



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
22 AVRIL 2020

étoposide
ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/mL, solution à diluer 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 de la spécialité ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intervenues depuis le dernier avis rendu par la Commission. Ces modifications de RCP font suite à l'harmonisation par la Commission européenne des RCP des spécialités à base d'étoposide (rectificatif du 15/11/2017¹).

Cette spécialité est similaire à VEPESIDE (étoposide), dont l'AMM nationale est archivée² depuis le 15/05/2010. ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion est inscrite sur la liste des spécialités agréés aux collectivités depuis le 26/10/1997.

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 bénéfico-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^{3,4}. En effet, la spécialité VEPESIDE (étoposide) 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/CE⁵, le RCP de la spécialité ETOPOSIDE MYLAN 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 uniquement 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 petites cellules, 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 05/06/2019⁶, elle a conclu à un SMR important et une ASMR V pour les spécialités CELLTOP (étoposide) 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 MYLAN 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).

¹ Un nouveau rectificatif annulant le précédent du 15/11/2017 a été approuvé le 06/01/2020 afin de corriger une erreur en section 4.1 du RCP.

² 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).

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-vepesid-associated-names-etoposide-50-100-mg-capsules_fr.pdf

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vepesid-article-30-referral-chmp-assessment-report_en.pdf

⁵ Procédure destinée à résoudre les divergences entre les États membres relatives aux différentes AMM d'un même médicament.

⁶ 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 thérapeutique⁷, 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 des :

- carcinomes embryonnaires du testicule,
- cancers bronchiques à petites cellules,
- cancers bronchiques non à petites cellules,
- choriocarcinomes placentaires,
- cancers du sein antérieurement traités,
- lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.
- 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.
- lymphomes malins et leucémies aiguës: l'étoposide peut être également utilisé dans des protocoles d'intensification thérapeutique.

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

Nouveau libellé (rectificatif du 15/11/2017 modifié le 06/01/2020) :

« Cancer testiculaire

ETOPOSIDE MYLAN 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 MYLAN 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 MYLAN 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.

Lymphome non-hodgkinien

ETOPOSIDE MYLAN 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 MYLAN 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 MYLAN 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.

⁷ 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.

Cancer de l'ovaire

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

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

02.2 Posologie

« ETOPOSIDE MYLAN 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 MYLAN 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'ETOPOSIDE MYLAN. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à ETOPOSIDE MYLAN peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution d'ETOPOSIDE MYLAN 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 MYLAN 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 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 MYLAN 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 MYLAN, solution à diluer pour perfusion, engagent le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité administrée par voie injectable entre 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 MYLAN, 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 MYLAN 20 mg/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

La spécialité ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/mL 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 : 22 avril 2020
Présentations concernées	<u>ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</u> 10 flacons en verre de 5 mL (CIP : 34009 560 257 7 0) 10 flacons en verre de 10 mL (CIP : 34009 562 453 8 3)
Demandeur	MYLAN SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 04/02/1997 Rectificatifs du 15/11/2017 et du 06/01/2020 : Harmonisation de l'information produit au niveau européen (référé 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

ANNEXES : TABLEAU DE MODIFICATION DES RCP D'ETOPOSIDE MYLAN

Les modifications apportées au RCP suite à la variation d'AMM du 15 novembre 2017 sont précisées dans le tableau comparatif ci-dessous :

RCP avant le 15/11/2017	RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)
<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>L'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie des:</p> <ul style="list-style-type: none">• carcinomes embryonnaires du testicule,• cancers bronchiques à petites cellules,• cancers bronchiques non à petites cellules,• choriocarcinomes placentaires,• cancers du sein antérieurement traités,• lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.• 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. <p>Lymphomes malins et leucémies aiguës: l'étoposide peut être également utilisé dans des protocoles d'intensification thérapeutique. L'activité immunosuppressive de l'étoposide administré seul dans la prévention du rejet de la greffe n'est pas documentée.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Cancer testiculaire ETOPOSIDE MYLAN 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>Cancer du poumon à petites cellules ETOPOSIDE MYLAN 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>Lymphome de Hodgkin ETOPOSIDE MYLAN 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>Lymphome non-hodgkinien ETOPOSIDE MYLAN 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>Leucémie aiguë myéloïde ETOPOSIDE MYLAN 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>Néoplasies trophoblastiques gestationnelles ETOPOSIDE MYLAN est indiqué en traitement de première et de seconde intentions en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés pour les néoplasies trophoblastiques gestationnelles à haut risque chez l'adulte.</p> <p>Cancer de l'ovaire</p>

