

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 20 mg d'étoposide.

Chaque flacon de 5 ml contient 100 mg d'étoposide.

Chaque flacon de 10 ml contient 200 mg d'étoposide.

Chaque flacon de 12,5 ml contient 250 mg d'étoposide.

Chaque flacon de 20 ml contient 400 mg d'étoposide.

Chaque flacon de 25 ml contient 500 mg d'étoposide.

Chaque flacon de 50 ml contient 1000 mg d'étoposide.

Excipients à effet notoire :

Alcool benzylique : 30 mg/ml

Éthanol, anhydre : 240,64 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Le produit est une solution transparente, incolore à jaune pâle, qui est pratiquement exempte de particules.

pH : 3,0 – 4,0

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer testiculaire

Etoposide Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë chez l'adulte et les patients pédiatriques.

Néoplasies trophoblastiques gestationnelles

Etoposide Accord Healthcare est indiqué en traitement de première et seconde intentions en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés pour les néoplasies trophoblastiques gestationnelles à haut risque chez l'adulte.

Cancer de l'ovaire

Etoposide Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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

Etoposide Accord Healthcare doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques (voir rubrique 4.4).

Population adulte

La posologie recommandée d'étoposide chez les patients adultes est de 50 à 100 mg/m² par jour 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), susceptibles d'avoir compromis les réserves médullaires. Après l'administration de la dose initiale, la posologie doit être ajustée si le nombre de neutrophiles passe en dessous de 500 cellules/mm³ pendant plus de 5 jours. La posologie doit également être ajustée en cas d'apparition de fièvre, d'infection ou d'une numération thrombocytaire inférieure à 25 000 cellules/mm³, qui n'est pas due à la maladie. Les doses qui suivent la dose initiale devront être ajustées en cas d'apparition de signes de toxicité de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale de la créatinine est inférieure à 50 ml/min. Lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 50 mL/min, une diminution de la dose de 25 % est recommandée.

Précautions d'administration :

Comme avec les autres composés potentiellement toxiques, la prudence s'impose lors de la manipulation et de la préparation de l'étoposide. Des réactions cutanées peuvent se produire en cas d'exposition accidentelle à l'étoposide. L'utilisation de gants de protection est recommandée. Si Etoposide Accord Healthcare entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon et rincer les muqueuses à l'eau claire (voir rubrique 6.6).

Population pédiatrique

Ce médicament contient de l'alcool benzylique. Pour les mises en garde et précautions à prendre en compte avant le début du cycle de traitement, voir la rubrique 4.4.

Lymphome de Hodgkin ; lymphome non hodgkinien ; leucémie myéloïde aiguë

Etoposide Accord Healthcare a été utilisé chez les patients pédiatriques à des doses allant de 75 à 150 mg/m²/jour pendant 2 à 5 jours, en association à d'autres agents anticancéreux. Consulter les protocoles et recommandations actuels spécialisés pour déterminer le schéma thérapeutique adéquat.

Cancer de l'ovaire ; cancer du poumon à petites cellules ; tumeur trophoblastique gestationnelle ; cancer du testicule

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'étoposide n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population âgée

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

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, la modification suivante de la posologie initiale devra être envisagée en fonction de la valeur de 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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min et sous dialyse, il est probable qu'une réduction posologique supplémentaire soit nécessaire var 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 (normalement 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Allaitement (voir rubrique 4.6)

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).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'étoposide doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Dans tous les cas où l'étoposide est envisagé pour la chimiothérapie, le médecin doit évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport au risque d'effets indésirables. La plupart de ces effets indésirables sont réversibles s'ils sont décelés 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 étoposide doit se faire avec précaution, en tenant compte de manière réaliste des besoins thérapeutiques d'une part et des risques de toxicité récurrente d'autre part.

Myélosuppression

La myélosuppression est dose-limitante et la toxicité la plus significative associée au traitement par étoposide. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. Les patients traités par étoposide 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'étoposide : 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 afin de permettre le rétablissement des réserves médullaires. L'étoposide 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, 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 étoposide.

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.

