

Annexe III

Informations sur le produit

Remarque :

Ces informations sur le produit sont issues de la procédure de référence à laquelle la décision de la Commission se rapporte.

Ces informations peuvent être mises à jour ultérieurement par les autorités compétentes de l'État membre, en collaboration avec ce dernier, si nécessaire, et conformément aux procédures énoncées dans le Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/CE.

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT,
ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ETOPOPHOS et noms associés (voir Annexe 1) 100 mg, poudre pour solution injectable
ETOPOPHOS et noms associés (voir Annexe 1) 1000 mg, poudre pour solution injectable

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 113,6 mg de phosphate d'étoposide, ce qui équivaut à 100 mg d'étoposide.
Chaque flacon contient 1136 mg de phosphate d'étoposide, ce qui équivaut à 1000 mg d'étoposide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[À compléter au niveau national]

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer testiculaire

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

Cancer du poumon à petites cellules

ETOPOPHOS et noms associés est indiqué en association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules, chez l'adulte.

Lymphome de Hodgkin

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

Lymphome non-hodgkinien

ETOPOPHOS et noms associés 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

ETOPOPHOS et noms associés 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

ETOPOPHOS et noms associés 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.

Cancer de l'ovaire

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

ETOPOPHOS et noms associés 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

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

Population adulte

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

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

Population âgée

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

Population pédiatrique

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

ETOPOPHOS et noms associés 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'ETOPOPHOS et noms associés 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 de phosphate 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 la créatinine est inférieure à 15 ml/min et sous dialyse, il est probable qu'une réduction posologique supplémentaire soit nécessaire car la clairance de l'étoposide est davantage réduite chez ces patients (voir rubrique 4.4). Les doses ultérieures chez les patients en insuffisance rénale modérée à sévère doivent être basées sur la tolérance du patient et l'effet clinique (voir rubrique 4.4). L'étoposide et ses métabolites n'étant pas dialysables, le médicament peut être administré avant et après l'hémodialyse (voir rubrique 4.9).

Mode d'administration

Le phosphate d'étoposide est administré par perfusion intraveineuse lente (généralement sur une période de 30 à 60 minutes) (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

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

Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ETOPOPHOS et noms associés doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des produits médicaux antinéoplasiques. Dans tous les cas où ETOPOPHOS et noms associés est envisagé pour la chimiothérapie, le médecin doit évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport au risque de réactions indésirables. La plupart des réactions indésirables sont réversibles, si elles sont décelées assez tôt. En cas de réaction sévère, la posologie du médicament doit être réduite ou l'administration arrêtée et des mesures correctives appropriées doivent être prises, selon le jugement clinique du médecin. La reprise du traitement par ETOPOPHOS et noms associés 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 ETOPOPHOS et noms associés. Une myélosuppression fatale a été rapportée à la suite de l'administration de phosphate d'étoposide. Les patients traités par ETOPOPHOS et noms associés 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'ETOPOPHOS et noms associés : numération plaquettaire, taux

d'hémoglobine, numération différentielle leucocytaire. Si une radiothérapie ou une chimiothérapie ont été administrées avant le début du traitement par étoposide, un intervalle adéquat doit être respecté avant le début du traitement afin de permettre le rétablissement des réserves médullaires.

ETOPOPHOS et noms associés 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 ETOPOPHOS et noms associés.

Leucémie secondaire

La survenue d'une leucémie aiguë, pouvant s'accompagner ou non d'un syndrome myélodysplasique, a été décrite chez des patients ayant été traités par des chimiothérapies à base d'étoposide. Le risque cumulé et les possibles facteurs de prédisposition à une leucémie secondaire sont inconnus. Le rôle de la fréquence d'administration et celui des doses cumulées d'étoposide a été évoqué, mais sans que cela soit clairement établi.

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

Hypersensibilité

Le médecin sera vigilant en ce qui concerne l'apparition possible de réactions anaphylactiques à ETOPOPHOS et noms associés, 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 ETOPOPHOS et noms associés et d'administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques ou des solutés de remplissage, à la discrétion du médecin.