RCP avant le 15/11/2017	RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)
	<p>ETOPOSIDE MYLAN est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer non épithélial de l'ovaire, chez l'adulte.</p> <p>ETOPOSIDE MYLAN est indiqué dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire résistant/réfractaire au platine, chez l'adulte.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Les doses unitaires usuelles sont comprises entre 50 et 150 mg/m²/24 heures, en cures de 1 à 3 jours tous les 21 à 28 jours.</p> <p>Dans les protocoles d'intensification thérapeutique (leucémies aiguës, lymphomes malins) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 à 60 mg/kg en dose unique, lorsque l'étoposide est associé à l'irradiation corporelle totale fractionnée ; <p>ou :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/kg en dose unique ou 300 à 400 mg/m² 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. <p>Ajustements de la dose</p> <p>La posologie de l'étoposide doit être modifiée pour tenir compte des effets myélodépressifs d'autres médicaments de l'association ou des effets d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie antérieure qui peut avoir altéré la réserve médullaire osseuse.</p> <p>Les patients ne doivent pas commencer un nouveau cycle de traitement par l'étoposide si le nombre des neutrophiles est inférieur à 1500 cellules/mm³ ou si celui des plaquettes est inférieur à 100000/mm³, sauf si ces valeurs sont une conséquence de l'affection maligne.</p> <p>Les doses postérieures à la dose initiale doivent être ajustées s'il apparaît un nombre des neutrophiles inférieur à 500/mm³ pendant plus de 5 jours ou associé à une fièvre ou une infection, s'il apparaît un nombre de plaquettes inférieur à 25000/mm³, s'il survient toute autre toxicité de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale devient inférieure à 50 ml/min.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Voie intraveineuse stricte en perfusion.</p> <p>L'étoposide, comme toutes les autres solutions injectables non aqueuses, doit être prélevé au moyen d'une seringue en verre ou en polypropylène.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>ETOPOSIDE MYLAN doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques (voir rubrique 4.4).</p> <p>Population adulte</p> <p>La dose recommandée d'ETOPOSIDE MYLAN 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.</p> <p>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 MYLAN. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à Etoposide Mylan peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution d'ETOPOSIDE MYLAN 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).</p> <p>Population âgée</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans), autre que la restriction concernant la fonction rénale (voir rubrique 5.2)</p> <p>Population pédiatrique</p>

RCP avant le 15/11/2017

L'étoposide peut être dilué dans des solutions injectables de chlorure de sodium à 0,9 %, de glucose à 5 %, de B27.

Une solution diluée non limpide ne doit pas être utilisée.

Précautions d'emploi

Des cas d'hypotension artérielle ont été rapportés après une injection intraveineuse rapide. Il est donc recommandé d'administrer la solution d'étoposide en 30 à 60 minutes. Des temps de perfusion plus longs peuvent être nécessaires suivant la tolérance du patient. Comme avec d'autres substances potentiellement toxiques, il convient d'être prudent en manipulant et en préparant la solution d'étoposide. Des réactions cutanées à une exposition accidentelle à l'étoposide sont possibles. L'utilisation de gants est recommandée. En cas de contact de la solution d'étoposide avec la peau ou une muqueuse, laver tout de suite soigneusement la peau ou la muqueuse avec de l'eau et du savon.

L'étoposide est administré par perfusion intraveineuse lente. L'ÉTOPOSIDE NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE.

Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux, il convient d'envisager les modifications ci-dessous de la dose initiale, basées sur la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine mesurée	Dose d'étoposide
> 50 ml/min	100% de la dose
15-50 ml/min	75% de la dose

Les doses suivantes doivent être basées sur la tolérance du patient et l'effet clinique. On ne dispose d'aucune donnée sur les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min et une diminution supplémentaire de la dose doit être envisagée chez ces patients.

RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)

Lymphome de Hodgkin ; Lymphome non-hodgkinien ; Leucémie aiguë myéloïde
ETOPOSIDE MYLAN 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 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'ETOPOSIDE MYLAN 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).

Mode d'administration

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.

RCP avant le 15/11/2017	RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>L'étoposide est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients présentant une hypersensibilité à l'étoposide ou à l'un des composants du médicament, chez la femme enceinte ou qui allaite: voir rubrique 4.6. <p>L'utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).</p> <p>En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveaux nés à terme.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>L'utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir 4.5). Allaitement (voir rubrique 4.6)</p> <p>En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveaux nés à terme.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Cette spécialité est réservée à l'usage hospitalier.</p> <p>L'étoposide doit être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié ayant l'habitude d'utiliser des agents de chimiothérapie anticancéreuse. Des réactions au site d'injection peuvent se produire pendant l'administration d'étoposide. Compte tenu du risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller attentivement le site de perfusion à la recherche d'une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament. Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique connu des réactions à l'extravasation.</p> <p>Conduite à tenir en cas d'extravasation sous perfusion intraveineuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> arrêter la perfusion aux premiers signes de brûlures, injecter par voie sous-cutanée un corticoïde (100 à 300 mg d'hydrocortisone ou 4 à 12 mg de dexaméthasone) autour de la lésion, appliquer une pommade à l'hydrocortisone à 1 % sur la zone infiltrée, jusqu'à disparition de l'érythème, appliquer des pansements secs, pendant 24 h, sur la zone infiltrée. <p>Une myélodépression sévère, pouvant être à l'origine d'une infection ou d'une hémorragie, peut se produire.</p> <p>Une myélodépression fatale a été décrite après l'administration d'étoposide. Les patients traités avec l'étoposide doivent être suivis attentivement et fréquemment à la recherche d'une myélodépression, pendant et après le traitement. Une myélodépression limitant la dose est la principale toxicité associée au traitement par l'étoposide. Les examens suivants doivent être réalisés au début du traitement et avant chaque dose ultérieure d'étoposide : numération des plaquettes, hémoglobine et numération des leucocytes avec formule différentielle. En cas de radiothérapie ou de chimiothérapie administrée avant le</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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 MYLAN 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 MYLAN 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.</p> <p>Myélosuppression</p> <p>La myélosuppression est dose-limitante et la toxicité la plus significative associée au traitement par ETOPOSIDE MYLAN. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. Les patients traités par ETOPOSIDE MYLAN 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 MYLAN : 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. ETOPOSIDE MYLAN ne doit pas être administré si la numération des neutrophiles est</p>

RCP avant le 15/11/2017

début du traitement par l'étoposide, un délai adéquat doit être respecté pour permettre à la moelle osseuse de récupérer.

L'étoposide ne doit pas être administré aux patients ayant un nombre de neutrophiles inférieur à 1500/mm³ ou un nombre de plaquettes inférieur à 100000/mm³, à moins que ces valeurs ne soient la conséquence de l'affection maligne.

Les doses postérieures à la dose initiale doivent être ajustées s'il apparaît un nombre des neutrophiles inférieur à 500/mm³ pendant plus de 5 jours ou associé à une fièvre ou une infection, s'il apparaît un nombre de plaquettes inférieur à 25000/mm³, s'il survient toute autre toxicité de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale devient inférieure à 50 ml/min. La posologie doit être modifiée pour tenir compte des effets myélodépressifs d'autres médicaments de l'association ou des effets d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie antérieure qui pourrait avoir altéré la réserve médullaire osseuse.

La survenue d'une leucémie aiguë, qui peut être associée ou non à un syndrome myélodysplasique, a été rapportée chez des patients soumis à des chimiothérapies comportant l'étoposide.

On ne connaît ni le risque cumulé, ni les facteurs prédisposants liés au développement d'une leucémie secondaire. On a suggéré que le schéma d'administration et la dose cumulée de l'étoposide pourraient jouer un rôle, mais cela n'a pas été formellement établi.