On ne connaît ni le risque cumulé ni les facteurs prédisposants liés à l'apparition d'une leucémie secondaire. Les rôles du schéma d'administration et des doses cumulées ont été évoqués, mais n'ont pas été clairement définis.

Une anomalie du chromosome 11q23 a été observée dans certains cas de leucémie secondaire chez des patients ayant reçu des épipodophyllotoxines. Cette anomalie a également été observée chez des patients qui ont présenté une leucémie secondaire après avoir été traités par des schémas de chimiothérapie ne contenant pas d'épipodophyllotoxines et dans des cas de leucémie *de novo*. Les cas de leucémie secondaire apparaissant chez les patients ayant reçu des épipodophyllotoxines semblent également être caractérisés par une courte période de latence, avec un temps médian d'apparition de la leucémie d'environ 32 mois.

Hypersensibilité

Le médecin sera vigilant en ce qui concerne l'apparition possible de réactions anaphylactiques à l'étoposide, 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 étoposide et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin. Une augmentation du risque de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion a été observée lorsque des filtres en ligne ont été utilisés pendant l'administration d'étoposide. Les filtres en ligne ne doivent pas être utilisés.

Hypotension

L'étoposide 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'étoposide. 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.

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 ont été rapportés, essentiellement chez des enfants, lorsqu'une dose élevée (2220 mg/m² ou 60 mg/kg) d'Etoposide Accord Healthcare et une irradiation du corps entier étaient utilisées pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La fonction rénale doit être évaluée avant et après l'administration d'Etoposide Accord Healthcare jusqu'à la normalisation 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 possibles signes de syndrome de lyse tumorale, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque tels que tumeur volumineuse réceptive au traitement, et insuffisance rénale. Des mesures préventives adéquates doivent également être envisagées chez les patients présentant un risque de complication du traitement.

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).

Excipient(s) dont le médecin doit avoir conscience :

Éthanol

Etoposide Accord Healthcare contient 30,5 % d'alcool (éthanol), qui correspond à 240,64 mg d'éthanol par ml de solution à diluer, c.-à-d. jusqu'à 1,2 g d'éthanol par flacon de 5 ml, équivalent à 30 ml de bière ou à 12,55 ml de vin et jusqu'à 3 g d'éthanol par flacon de 12,5 ml, équivalent à 75 ml de bière ou 31,4 ml de vin.

Il convient de tenir compte du risque potentiel pour la santé, notamment chez les patients hépatiques, alcooliques, épileptiques, les patients souffrant de maladies cérébrales organiques, les femmes enceintes, les femmes qui allaitent et les enfants. Les effets d'autres médicaments peuvent être réduits ou potentialisés.

Alcool benzylique

Etoposide Accord Healthcare contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Un lien a été établi entre l'alcool benzylique et le risque d'effets indésirables graves, notamment des problèmes respiratoires (ayant pour nom le « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne doit pas être administré aux nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines).

Ne doit pas être utilisé pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans).

La prudence s'impose chez les patientes enceintes ou qui allaitent ou chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale. Ceci, du fait du risque d'accumulation de grandes quantités d'alcool benzylique dans l'organisme, susceptibles d'entraîner des effets indésirables (ayant pour nom « acidose métabolique »).

Polysorbate 80

Etoposide Accord Healthcare contient du polysorbate 80. Chez les nouveau-nés, un syndrome potentiellement fatal, caractérisé par une insuffisance hépatique et rénale, une cholestase, une détérioration pulmonaire, une thrombopénie et une ascite, a été associé à une préparation injectable de vitamine E contenant du polysorbate 80.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'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 (ASC) à l'étoposide de 80 % par rapport à l'administration d'étoposide seul, avec une diminution de 38 % de sa clairance corporelle totale.

Le traitement concomitant par le cisplatine est associé à une diminution de la clairance corporelle totale de l'étoposide.

Le traitement concomitant par la phénytoïne ou le phénobarbital est associé à une augmentation de la clairance de l'étoposide et à une diminution de son efficacité et d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent être associés à une augmentation de la clairance de l'étoposide 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'acide acétylsalicylique peuvent déplacer l'étoposide de sa liaison aux protéines plasmatiques.