Hypotension

ETOPOPHOS et noms associés doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse lente (généralement d'une durée de 30 à 60 minutes) car l'hypotension a été signalée comme étant un effet secondaire possible de l'injection intraveineuse trop rapide.

Réaction au site d'injection

Des réactions peuvent survenir au site d'injection pendant l'administration d'ETOPOPHOS et noms associés. 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 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 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).

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

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du phosphate d'étoposide

La cyclosporine à dose élevée, donnant des concentrations plasmatiques supérieures à 2000 ng/ml, a entraîné, lorsqu'elle était associée à l'étoposide oral, une augmentation de l'exposition (AUC) à l'étoposide de 80 % par rapport à l'administration d'étoposide seul, avec une diminution de 38 % de sa clairance corporelle totale.

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

Un traitement concomitant par phénytoïne est associé à une augmentation de la clairance de l'étoposide et à une réduction de son efficacité, et d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent être associés à une augmentation de la clairance d'ETOPOPHOS et noms associés et, par conséquent, à une diminution de son efficacité.

In vivo, le phosphate d'étoposide étant converti en étoposide par phosphorylation, il convient d'être prudent lors de l'administration du phosphate d'étoposide avec d'autres médicaments que l'on sait être des inhibiteurs de l'activité phosphatase car une telle association pourrait diminuer l'efficacité du phosphate d'étoposide.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %. La phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'aspirine peuvent déplacer l'étoposide de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Effets du phosphate d'étoposide sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'administration conjointe d'antiépileptiques et d'ETOPOPHOS et noms associés 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/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 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

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du phosphate d'étoposide chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). De façon générale, l'étoposide peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. ETOPOPHOS et noms associés ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme justifie un traitement par étoposide. Il convient d'expliquer aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par ce médicament, informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'étoposide est excrété dans le lait maternel. Il existe un risque de réactions indésirables graves à ETOPOPHOS et noms associés pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par ETOPOPHOS et noms associés, 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. Le phosphate d'étoposide peut provoquer des effets indésirables qui altèrent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, telles que fatigue, somnolence, nausées, vomissements, cécité corticale, réactions d'hypersensibilité avec hypotension. Il convient de conseiller aux patients qui développent ces effets indésirables de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

La myélosuppression dose-limitante est la toxicité la plus significative associée au traitement par ETOPOPHOS et noms associés. Dans les études cliniques avec ETOPOPHOS et noms associés 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 vomissement (37 %), alopecie (33 %) et frissons et/ou fièvre (24 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans les études cliniques sur ETOPOPHOS et noms associés et dans le cadre de la pharmacovigilance, post-commercialisation. Le tableau suivant dresse la liste des effets indésirables, qui sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention suivante : *très fréquent* ($\geq 1/10$), *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>	Fréquent	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>	Fréquent	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 (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
	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 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, 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>*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.</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 ETOPOPHOS et noms associés en monothérapie.

Hématotoxicité

Une myélosuppression (voir rubrique 4.4) d'issue fatale a été rapportée à la suite de l'administration de phosphate d'étoposide. La myélosuppression nécessite, le plus souvent, de limiter la dose. La restauration de la fonction médullaire est généralement complète au 20^{ème} jour, et aucune toxicité cumulative n'a été rapportée. Les nadirs des numérations granulocytaire et plaquettaire tendent à survenir 10 à 14 jours après l'administration de phosphate d'étoposide, en fonction de la voie d'administration et du schéma posologique. Les nadirs surviennent plus tôt avec la voie intraveineuse, comparée à la voie orale. Des cas de leucopénie et de leucopénie sévère (moins de 1 000 cellules/mm³) ont été observés chez 91 % et 17 % des patients, respectivement, avec le phosphate d'étoposide. Des cas de thrombocytopénie et de thrombocytopénie sévère (moins de 50 000 cellules/mm³) ont été observés chez 23 % et 9 % des patients, respectivement, avec le phosphate d'étoposide. Des cas de fièvre et d'infection ont également été rapportés très fréquemment chez les patients présentant une neutropénie et traités par phosphate d'étoposide. Des cas de saignement ont été rapportés.

