sont plus sensibles aux agents cytotoxiques que l'homme. Des cas d'atrophie testiculaire, d'arrêt de la spermatogénèse et de retard de croissance ont été observés chez les rats et les souris. Mutagénicité L'étoposide est mutagène dans les cellules de mammifères. Toxicité pour la reproduction Dans les études chez l'animal, l'étoposide a montré une embryotoxicité et une tératogénicité liées à la dose. Potentiel cancérigène Étant donné son mécanisme d'action, le phosphate d'étoposide doit être considéré comme potentiellement cancérigène chez l'homme.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Citrate de sodium Dextran 40
6.1 Incompatibilités	6.2. Incompatibilités Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.
6.2 Durée de conservation 1 an.	6.3. Durée de conservation 3 ans Conditions de stockage après reconstitution de la solution Après reconstitution : la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température de 15 à 30°C et pendant 7 jours à une température de 2 à 8°C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement non diluée ou doit être diluée. Si le produit n'est pas

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et le stockage ne devrait normalement pas dépasser 7 jours à une température de 2 à 8°C sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Après dilution : lorsque la solution reconstituée est diluée immédiatement après la reconstitution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température de 15 à 30°C et pendant 7 jours à une température de 2 à 8°C. D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement.
6.3 Précautions particulières de conservation A conserver à une température comprise entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.	6.4. Précautions particulières de conservation A conserver au réfrigérateur (2-8°C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
6.4 Nature et contenance du récipient Lyophilisat en flacon (verre incolore de type I) avec bouchon élastomère butyle ; boîte de 1 Lyophilisat en flacon (verre incolore de type I) avec bouchon élastomère butyle ; boîte de 5 Lyophilisat en flacon (verre incolore de type I) avec bouchon élastomère butyle ; boîte de 10 Lyophilisat en flacon (verre incolore de type I) avec bouchon élastomère butyle ; boîte de 20 Lyophilisat en flacon (verre incolore de type I) avec bouchon élastomère butyle ; boîte de 25	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Flacon en verre de type I avec bouchon élastomère butyle et capsule amovible en aluminium. Boîte de 1, 5, 10, 20, 25 flacons.
6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation Manipulation : Comme pour les autres produits potentiellement toxiques, une attention particulière doit être portée à la préparation et la manipulation de la solution d'ETOPOPHOS. Des réactions cutanées liées à une exposition accidentelle à l'ETOPOPHOS peuvent se produire. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la peau ou des muqueuses avec la solution d'ETOPOPHOS, laver immédiatement et abondamment la peau à l'eau et au savon et rincer les muqueuses à l'eau. Préparation pour administration par voie intraveineuse : Avant utilisation, le contenu de chaque flacon doit être reconstitué avec 5 ou 10 ml : • d'eau pour préparation injectable ou, • de Glucose à 5 % ou, • de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'atteindre des concentrations d'étoposide équivalentes à 20 mg/ml ou 10 mg/ml (22,74 mg/ml ou 11,36 mg/ml de phosphate d'étoposide).	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Les procédures pour la manipulation et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être suivies. La plus grande prudence est de mise lors de la manipulation d'agents cytotoxiques. Il convient de toujours prendre des mesures pour éviter l'exposition. Comme tous les agents potentiellement toxiques, il convient d'être prudent lors de la manipulation et de la préparation des solutions d'ETOPOPHOS. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à ETOPOPHOS peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si le phosphate d'étoposide entre en contact de la peau ou des muqueuses, laver immédiatement et abondamment la peau à l'eau et au savon et rincer les muqueuses à l'eau. Les solutions d'ETOPOPHOS doivent être préparées dans des conditions d'asepsie. Préparation d'ETOPOPHOS 100 mg, poudre pour solution injectable Avant utilisation, le contenu de chaque flacon doit être reconstitué avec 5 ou 10 ml de : • eau pour préparation injectable ou • solution glucosée à 5% ou

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
Après reconstitution, la solution pourra être administrée sans autre dilution ou être diluée avec du glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir des concentrations allant jusqu'à 0,1 mg/ml d'étoposide (0,14 mg/ml de phosphate d'étoposide). Lorsqu'elles sont reconstituées et/ou diluées de cette façon, les solutions de ETOPOPHOS sont chimiquement et physiquement stables pendant 48 heures à 37°, 96 heures à 25° et 7 jours au froid (2° à 8°) sous une lumière ambiante normale dans des flacons en verre ou en plastique. Il faut noter que pour les solutions maintenues à température ambiante, il faudra prendre en considération non seulement des paramètres de stabilité physique et chimique mais également des paramètres de stérilité. Les solutions d'ETOPOPHOS doivent être préparées dans des conditions d'asepsie. Les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement à la recherche d'une anomalie ou d'une décoloration avant l'administration à chaque fois que la solution et le conditionnement le permettent. Elimination des déchets : Tous les éléments utilisés pour la reconstitution, et l'administration du produit ou étant entré en contact d'une manière ou d'une autre avec ETOPOPHOS devront être éliminés selon les recommandations locales pour la manipulation des produits cytotoxiques.	• solution de chlorure de sodium à 0.9 %. Cela va donner une solution mère reconstituée contenant 20 mg/ml ou 10 mg/ml d'étoposide. Après reconstitution, la solution pourra être administrée sans être davantage diluée ou elle pourra être diluée avec une solution glucosée à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0.9 %, afin d'obtenir des concentrations de seulement 0.1 mg/ml d'étoposide. Les produits administrés par voie parentérale doivent être visuellement inspectés afin de vérifier l'absence de particule ou de changement de couleur avant l'administration. En présence de particules ou de changement de couleur, la solution reconstituée doit être jetée. ETOPOPHOS est à usage unique, exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB Immeuble Vendome A - Quartier Grande Arche 92057 PARIS LA DEFENSE Cedex 24	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH ZIEGELHOF 24, 17489 GREIFSWALD, ALLEMAGNE
7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 559 650-0 ; lyophilisat en flacon (verre) ; boîte de 1. 559 651-7 ; lyophilisat en flacon (verre) ; boîte de 5. 559 652-3 ; lyophilisat en flacon (verre) ; boîte de 10. 559 654-6 ; lyophilisat en flacon (verre) ; boîte de 20. 559 655-2 ; lyophilisat en flacon (verre) ; boîte de 25.	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ • 34009 559 650 0 8 : lyophilisat en flacon (verre) ; Boîte de 1. • 34009 559 651 7 6 : lyophilisat en flacon (verre) ; Boîte de 5. • 34009 559 652 3 7 : lyophilisat en flacon (verre) ; Boîte de 10. • 34009 559 654 6 6 : lyophilisat en flacon (verre) ; Boîte de 20. • 34009 559 655 2 7 : lyophilisat en flacon (verre) ; Boîte de 25.
	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation° : 20 mai 1996 Date de dernier renouvellement° : 20 mai 2011 (renouvellement illimité)
10. DATE D'APPROBATION/REVISION	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE [à compléter ultérieurement par le titulaire]

RCP 1996	RCP en vigueur (Update CCDS, validé par l'ANSM le 10/07/2019)
	11. DOSIMETRIE Sans objet.
	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.
8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I Réservé à l'usage hospitalier.	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.