Une anomalie de la bande chromosomique 11q23 a été observée dans quelques cas de leucémie secondaire chez des patients qui avaient reçu des épipodophylotoxines. Cette anomalie a également été notée chez des patients ayant développé une leucémie secondaire après avoir été traités avec des schémas de chimiothérapie ne comportant pas d'épipodophylotoxines et dans la leucémie de novo. Une autre caractéristique associée à la leucémie secondaire chez les patients ayant reçu des épipodophylotoxines semble être un court temps de latence, avec un délai médian jusqu'au développement d'une leucémie de 32 mois environ en moyenne.

Les médecins doivent être avertis de la survenue possible d'une réaction anaphylactique pouvant être fatale avec l'étoposide, qui se traduit par des frissons, une hyperthermie, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et une hypotension artérielle. Son traitement est symptomatique. La perfusion doit être arrêtée immédiatement et suivie de l'administration d'agents vasopresseurs, de corticoïdes, d'anti-histaminiques ou d'agents d'expansion volumique, selon le choix du médecin.

L'étoposide ne doit être administré que par perfusion intraveineuse lente (généralement en 30 à 60 minutes), car des cas d'hypotension artérielle ont été rapportés en tant qu'effet indésirable possible de l'injection intraveineuse rapide.

RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)

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, 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 MYLAN.

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 épipodophylotoxines. Cette anomalie a également été observée chez des patients ayant développé une leucémie secondaire après un traitement par des chimiothérapies ne contenant pas d'épipodophylotoxines, ainsi que chez des patients ayant une leucémie de novo. Une autre caractéristique des leucémies secondaires chez des patients ayant reçu des épipodophylotoxines 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 MYLAN, pouvant se manifester par frissons, pyrexie, tachycardie, bronchospasme, dyspnée et hypotension, parfois fatals. Le traitement sera symptomatique. Il y a lieu d'interrompre immédiatement le traitement par ETOPOSIDE MYLAN et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin.

Hypotension

ETOPOSIDE MYLAN doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse lente (généralement d'une durée de 30 à 60 minutes) car

RCP avant le 15/11/2017

À chaque fois que l'utilisation d'étoposide est envisagée pour une chimiothérapie, le médecin doit évaluer le besoin et l'intérêt de ce médicament par rapport au risque de réaction indésirable. La plupart de ces réactions indésirables sont réversibles quand elles sont détectées tôt. En cas de survenue d'une réaction sévère, la posologie du médicament doit être diminuée ou il doit être arrêté et des mesures correctives appropriées doivent être prises en fonction de l'avis clinique du médecin. La réintroduction de l'étoposide doit se faire avec prudence et il convient de réévaluer soigneusement le besoin du médicament et de surveiller attentivement une récurrence possible de la toxicité.

Les patients présentant un taux sérique bas de l'albumine peuvent être exposés à un risque accru de toxicité associée à l'étoposide. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ces deux fonctions doivent être contrôlées régulièrement en raison du risque d'accumulation.

Les infections bactériennes doivent être mises sous contrôle avant l'administration d'étoposide.

Compte tenu du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire chez les patients des deux sexes pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Un conseil génétique est recommandé en cas de désir d'enfant après la fin du traitement. Comme l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, la conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure (voir 4.6 Grossesse et allaitement).

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.

Ce médicament contient 248 mg/ml d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 3,4 g par dose, ce qui équivaut à 90 ml de bière, 35 ml de vin par dose.

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.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.

Ce médicament contient 30 mg/ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)

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 MYLAN. 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 du médicament.

- Conduite à tenir en cas d'extravasation sous perfusion **intraveineuse** :
- arrêter la perfusion aux premiers signes de brûlures,
- injecter par voie sous-cutanée un corticoïde (100 à 300 mg d'hydrocortisone ou 4 à 12 mg de dexaméthasone) autour de la lésion,
- appliquer une pommade à l'hydrocortisone à 1 % sur la zone infiltrée, jusqu'à disparition de l'érythème,
- appliquer des pansements secs, pendant 24 h, sur la zone infiltrée.