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

L'administration conjointe d'antiépileptiques et d'étoposide 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 pharmacodynamiques

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 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 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 Accord 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 l'étoposide pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Etoposide Accord, 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).

L'alcool benzylique est probablement sécrété dans le lait maternel et peut être absorbé par voie orale par le nourrisson.

Fertilité

L'étoposide peut diminuer la fertilité masculine ; par conséquent, une préservation du sperme peut être envisagée en vue d'une paternité future.

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

Les effets de l'étoposide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'étoposide peut provoquer des effets indésirables qui altèrent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, tels 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 étoposide. Dans les études cliniques avec étoposide administré en monothérapie à une dose totale $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, les réactions indésirables les plus fréquentes, quelle que soit leur sévérité, étaient : leucopénie (91 %), neutropénie (88 %), anémie (72 %) thrombocytopénie (23 %), asthénie (39 %), nausées et/ou vomissements (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 l'étoposide et dans le cadre de la pharmacovigilance, post-commercialisation. Le tableau suivant dresse la liste des effets indésirables, qui sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable (termes MedDRA)
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Infection*****
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. 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**
	Fréquence indéterminée	Angioedème, bronchospasme
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquence indéterminée	Syndrome de lyse tumorale
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Étourdissements
	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 vasculaires</i>	Fréquent	Hypertension, hypotension systolique transitoire après une administration intraveineuse rapide
	Peu fréquent	Hémorragie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent	Douleur abdominale, anorexie, constipation, nausées et vomissements
	Fréquent	Diarrhées, mucite (dont stomatite et œsophagite)
	Rare	dysgueusie, dysphagie
<i>Affections hépatobiliaires</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 cutanée, urticaire
	Rare	Réactivation d'une radiodermie, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Fréquence indéterminée	Infertilité

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Asthénie, malaise
	Fréquent	Extravasation****, phlébite
	Rare	Pyrexie
<p>*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. *****y compris infections opportunistes telles que pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i></p>		

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.

Toxicité hématologique

Une myélosuppression (voir rubrique 4.4) d'issue fatale a été rapporté à la suite de l'administration d'étoposide. La myélosuppression nécessite, le plus souvent, de limiter la dose. La récupération de la moelle osseuse est généralement complète au bout de 20 jours et aucune toxicité cumulée n'a été rapportée.

Les nadirs des granulocytes et des thrombocytes sont généralement atteints 10 à 14 jours environ après l'administration d'étoposide, en fonction du mode d'administration et du schéma thérapeutique. Les nadirs surviennent en général plus tôt avec l'administration intraveineuse par rapport à l'administration 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 l'étoposide. Des cas de thrombocytopénie et de thrombocytopénie sévère (moins de 50 000 plaquettes/mm³) ont été observés 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 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 les vomissements sont généralement pris en charge par traitement antiémétique.

Alopécie

Une alopécie réversible, évoluant parfois jusqu'à la calvitie totale, a été constatée chez jusqu'à 66 % des patients traités par étoposide.

Hypotension

Une hypotension transitoire consécutive à l'administration intraveineuse rapide a été rapportée chez des patients traités par l'étoposide, sans être associée à une toxicité cardiaque ni à des modifications de l'électrocardiogramme. L'hypotension répond généralement à l'arrêt de la perfusion d'étoposide et/ou à un autre traitement de soutien, selon les cas. Lors de la reprise de la perfusion, il conviendra de ralentir la vitesse d'administration. Aucun cas d'hypotension retardée n'a été signalé.

Hypertension

Lors des études cliniques portant sur l'injection d'étoposide, des épisodes d'hypertension ont été rapportés. Si une hypertension cliniquement significative survient chez un patient traité par Etoposide Accord Healthcare, des mesures de soutien appropriées devront être mises en place.

Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées pendant ou juste après l'administration intraveineuse d'étoposide. Le rôle joué par la concentration ou le débit de la perfusion dans la survenue de ces réactions est mal élucidé. La pression artérielle se normalise habituellement dans les heures qui suivent l'arrêt de la perfusion. Ces réactions de type anaphylactique peuvent survenir dès la première dose 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 étoposide dans 7 études cliniques) des patients traités par étoposide. 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 signalées avec l'étoposide. L'apnée a également été observée, avec reprise spontanée de la respiration après l'arrêt de la perfusion.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été rapportés post-AMM (voir rubrique 4.4).

Complications métaboliques

Un syndrome de lyse tumorale (parfois fatal) a été rapporté suite à l'administration 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.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses totales de 2,4 à 3,5 g/m²d'étoposide administré par voie intraveineuse sur une période de 3 jours ont entraîné une mucite et une myélotoxicité sévères. 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 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : cytostatiques, plantes alcaloïdes et autres produits naturels, dérivés de la podophyllotoxine

Code ATC : L01CB01

Mécanisme d'action

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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.

Après une perfusion intraveineuse, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC affichent une variabilité importante intra et inter-sujets.

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, l'élimination 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.

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 (ASC) 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'ASC 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 que la liaison était déplacée uniquement par la phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'acide acétylsalicylique, à des concentrations en général obtenues in vivo (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.

Mutagenicité

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, l'étoposide doit être considéré comme potentiellement cancérigène chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique, anhydre
Alcool benzylique
Polysorbate 80
Macrogol 300
Éthanol, anhydre

6.2 Incompatibilités

Etoposide Accord Healthcare ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments au moment de son administration.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception des produits mentionnés à la rubrique 6.6

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture : 3 ans

Après dilution :

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution diluée jusqu'à une concentration de 0,2 mg/ml et de 0,4 mg/ml a été démontrée dans une solution de chlorure de sodium (0,9 % p/v) pour préparations injectables et une solution de glucose (5 % p/v) pour préparations injectables, pendant une période allant jusqu'à 96 heures à 20°C et jusqu'à 48 heures à 25°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Ne pas conserver le produit dilué au réfrigérateur (2-8 °C) car cela peut entraîner une précipitation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Ne pas réfrigérer ni congeler.

Pour les précautions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution à diluer est contenue dans des flacons en verre transparent de 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml ou de 50 ml, munis de bouchons en caoutchouc Téflon et d'une capsule en aluminium avec opercule détachable.

Présentations :

- 1 flacon de 5 ml
- 1 flacon de 10 ml
- 1 flacon de 12,5 ml
- 1 flacon de 20 ml
- 1 flacon de 25 ml
- 1 flacon de 50 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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'étoposide. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à l'étoposide peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si l'étoposide entre en contact avec la peau, les muqueuses, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon et rincer les muqueuses à l'eau.

La solution doit être mise au rebut si elle présente tout signe de précipitation ou contient des particules visibles.

Etoposide Accord Healthcare doit être dilué avant utilisation dans une solution de chlorure de sodium (0,9 % p/v) pour préparations injectables ou une solution de glucose (5 % p/v) pour préparations injectables, jusqu'à une concentration de 0,2 mg/ml (c.-à-d. 1 ml de solution à diluer dans 100 ml de diluant) à 0,4 mg/ml (c.-à-d. 2 ml de solution à diluer dans 100 ml de diluant). La concentration de la solution diluée ne doit pas dépasser 0,4 mg/ml en raison du risque de précipitation. Une technique strictement aseptique doit être utilisée pendant la préparation et la reconstitution.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique :

- Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 5 ml) : BE461253
- Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 10 ml) : BE474995
- Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 12,5 ml) : BE461262
- Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 20 ml) : BE475004
- Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 25 ml) : BE475013
- Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 50 ml) : BE475022

Luxembourg: 2023100225

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 5 ml) : 0950192

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 10 ml) : 0950208

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 12,5 ml) : 0950211

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 20 ml) : 0950225

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 25 ml) : 0950239

Etoposide Accord Healthcare 20 mg/ml (flacon de 50 ml) : 0950242

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12/08/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 01/2024

Date d'approbation: 02/2024