Toxicité gastro-intestinale

Nausées et vomissements sont les principales toxicités gastro-intestinales du phosphate d'étoposide. Les nausées et les vomissements sont généralement pris en charge par traitement antiémétique.

Alopécie

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

Hypotension

Une hypotension transitoire après une administration intraveineuse rapide a été signalée chez des patients traités par phosphate d'étoposide et n'a pas été associée à une toxicité cardiaque ou à des modifications à l'électrocardiogramme. L'hypotension se rétablit généralement à l'arrêt de la perfusion de phosphate d'étoposide et/ou répond à d'autres traitements, si nécessaire. Lors de la reprise de la perfusion, il convient d'utiliser un débit de perfusion plus lent. Aucune hypotension différée n'a été observée.

Hypertension

Dans les études cliniques sur le phosphate d'étoposide, des épisodes d'hypertension ont été signalés. En cas d'hypertension cliniquement significative chez les patients recevant le phosphate d'étoposide, un traitement de soutien approprié doit être instauré.

Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques ont été observées pendant ou immédiatement après l'administration intraveineuse de phosphate d'étoposide. Le rôle que joue la concentration ou le débit de la perfusion dans le développement des réactions anaphylactiques est indéterminé. La tension artérielle se rétablit généralement en quelques heures après l'arrêt de la perfusion. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir avec la dose initiale de phosphate d'étoposide.

Des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4), se manifestant par 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 ETOPOPHOS et noms associés dans 7 études cliniques) des patients traités par ETOPOPHOS et noms associés. 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 le phosphate d'étoposide. L'apnée a également été observée, avec reprise spontanée de la respiration après l'arrêt de la perfusion.

Complications métaboliques

Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois fatals, ont été rapportés après l'utilisation de phosphate d'étoposide en association à d'autres médicaments de chimiothérapie (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité devrait être similaire pour les patients pédiatriques et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une mucosite et une myélosuppression sévères ont été observées suite à l'administration de doses totales de 2,4 g/m² à 3,5 g/m² par voie intraveineuse pendant 3 jours. Des cas d'acidose métabolique et de toxicité hépatique sévère ont été décrits chez les patients qui recevaient des doses plus élevées que celles recommandées. On peut s'attendre à des toxicités similaires avec la forme orale. On ne dispose d'aucun antidote spécifique. Le traitement doit donc être symptomatique et de soutien, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'étoposide et ses métabolites ne sont pas dialysables.

5. PROPRIÉTÉS 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

In vivo, le phosphate d'étoposide est métabolisé en la substance active étoposide par déphosphorylation. Le mécanisme d'action du phosphate d'étoposide est considéré comme étant le même que celui de l'étoposide.

L'effet principal de l'étoposide semble apparaître lors de la phase S tardive et G₂ précoce du cycle cellulaire des mammifères. On observe deux types de réponse dose-dépendante : à haute concentration (10 mcg/ml ou davantage), les cellules en mitose sont lysées ; à une concentration plus basse (0,3 à 10 mcg/ml), la prophase est inhibée. L'appareil microtubulaire n'est pas affecté. L'effet macromoléculaire principal de l'étoposide semble être une rupture du double brin d'ADN par une

interaction avec sa topoisomérase II ou par la formation de radicaux libres. L'étoposide a entraîné une inhibition de la métaphase dans les fibroblastes de poussins.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration intraveineuse ou de capsule orale, les valeurs de C_{max} et d'AUC ont montré une variabilité importante intra et inter-sujets.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 18 à 29 litres. L'étoposide pénètre faiblement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). *In vitro*, l'étoposide se lie fortement (à 97%) aux protéines du plasma humain.

Le taux de liaison de l'étoposide correspond étroitement au taux d'albumine sérique, tant chez les sujets normaux que chez les patients atteints de cancer (voir rubrique 4.4). Chez les patients atteints de cancer, la fraction libre de l'étoposide correspond de manière significative à celle de la bilirubine.