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 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 déceler suffisamment tôt les possibles signes de syndrome de lyse tumorale, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque tels que tumeur

RCP avant le 15/11/2017	RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)
	<p>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>Potentiel mutagène 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). 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. Ce médicament contient 248 mg/ml d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 3,4 g par dose, ce qui équivaut à 90 ml de bière, 35 ml de vin par dose. 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. La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments. Ce médicament contient 30 mg/ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>La ciclosporine à forte dose, donnant des concentrations supérieures à 2000 ng/ml, co-administrée avec l'étoposide oral a entraîné une augmentation de 80 % de l'exposition à l'étoposide (AUC), avec une diminution de 38 % de la clairance corporelle totale de l'étoposide. Le traitement concomitant par le cisplatine est associé à une diminution de la clairance corporelle totale de l'étoposide. L'administration concomitante de phénytoïne est associée à une augmentation de la clairance de l'étoposide et à une diminution de son efficacité.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'étoposide</u> 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. 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</p>

RCP avant le 15/11/2017

Le traitement concomitant par la warfarine peut entraîner une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio). Une surveillance attentive de l'INR est recommandée.

Il existe un risque accru de maladie vaccinale généralisée mortelle avec l'utilisation du vaccin contre la fièvre jaune. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés (voir 4.3 Contre-indications).

L'utilisation antérieure ou concomitante d'autres médicaments exerçant un effet myélodépresseur comparable à celui de l'étoposide devrait donner des effets additifs ou synergiques (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

In vitro, la liaison avec les protéines du plasma est de 97 %. La phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'aspirine peuvent déplacer l'étoposide lié aux protéines du plasma.

Une résistance croisée entre les anthracyclines et l'étoposide a été rapportée dans des études précliniques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'étoposide administré aux femmes enceintes peut avoir des effets fœtotoxiques. Il s'est avéré que l'étoposide est tératogène chez les souris et les rats. Aucune étude adéquate et correctement contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse. Si ces médicaments sont utilisés au cours d'une grossesse ou si une grossesse survient alors que la patiente prend ces médicaments, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Compte tenu du potentiel mutagène de l'étoposide, une contraception efficace est nécessaire chez les patients des deux sexes pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Un conseil génétique est recommandé en cas de désir d'enfant après la fin du traitement. Comme l'étoposide peut diminuer la

RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)

antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent être associés à une augmentation de la clairance d'ETOPOSIDE MYLAN et, par conséquent, à une diminution de son efficacité.

In vitro, 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.

Effets de l'étoposide sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'administration conjointe d'antiépileptiques et d'ETOPOSIDE MYLAN 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).

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).

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. 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 rats (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

RCP avant le 15/11/2017

fertilité masculine, la conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure.

On ignore si ces médicaments sont excrétés dans le lait maternel de la femme. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves de l'étoposide chez les nourrissons allaités, il convient de décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter le médicament, tout en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets de l'étoposide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

En cas de survenue d'effets indésirables type fatigue ou somnolence, il faut éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

Ce médicament contient de l'alcool ce qui peut aggraver les conséquences des effets indésirables sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classe organe et par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS (termes MedDRA)		
--	--	--

RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)

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 fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. ETOPOSIDE MYLAN 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 ETOPOSIDE MYLAN pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par ETOPOSIDE MYLAN, 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

Étant 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

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 MYLAN. Dans les études cliniques avec ETOPOSIDE MYLAN administré en monothérapie à une dose totale ≥ 450 mg/m², les réactions indésirables les plus fréquentes, quelle que soit leur

