

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELLTOP 25 mg, capsules molles  
CELLTOP 50 mg, capsules molles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 25 mg d'étoposide.

Chaque capsule contient 50 mg d'étoposide.

Excipients à effet notoire:

Chaque capsule molle de 25 mg contient :

- 0,50 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle (E214)
- 0,25 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216)
- 8,8 mg de sorbitol (E420)

Chaque capsule molle de 50 mg contient :

- 0,69 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle (E214)
- 0,35 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216)
- 12,2 mg de sorbitol (E420)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsules molles.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

#### **Cancer testiculaire récidivant ou réfractaire.**

CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer testiculaire récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.

#### **Cancer du poumon à petites cellules**

CELLTOP 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**

CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de seconde intention du lymphome de Hodgkin chez l'adulte.

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

CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du lymphome non-hodgkinien récidivant ou réfractaire, chez l'adulte.

#### **Leucémie aiguë myéloïde**

CELLTOP est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire, chez l'adulte.

### **Cancer de l'ovaire**

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

CELLTOP 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**

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

### Posologie

La dose de CELLTOP en capsules est basée sur la dose intraveineuse recommandée, qui prend en compte la biodisponibilité dose-dépendante de CELLTOP, capsules.

Une dose orale de 100 mg sera comparable à une dose intraveineuse de 75 mg ; une dose orale de 400 mg sera comparable à une dose intraveineuse de 200 mg. La variabilité intra-patient de l'exposition (*c'est-à-dire* entre les cycles) est plus importante avec l'administration orale qu'après une administration intraveineuse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### ***Monothérapie***

La dose habituelle de CELLTOP administré par voie orale est de 100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour aux jours 1 à 5 ou 200 mg/m<sup>2</sup>/jour aux jours 1, 3 et 5 toutes les 3 à 4 semaines. Les doses quotidiennes supérieures à 200 mg doivent être divisées en deux prises par jour.

### ***Traitement d'association***

La dose habituelle de CELLTOP administré par voie orale est de 100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour aux jours 1 à 5 ou 200 mg/m<sup>2</sup>/jour aux jours 1, 3 et 5 toutes les 3 à 4 semaines en association à d'autres médicaments autorisés dans l'indication concernée.

La posologie doit être modifiée pour tenir compte des effets myélosuppresseurs des autres médicaments de l'association ou des effets des radiothérapies ou chimiothérapies antérieures (voir rubrique 4.4), qui peuvent avoir compromis les réserves médullaires. Au-delà de la dose initiale, les doses doivent être ajustées si la numération des neutrophiles est inférieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup> pendant plus de 5 jours. En outre, la dose doit être ajustée en cas d'apparition de fièvre, d'infection, ou en présence d'une numération thrombocytaire inférieure à 25.000 cellules/mm<sup>3</sup>, qui n'est pas due à la maladie. Les doses de suivi doivent être ajustées en cas de toxicités de grade 3 ou 4 ou si la clairance rénale de la créatinine est inférieure à 50 ml/min. En présence d'une clairance de créatinine basse, de 15 à 50 ml/min, une diminution de la dose de 25 % est recommandée.

### ***Autre posologie***

Une variante de posologie pour CELLTOP en capsules est de 50 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 2 à 3 semaines, en plusieurs cycles, avec un intervalle d'une semaine ou un intervalle suffisant pour le rétablissement de la fonction médullaire.

### *Neutropénie et thrombocytopénie*

Les patients ne doivent pas recevoir de nouveau cycle de traitement par CELLTOP si la numération des neutrophiles est inférieure à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> ou si la numération plaquettaire est inférieure à 100.000 cellules/mm<sup>3</sup>, sauf si cela est dû au cancer.

### *Population âgée*

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

### *Population pédiatrique*

L'efficacité et la sécurité de CELLTOP 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.

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

Chez les patients dont la clairance de 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. 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 hémodialyse (voir rubrique 4.9).

### Mode d'administration

Les capsules doivent être prises à jeun.

### **4.3. Contre-indications**

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

L'utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.5).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

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

CELLTOP doit être administré et contrôlé uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques. Dans tous les cas où CELLTOP 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 CELLTOP 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.