Biotransformation

Le métabolite hydroxyacide [acide 4' diméthyl-épipodophyllique-9-(4,6 0-éthylidène- β -D-glucopyranoside)], formé par l'ouverture du cycle lactone, est retrouvé dans l'urine chez l'adulte comme chez l'enfant. Il est également présent dans le plasma, vraisemblablement sous la forme d'un isomère trans. Chez l'homme, les 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.

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, 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 que la liaison était déplacée uniquement par le phénylbutazone, l'aspirine et le salicylate de sodium, à des concentrations en général obtenues in vivo (voir rubrique 4.5).

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 spermagénèse et de retard de croissance ont été observés chez les rats et les souris.

Mutagénicité

L'étoposide est mutagène dans les cellules de mammifères.

Toxicité pour la reproduction

Dans les études chez l'animal, l'étoposide a montré une embryotoxicité et une tératogénicité liées à la dose.

Potentiel cancérigène

Étant donné son mécanisme d'action, le phosphate d'étoposide doit être considéré comme potentiellement cancérigène chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Dextran 40

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

La plus grande prudence est de mise lors de la manipulation d'agents cytotoxiques. Il convient de toujours prendre des mesures pour éviter l'exposition. Comme tous les agents potentiellement toxiques, il convient d'être prudent lors de la manipulation et de la préparation des solutions d'ETOPOPHOS et noms associés. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à ETOPOPHOS et noms associés peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si le phosphate d'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.

Les solutions d'ETOPOPHOS et noms associés doivent être préparées dans des conditions d'asepsie.

Préparation d'ETOPOPHOS et noms associés 100 mg, poudre pour solution injectable

Avant utilisation, le contenu de chaque flacon doit être reconstitué avec 5 ml ou 10 ml de :

- Eau pour injection ou
- solution glucosée à 5 % ou
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cela va donner une solution mère reconstituée contenant 20 mg/ml ou 10 mg/ml d'étoposide.

Après reconstitution, la solution peut être administrée sans être davantage diluée ou elle peut être diluée avec une solution glucosée à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir des concentrations de seulement 0,1 mg/ml d'étoposide.

Les produits administrés par voie parentérale doivent être visuellement inspectés afin de vérifier l'absence de particule ou de changement de couleur avant l'administration. En présence de particules ou de changement de couleur, la solution reconstituée doit être jetée.

ETOPOPHOS et noms associés est à usage unique, exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation d'ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg, poudre pour solution injectable

ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg est destiné à être manipulé par du personnel de pharmacie dans les services hospitaliers dédiés à la préparation des cytostatiques. Toutes les étapes de la préparation doivent être réalisées dans des locaux disposant de système de filtration d'air. Les solutions doivent être préparées dans des conditions d'asepsie. Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois et un kit de transfusion stérile ou tout autre dispositif accessoire doit être utilisé pour aspirer la solution. Si des aiguilles sont utilisées, celles-ci doivent être équipées de filtres à particules ou d'autres mesures doivent être prises (par ex., filtres intégrés) afin de garantir que seules des solutions ne contenant aucune particule sont administrées.

Le contenu de chaque flacon pour injection d'ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg doit être dilué dans 100 ml de :

- Eau pour injection ou
- solution glucosée à 5 % ou
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cela va donner une solution mère reconstituée contenant 10 mg/ml d'étoposide.

La solution mère ainsi obtenue peut être administrée sans être davantage diluée ou elle peut être diluée avec une solution glucosée à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir une concentration finale de 0,1 mg/ml d'étoposide.

La solution mère doit être aspirée dans des conditions d'asepsie, conformément à l'ordonnance du médecin, et doit être transférée dans des flacons de perfusion et/ou des seringues pour le patient concerné. Il convient de mesurer avec exactitude le volume à aspirer. La solution mère doit être utilisée dès que possible (voir rubrique 6.3).

Les produits administrés par voie parentérale doivent être visuellement inspectés afin de vérifier l'absence de particule ou de changement de couleur avant l'administration. En présence de particules ou de changement de couleur, la solution reconstituée doit être jetée.