RCP avant le 15/11/2017			RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)																																			
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)</i>	Fréquent	Leucémie aiguë	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 %).																																			
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique*</i>	Très fréquent	Myélodépression*, leucopénie, thrombopénie, neutropénie, anémie	Tableau récapitulatif des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les études cliniques sur ETOPOSIDE MYLAN 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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).																																			
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Infarctus du myocarde, troubles du rythme																																				
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquent	Réactions type anaphylactiques **	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes de systèmes d'organes</th> <th>Fréquence</th> <th>EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS (termes MedDRA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Infections et infestations</i></td> <td>Fréquent</td> <td>Infection</td> </tr> <tr> <td><i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)</i></td> <td>Fréquent</td> <td>Leucémie aiguë</td> </tr> <tr> <td><i>Affections hématologiques et du système lymphatique*</i></td> <td>Très fréquent</td> <td>Anémie, leucopénie, myélosuppression*, neutropénie, thrombocytopénie,</td> </tr> <tr> <td><i>Affections du système immunitaire</i></td> <td>Fréquent</td> <td>Réactions anaphylactiques **</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Indéterminée</td> <td>angio-oedème, bronchospasme</td> </tr> <tr> <td><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></td> <td>Indéterminée</td> <td>Syndrome de lyse tumorale</td> </tr> <tr> <td><i>Affections du système nerveux</i></td> <td>Fréquent</td> <td>Etourdissements</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Peu fréquent</td> <td>Neuropathie périphérique</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Rare</td> <td>Cécité corticale transitoire, neurotoxicités (par ex., somnolence et fatigue), névrite optique, convulsions***,</td> </tr> <tr> <td><i>Affections cardiaques</i></td> <td>Fréquent</td> <td>Arythmies, infarctus du myocarde</td> </tr> </tbody> </table>			Classes de systèmes d'organes	Fréquence	EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS (termes MedDRA)	<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Infection	<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)</i>	Fréquent	Leucémie aiguë	<i>Affections hématologiques et du système lymphatique*</i>	Très fréquent	Anémie, leucopénie, myélosuppression*, neutropénie, thrombocytopénie,	<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquent	Réactions anaphylactiques **		Indéterminée	angio-oedème, bronchospasme	<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Indéterminée	Syndrome de lyse tumorale	<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Etourdissements		Peu fréquent	Neuropathie périphérique		Rare	Cécité corticale transitoire, neurotoxicités (par ex., somnolence et fatigue), névrite optique, convulsions***,	<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Arythmies, infarctus du myocarde
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS (termes MedDRA)																																				
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Infection																																				
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes)</i>	Fréquent	Leucémie aiguë																																				
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique*</i>	Très fréquent	Anémie, leucopénie, myélosuppression*, neutropénie, thrombocytopénie,																																				
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquent	Réactions anaphylactiques **																																				
	Indéterminée	angio-oedème, bronchospasme																																				
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Indéterminée	Syndrome de lyse tumorale																																				
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Etourdissements																																				
	Peu fréquent	Neuropathie périphérique																																				
	Rare	Cécité corticale transitoire, neurotoxicités (par ex., somnolence et fatigue), névrite optique, convulsions***,																																				
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Arythmies, infarctus du myocarde																																				
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Vertiges																																				
	Peu fréquent	Neuropathie périphérique																																				
	Rare	Convulsions***, névrite optique, cécité corticale transitoire, neurotoxicités (par ex., somnolence, fatigue)																																				
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquent	Hypotension artérielle systolique transitoire après administration intraveineuse rapide, hypertension artérielle																																				
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle																																				
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent	Douleurs abdominales, constipation, nausées et vomissements, anorexie																																				
	Fréquent	Mucite (y compris stomatite et œsophagite), diarrhée																																				
	Rare	Dysphagie, dysgueusie																																				
<i>Affections hépato-biliaires</i>	Très fréquent	Hépatotoxicité																																				
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Très fréquent	Alopecie, hyperpigmentation																																				
	Fréquent	Éruption cutanée, urticaire, prurit																																				
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse																																				

RCP avant le 15/11/2017			RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)		
		aiguë, radiodermite de rappel	<i>Affections vasculaires</i>	Fréquent	Hypertension, hypotension systolique transitoire après administration intraveineuse rapide
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Asthénie, malaise			
	Fréquent	Extravasation****, phlébite		Peu fréquent	Hémorragie
<p>* Une myélodépression avec issue fatale a été rapportée. ** Les réactions type anaphylactiques peuvent être fatales. *** Les convulsions sont parfois associées à des réactions allergiques. **** Les complications de l'extravasation rapportées dans le cadre de la pharmacovigilance ont été une toxicité locale des tissus mous, un œdème, une douleur, une cellulite et une nécrose, y compris une nécrose cutanée.</p>			<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire,
				Indéterminée	Bronchospasme
			<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent	Douleur abdominale, anorexie, constipation, nausées et vomissements
				Fréquent	Diarrhée, mucosite (dont stomatite et œsophagite),
				Rare	Dysgueusie, dysphagie
			<i>Affections hépato-biliaires</i>	Très fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la phosphatase alcaline, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la bilirubine, hépatotoxicité
			<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Très fréquent	Alopécie, pigmentation
				Fréquent	Prurit, éruption, urticaire
				Rare	Réactivation d'une radiodermite, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
			<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Indéterminée	Infertilité
			<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Asthénie, malaise
				Fréquent	Extravasation****, phlébite
				Rare	Fièvre
<p>L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales ≥ 2 g).</p>			<p>* 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.</p>		
<p>L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales ≥ 2 g).</p>			<p>L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales ≥ 2 g).</p>		