#### *Variabilité intra-patient*

Les données d'efficacité disponibles pour l'étoposide dans les différentes indications proviennent généralement d'études dans lesquelles l'étoposide a été utilisé par voie intraveineuse. La variabilité intra-patient de l'exposition (*c'est-à-dire* entre les cycles) est plus importante avec l'administration orale qu'après une administration intraveineuse. Le coefficient de variation est d'environ 30 % après l'administration orale contre 10 % après l'administration intraveineuse (la variabilité inter-patients est similaire après l'administration intraveineuse ou orale, *c'est-à-dire* 30 à 40 %). Cette variabilité intra-patient accrue de l'exposition peut entraîner une plus grande variabilité de la relation dose/réponse, *c'est-à-dire* entraîner une plus grande variabilité de la susceptibilité de développer des toxicités dues au traitement d'un cycle à l'autre, ce qui pourrait potentiellement altérer l'efficacité globale du traitement chez certains patients. C'est pourquoi il est primordial de soigneusement peser les bénéfices de la voie d'administration orale par rapport aux risques d'une plus grande variabilité intra-patient de l'exposition après l'administration orale. Si le traitement est à visée curative, la formule intraveineuse doit être utilisée (voir rubrique 5.2).

#### *Myélosuppression*

La myélosuppression limitant la dose est la toxicité la plus significative associée au traitement par CELLTOP. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. Les patients traités par CELLTOP 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 de CELLTOP : numération plaquettaire, taux d'hémoglobine, numération différentielle leucocytaire. Si une radiothérapie ou une chimiothérapie a été administrée avant le début du traitement par étoposide, un intervalle adéquat doit être observé avant de débiter le traitement afin de permettre le rétablissement des réserves médullaires. CELLTOP ne doit pas être administré si la numération des neutrophiles est inférieure à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> ou si la numération plaquettaire est inférieure à 100.000 cellules/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>, si une toxicité de grade 3 ou 4 se développe ou si la clairance rénale est inférieure à 50 ml/min.

Une myélosuppression sévère entraînant une infection ou une hémorragie peut survenir. Les infections bactériennes doivent être jugulées avant l'instauration du traitement par CELLTOP.

#### *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 cummulés d'étoposide a été évoqué, mais sans que cela soit clairement établi.

Une anomalie du chromosome 11q23 a été observée dans certains cas de leucémie secondaire chez des patients ayant pris des épipodophyllotoxines. Cette anomalie a également été observée chez des patients ayant développé une leucémie secondaire après un traitement par des chimiothérapies ne contenant pas d'épipodophyllotoxines, ainsi que chez des patients ayant une leucémie de novo. Une autre caractéristique des leucémies secondaires chez des patients ayant reçu des épipodophyllotoxines est leur courte période de latence, le temps moyen de développement de la leucémie étant d'environ 32 mois.

### *Hypersensibilité*

Le médecin sera vigilant en ce qui concerne l'apparition possible de réactions anaphylactiques à CELLTOP, pouvant se manifester par frissons, fièvre, tachycardie, bronchospasme, dyspnée et hypotension, parfois fatals. Le traitement sera symptomatique. Il y a lieu d'interrompre immédiatement le traitement par CELLTOP et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin.

### *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 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. Etant 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).

### **CELLTOP contient du sorbitol, du parahydroxybenzoate d'éthyle et du parahydroxybenzoate de propyle.**

CELLTOP contient du sorbitol.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

CELLTOP en capsules contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate d'éthyle, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (potentiellement retardées).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CELLTOP chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées de façon systématique.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### *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 (AUC) à l'étoposide de 80 % par rapport à l'administration d'étoposide seul, avec une diminution de 38 % de sa clairance corporelle totale.

Un traitement concomitant par cisplatine est associé à une réduction de la clairance corporelle totale de l'étoposide.

Un traitement concomitant par phénytoïne est associé à une augmentation de la clairance de l'étoposide et à une réduction de son efficacité, et d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent être associés à une augmentation de la clairance de CELLTOP 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 de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques.

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

L'administration conjointe d'antiépileptiques et de CELLTOP 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 contre 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/de l'étoposide phosphate induise des effets additifs ou synergiques (voir rubrique 4.4).

Une résistance croisée a été rapportée entre les anthracyclines et l'étoposide au cours d'études précliniques.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

#### **4.6. Fécondité, 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 les 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

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'étoposide chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). De façon générale, l'étoposide peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. CELLTOP 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 CELLTOP pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par CELLTOP, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Etant donné que l'étoposide peut diminuer la fertilité masculine, une conservation de sperme peut être envisagée en vue d'une paternité ultérieure.