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

[Voir Annexe 1 - À compléter en fonction du pays]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[À compléter au niveau national]

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

<Date de première autorisation: {JJ mois AAAA}>

<Date du dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}>

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

<{JJ/MM/AAAA}>

<{JJ mois AAAA}>

[À compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site web de [lien et nom de l'Agence].

ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

TEXTE FIGURANT SUR L'ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ETOPOPHOS et noms associés 100 mg, poudre pour solution injectable
ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg, poudre pour solution injectable

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

Étoposide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'étoposide (sous forme de phosphate)
Chaque flacon contient 1000 mg d'étoposide (sous forme de phosphate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Citrate de sodium
Dextran 40

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Agent cytotoxique. Manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

Exp : Date

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot N° :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

< CP : {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette du flacon (100 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ETOPOPHOS et noms associés 100 mg, poudre pour solution injectable

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

Étoposide

2. VOIE D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.

3. DATE DE PÉREMPTION

Date de péremption

4. NUMÉRO DU LOT

Lot N° :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

[À compléter au niveau national]

6. AUTRE

À usage unique exclusivement.
Agent cytotoxique. Manipuler avec précaution.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette du flacon (1000 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg, poudre pour solution injectable

[Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays]

Étoposide (sous forme de phosphate)

2. VOIE D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse.

3. DATE DE PÉREMPTION

Date de péremption

4. NUMÉRO DU LOT

Lot N° :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

[À compléter au niveau national]

6. AUTRE

Agent cytotoxique. Manipuler avec précaution.

NOTICE

Notice: Informations du patient

ETOPOPHOS et noms associés (voir Annexe I) 100 mg, poudre pour solution injectable
ETOPOPHOS et noms associés (voir Annexe I) 1000 mg, poudre pour solution injectable

Phosphate d'étoposide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que ETOPOPHOS et noms associés et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ETOPOPHOS et noms associés
3. Comment ETOPOPHOS et noms associés vous sera administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ETOPOPHOS et noms associés
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ETOPOPHOS et noms associés et dans quels cas est-il utilisé

Ce médicament s'appelle ETOPOPHOS et noms associés. Chaque flacon contient comme ingrédient actif du phosphate d'étoposide, ce qui équivaut à 100 mg ou 1000 mg d'étoposide.

L'étoposide appartient à une classe de médicaments appelés des cytostatiques, utilisés dans le traitement du cancer.

ETOPOPHOS et noms associés est utilisé dans le traitement de certains types de cancer, chez l'adulte :

- cancer testiculaire
- cancer du poumon à petites cellules
- cancer du sang (leucémie aiguë myéloïde)
- tumeur dans le système lymphatique (lymphome de Hodgkin, lymphome non-hodgkinien)
- cancers du système reproducteur (néoplasies trophoblastiques gestationnelles et cancer de l'ovaire)

ETOPOPHOS et noms associés est utilisé dans le traitement de certains types de cancer, chez l'enfant :

- cancer du sang (leucémie aiguë myéloïde)
- tumeur dans le système lymphatique (lymphome de Hodgkin, lymphome non-hodgkinien)

Votre médecin vous expliquera pour quelle raison il vous a prescrit ETOPOPHOS et noms associés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ETOPOPHOS et noms associés

Ne prenez jamais ETOPOPHOS et noms associés

- Si vous êtes allergique à l'étoposide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez récemment été vacciné avec un vaccin vivant, notamment contre la fièvre jaune.
- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter

Si vous développez ou si vous suspectez l'un des effets ci-dessus, parlez-en à votre médecin qui vous conseillera.

Avertissements et précautions

Avant de recevoir ETOPOPHOS et noms associés, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou un infirmier

- Si vous avez une quelconque **infection**.
- Si vous avez récemment reçu une **radiothérapie ou une chimiothérapie**.
- Si vous avez un taux faible d'une protéine dans le sang, appelée **albumine**.
- Si vous avez des problèmes de reins ou de foie.

Un traitement anticancéreux efficace peut détruire les cellules cancéreuses rapidement et en grand nombre. Cependant dans de très rares cas, il se peut également que des substances nocives soient libérées de ces cellules cancéreuses et passent dans le sang. Si cela arrive, cela peut causer des problèmes au foie, aux reins, au cœur ou au sang, pouvant entraîner la mort en l'absence de traitement.