RCP avant le 15/11/2017

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.

Dans les paragraphes ci-dessous, la fréquence des effets indésirables, exprimée en pourcentage moyen, est tirée d'études qui utilisaient l'étoposide en monothérapie.

Toxicité hématologique

Une myélodépression avec issue fatale a été rapportée après l'administration d'étoposide. La myélodépression entraîne le plus souvent une limitation de la dose. La récupération de la moelle osseuse est généralement complète vers le 20^e jour et aucune toxicité cumulée n'a été rapportée.

Le nadir des granulocytes et des plaquettes a tendance à se produire 10 à 14 jours après l'administration de l'étoposide, en fonction du mode d'administration et du schéma de traitement. Les nadirs ont tendance à survenir plus tôt avec l'administration intraveineuse qu'avec l'administration orale.

Une leucopénie et une leucopénie sévère (inférieure à 1000/mm³) ont été observées chez 60-91 % et 7-17 % respectivement des patients avec l'étoposide. Une thrombopénie et une thrombopénie sévère (inférieure à 50000/mm³) ont été observées chez 28-41 % et 4-20 % respectivement des patients avec l'étoposide. Les rapports de fièvre et d'infection ont également été très fréquents chez les patients neutropéniques traités avec l'étoposide.

Toxicité gastro-intestinale

Les nausées et vomissements sont les principales toxicités gastro-intestinales de l'étoposide. Les nausées et vomissements peuvent être généralement contrôlés grâce à un traitement anti-émétique. On les a observés chez 31 à 43 % des patients recevant de l'étoposide par voie intraveineuse. Une anorexie a été notée chez 10 à 13 % des patients et une stomatite chez 1 à 6 % en cas d'administration intraveineuse d'étoposide. Une diarrhée a été notée chez 1 à 13 % de ces patients.

RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)

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 limiter la dose. La restauration de la fonction médullaire est généralement complète au 20^e jour et aucune toxicité cumulée n'a été rapportée.

Les nadirs des numérations granulocytaire et plaquettaire tendent à survenir 10 à 14 jours après l'administration de l'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 (inférieure à 1000 cellules/mm³) ont été observées chez 91 % et 17 % des patients respectivement avec l'étoposide. Des cas de thrombocytopénie et de thrombocytopénie sévère (moins de 50000 cellules/mm³) ont été observées chez 23 % et 9 % des patients, respectivement avec l'étoposide.

Des cas de fièvre et d'infection ont également été rapportés très fréquemment chez les patients présentant une neutropénie et traités par l'étoposide. **Des cas de saignement ont été rapportés.**

Toxicité gastro-intestinale

Nausées et vomissements sont les principales toxicités gastro-intestinales de l'étoposide. Les nausées et vomissements sont généralement pris en charge par un traitement antiémétique.

RCP avant le 15/11/2017

Alopécie

Une alopécie progressive, aboutissant parfois à une calvitie totale, a été observée jusque chez 66 % des patients traités avec l'étoposide.

Variations de la pression artérielle

Hypotension artérielle

Une hypotension artérielle transitoire après administration intraveineuse rapide a été rapportée chez des patients traités avec l'étoposide, mais elle n'a pas été associée à une toxicité cardiaque ou à des anomalies électrocardiographiques. L'hypotension artérielle réagit généralement à l'arrêt de la perfusion d'étoposide et/ou à tout traitement de soutien approprié. Une vitesse d'administration plus lente doit être utilisée au redémarrage de la perfusion.