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

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 limitant la dose est la toxicité la plus significative associée au traitement par CELLTOP. Dans les études cliniques où CELLTOP a été administré seul par voie orale ou par injection, les effets indésirables les plus fréquentes, quelle que soit leur sévérité, étaient : leucopénie (60 à 91 %), thrombocytopénie (22 à 41 %), nausées et/ou vomissements (31 à 43 %), et alopecie (8 à 66 %).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les études cliniques sur CELLTOP et dans le cadre de la pharmacovigilance, post-AMM. Le tableau suivant dresse la liste des effets indésirables, qui sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention suivante : *très fréquent* ( $\geq 1/10$ ), *fréquent* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *peu fréquent* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable (termes MedDRA)
<i>Infections et infestations</i>	Indéterminée	Infection*
<i>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont 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>	Rare	Réactions anaphylactiques
	Indéterminée	Angio-œdème, bronchospasme
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Indéterminée	Syndrome de lyse tumorale
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Étourdissements
	Peu fréquent	Neuropathie périphérique
	Rare	Cécité corticale transitoire, neurotoxicités ( <i>par ex.</i> , somnolence et fatigue), névrite optique, convulsions***
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Arythmies, infarctus du myocarde
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquent	Hypertension
	Indéterminée	Hémorragie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire
<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 hépatobiliaires</i>	Très fréquent	Hépatotoxicité
	Indéterminée	Elévation de l'alanine aminotransférase, Elévation de la phosphatase alcaline, Elévation de l'aspartate aminotransférase, Elévation de la bilirubine
<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
	Rare	Fièvre
* y compris infections opportunistes telles que pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ** Une myélosuppression fatale a été rapportée. *** Les convulsions sont parfois associées à des réactions allergiques.		

#### 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 CELLTOP en monothérapie.

##### *Hématotoxicité*

Une myélosuppression (voir rubrique 4.4) d'issue fatale a été rapportée à la suite de l'administration d'étoposide. La myélosuppression nécessite le plus souvent, de limiter la dose. La restauration de la fonction médullaire est généralement complète au 20<sup>ème</sup> jour, et aucune toxicité cumulative n'a été rapportée. Les nadirs des numérations granulocytaire et plaquettaire tendent à survenir 10 à 14 jours après l'administration d'étoposide, en fonction de la voie d'administration et du schéma posologique. Les nadirs surviennent plus tôt avec la voie intraveineuse, comparée à la voie orale. Des cas de leucopénie et de leucopénie sévère (moins de 1000 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été observés chez 60 à 91 % des patients et chez 3 à 17 % des patients, respectivement, avec l'étoposide. Des cas de thrombocytopenie et de thrombocytopenie sévère (moins de 50.000 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été observés chez 22 à 41 % des patients et chez 1 à 20 % 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.

##### *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*

L'alopécie réversible, évoluant parfois vers une alopécie totale, a été observée chez un maximum de 66 % des patients traités par étoposide.

##### *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 l'étoposide, un traitement de soutien approprié doit être instauré.

##### *Hypersensibilité*

Des réactions anaphylactiques, se manifestant par frissons, fièvre, tachycardie, bronchospasme, dyspnée et hypotension, pouvant être fatales, peuvent survenir avec la première dose d'étoposide. Des réactions aiguës fatales associées à un bronchospasme ont été rapportées avec l'étoposide. Des cas de syncope, œdème du visage, gonflement du visage, œdème de la langue et gonflement de la langue, peuvent également survenir avec l'étoposide.

##### *Complications métaboliques*

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 (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CELLTOP chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées de façon systématique.

### 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](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9. Surdosage**

Une mucite et une myélosuppression sévères ont été observées suite à l'administration de doses totales de 2,4 g/m<sup>2</sup> à 3,5 g/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse pendant 3 jours. Des cas d'acidose métabolique et de toxicité hépatique sévère ont été décrits chez les patients qui recevaient des doses plus élevées que celles recommandées. On peut s'attendre à des toxicités similaires avec la forme orale. On ne dispose d'aucun antidote spécifique. Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents cytostatiques, plantes alkaloïdes 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 G<sub>2</sub> 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**

#### Absorption

Après une administration intraveineuse ou de capsule orale, les valeurs de C<sub>max</sub> et d'AUC ont montré une variabilité importante intra et inter-sujets. La biodisponibilité orale est variable, mais est en moyenne de 76 % à la dose orale de 100 mg et de 48 % à la dose orale de 400 mg.

### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 18 à 29 litres ou de 7 à 17 l/m<sup>2</sup>. 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-(4,60-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 glucurono- 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. Il n'y a pas lieu de penser qu'il existe pour l'étoposide un effet de premier passage hépatique. Il n'y a pas de corrélation entre la biodisponibilité absolue par voie orale de l'étoposide en capsules et la clairance non rénale. Il n'y a aucune preuve d'une quelconque différence du métabolisme ou de l'excrétion de l'étoposide, si l'on compare l'administration orale (capsules) et la voie intraveineuse.