Aucune hypotension artérielle retardée n'a été observée.

Hypertension artérielle

Des épisodes d'hypertension artérielle ont été décrits dans les études cliniques de l'étoposide. En cas de survenue d'une hypertension artérielle cliniquement significative chez des patients recevant de l'étoposide, un traitement de soutien approprié doit être instauré.

Réactions allergiques

Des réactions type anaphylactiques ont également été rapportées pendant ou immédiatement après l'administration intraveineuse d'étoposide. Le rôle joué par la concentration ou la vitesse de perfusion dans l'apparition des réactions type anaphylactiques n'a pas été établi. La pression artérielle se normalise habituellement en quelques heures après l'arrêt de la perfusion. Des réactions type anaphylactiques peuvent se produire avec la dose initiale d'étoposide.

Des réactions aiguës fatales, associées à un bronchospasme, ont été décrites avec l'étoposide.

RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)

Alopécie

L'alopécie réversible, évoluant parfois vers une alopécie totale, a été observée chez un **maximum de 44 %** des patients traités par l'étoposide.

Hypotension

Une hypotension transitoire après une administration intraveineuse rapide a été signalée chez des patients traités par l'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 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 l'étoposide, des épisodes d'hypertension ont été signalés. En cas d'hypertension cliniquement significative chez les patients recevant de l'étoposide, un traitement de soutien approprié doit être instauré.

Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques ont été observées pendant ou immédiatement après l'administration intraveineuse 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 d'étoposide.

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 MYLAN dans 7 études cliniques) des patients traités PAR ETOPOSIDE MYLAN. 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.

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.

RCP avant le 15/11/2017	RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)
<p>Complications métaboliques Un syndrome de lyse tumorale (fatal dans quelques cas) a été rapporté après l'utilisation d'étoposide associé à d'autres agents de chimiothérapie.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés [...]</p>	<p>Complications métaboliques 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). Population pédiatrique Le profil de sécurité devrait être similaire pour les patients pédiatriques et les adultes.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés [...]</p>
<p>4.9. Surdosage</p> <p>Les doses totales de 2,4 à 3,5 g/m² administrées par voie intraveineuse en trois jours ont induit une mucite et une myélotoxicité sévères. Des cas d'acidose métabolique et d'hépatotoxicité grave ont été décrits chez des patients recevant des doses intraveineuses d'étoposide supérieures aux doses recommandées. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien et les patients doivent être étroitement surveillés. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>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 trois 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.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Anticancereux et Immunosuppresseurs, code ATC : L01CB01. Dérivé de la podophyllotoxine. Cytostatique actif sur l'ADN. L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine faiblement hydrosoluble. Il inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales, par action sur la topo-isomérase II. Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Agents cytostatiques, plantes alkaloïdes et autres produits naturels, dérivés de la podophyllotoxine, code ATC : L01CB01. Mécanisme d'action 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>

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La distribution dans le liquide céphalorachidien 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. La rapidité de l'élimination de l'étoposide est compatible avec le délai respecté entre la fin de la chimiothérapie d'intensification et la réinjection de cellules souches hématopoïétiques (72 heures, en général). L'étoposide est caractérisé par une demi-vie plasmatique de 6,8 heures en moyenne (3 à 12 heures) après administration intraveineuse. L'élimination urinaire de l'étoposide 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.

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 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 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 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/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.

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,

RCP avant le 15/11/2017**RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)**

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

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

RCP avant le 15/11/2017	RCP en vigueur (15/11/2017 modifié le 06/01/2020)
	<p>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).</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Non renseignée.</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Toxicité chronique L'anémie, la leucopénie et la thrombocytopenie 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 spermagénèse et de retard de croissance ont été observés chez les rats et les souris.</p> <p>Mutagénicité L'étoposide est mutagène dans les cellules de mammifères.</p> <p>Toxicité pour la reproduction Dans les études chez l'animal, l'étoposide a montré une embryotoxicité et une tératogénicité liées à la dose.</p> <p>Potentiel cancérigène Étant donné son mécanisme d'action, l'étoposide doit être considéré comme potentiellement cancérigène chez l'homme.</p>