### Élimination

En administration intraveineuse, la distribution de l'étoposide peut être adéquatement décrite comme un processus biphasique avec une demi-vie de distribution d'environ 1,5 heures et une demi-vie d'élimination terminale de 4 à 11 heures. La clairance corporelle totale varie entre 33 et 48 ml/min ou 16 à 36 ml/min/m<sup>2</sup> et comme la demi-vie d'élimination terminale, elle est indépendante de la dose dans un intervalle de 100-600 mg/m<sup>2</sup>. Après administration intraveineuse d'étoposide marqué au C<sup>14</sup> (100-124 mg/m<sup>2</sup>), la radioactivité moyenne retrouvée dans l'urine après 120 heures s'élève en moyenne à 56 % de la dose (45 % de cette quantité étant excrétée sous forme d'étoposide) ; dans les selles, on récupère 44 % de la radioactivité totale après 120 heures.

### Linéarité/Non-linéarité

La clairance corporelle totale et la demi-vie d'élimination terminale sont indépendantes de la dose de 100 à 600 mg/m<sup>2</sup>. Pour la même plage de doses, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique au cours du temps (AUC) et la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) augmentent de façon linéaire à mesure que la dose augmente.

### Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux recevant de l'étoposide, la clairance corporelle totale est diminuée tandis que l'AUC ainsi que le volume de distribution à l'état d'équilibre sont augmentés (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  $\leq 65$  ans et ceux de plus de 65 ans, celles-ci ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

### Population pédiatrique

Chez l'enfant, environ 55 % de la dose est excrétée dans l'urine en 24 heures, sous forme d'étoposide. La clairance rénale moyenne de l'étoposide est de 7 à 10 ml/min/m<sup>2</sup>, soit environ 35 % de la clairance corporelle totale pour une dose de 80 à 600 mg/m<sup>2</sup>. Par conséquent, l'étoposide est éliminé à la fois par voie rénale et non 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 de 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 C<sup>14</sup> aux protéines sériques humaines, il a été montré que la liaison était déplacée uniquement par la phénylbutazone, l'aspirine et le salicylate de sodium, à des concentrations en général obtenues in vivo (voir rubrique 4.5).

## **5.3. Données de sécurité précliniques**

### **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/m<sup>2</sup>) pour ces observations au niveau de dose sans effet observé dans les études précliniques, était un facteur d'environ 0,05 par rapport à la dose clinique la plus élevée.

Historiquement, les espèces étudiées en phases précliniques sont plus sensibles aux agents cytotoxiques que l'homme. Des cas d'atrophie testiculaire, d'arrêt de la 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Contenu d'une capsule

Acide citrique anhydre (E330), Macrogol 400 (E1521), Glycérol (98 %) (E422), Hydroxypropylcellulose (E432).

#### Enveloppe des capsules

Glycérol (98 %) (E422), Gélatine (E441), solution D-sorbitol 70% (E420), Parahydroxybenzoate d'éthyle (E214), Parahydroxybenzoate (E216), Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer (E172), Acide hydrochlorique (E507), Eau purifiée

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Capsules molles de 25 mg : 30 mois.  
Capsules molles de 50 mg : 36 mois.

Stabilité : La date de péremption est indiquée, en regard du sigle "Exp.", par deux groupes de chiffres. Le premier groupe de 2 chiffres représente le dernier jour du mois et le deuxième groupe de 4 chiffres représente l'année de la péremption de la spécialité.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver à température ambiante (15°C – 25°C).

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Capsules molles :

Boîte de 40 capsules molles à 25 mg sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium).  
Boîte de 20 capsules molles à 50 mg sous plaquette thermoformée (PVC-Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Les procédures pour la manipulation et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être suivies.

La plus grande prudence est de mise lors de la manipulation d'agents cytotoxiques. Il convient de toujours prendre des mesures pour éviter l'exposition. Cela signifie, notamment, porter les équipements de protection adéquats, tels que des gants, et se laver les mains à l'eau et au savon après la manipulation de ces produits. Si

l'étoposide entre en contact avec la peau, la muqueuse ou les yeux, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon et rincer la muqueuse ou les yeux à l'eau.

Ne pas ouvrir une plaquette s'il y a des signes de fuite d'une capsule.

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**

**Baxter S.A.**, Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgique

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CELLTOP 25 mg – capsules molles : BE172855  
CELLTOP 50 mg – capsules molles : BE172864

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION\_**

Date de première autorisation: 16 janvier 1996.  
Date du dernier renouvellement: 1 juillet 2007.

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE\_**

02/2024

Date d'approbation: 03/2024