Pour éviter cela, votre médecin devra régulièrement vous prescrire des analyses de sang pour contrôler le taux de ces substances au cours du traitement par ce médicament.

Ce médicament peut provoquer une diminution du nombre de certaines cellules du sang, ce qui pourrait vous rendre plus sensible aux infections ou altérer la capacité de votre sang à coaguler, si vous vous coupez. Des examens sanguins seront réalisés au début du traitement et avant chaque dose afin de s'assurer que cela n'arrive pas.

Si vous souffrez d'insuffisance hépatique ou rénale, votre médecin pourra également prescrire des examens sanguins régulièrement pour contrôler ces organes.

Autres médicaments et ETOPOPHOS et noms associés

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

C'est particulièrement important

- Si vous prenez un médicament appelé cyclosporine (utilisé pour réduire l'activité du système immunitaire).
- Si vous êtes traité par cisplatine (utilisé pour soigner le cancer).
- Si vous prenez de la phénytoïne ou tout autre médicament antiépileptique.
- Si vous prenez de la warfarine (utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins).
- Si vous avez récemment reçu un vaccin vivant.
- Si vous prenez de la phénylbutazone, du salicylate de sodium ou de l'aspirine.
- Si vous prenez des anthracyclines (classe de médicaments utilisés pour traiter le cancer).
- Si vous prenez des médicaments ayant un mécanisme d'action similaire à ETOPOPHOS et noms associés.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

ETOPOPHOS et noms associés ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si votre médecin vous l'a expressément indiqué.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ETOPOPHOS et noms associés.

Les patients, hommes et femmes, en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace (par ex. méthode barrière ou préservatif) pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par ETOPOPHOS et noms associés.

Il est recommandé aux hommes traités par ETOPOPHOS et noms associés de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement. En outre, il est conseillé aux hommes de se faire conseiller sur la conservation du sperme avant de débiter le traitement.

Les patients, hommes et femmes, qui envisagent d'avoir un enfant après leur traitement par ETOPOPHOS et noms associés doivent en discuter avec leur médecin ou leur infirmier.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, si vous vous sentez fatigué, nauséux, avez des étourdissements ou la tête qui tourne, vous en devez pas conduire ou utiliser des machines sans en avoir discuté avec votre médecin.

ETOPOPHOS et noms associés contient

A compléter au niveau national

3. Comment ETOPOPHOS et noms associés vous sera administré

ETOPOPHOS et noms associés vous sera administré par un médecin ou un infirmier Il vous sera administré par perfusion lente dans une veine. Cela peut prendre de 30 à 60 minutes.

La dose que vous recevrez sera calculée par votre médecin et sera unique pour votre situation. La dose habituelle, basée sur l'étoposide, est de 50 à 100 mg/m² de surface corporelle, tous les jours pendant 5 jours consécutifs ou de 100 à 120 mg/m² de surface corporelle aux jours 1, 3 et 5. Ce schéma de traitement peut être répété, en fonction des résultats d'examen sanguins, mais pas avant qu'un intervalle d'au moins 21 jours se soit écoulé après le premier cycle de traitement.

Pour les enfants traités pour un cancer du sang ou du système lymphatique, la dose utilisée est de 75 à 150 mg/m² de surface corporelle, tous les jours pendant 2 à 5 jours.

Le médecin peut parfois prescrire une dose différente, en particulier si vous recevez ou avez reçu d'autres traitements pour votre cancer ou si vous avez des problèmes de reins.

Si vous recevez plus d'ETOPOPHOS et noms associés que vous n'auriez dû

L'ETOPOPHOS et noms associés étant administré par un médecin ou un infirmier, un surdosage est peu probable. Toutefois, si cela arriverait, votre médecin soignera les symptômes qui en découleraient.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou un infirmier.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou un infirmier si vous présentez l'un des symptômes suivants : gonflement de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer, accélération du rythme cardiaque, bouffées de chaleur, rougeur ou éruption cutanée. Ce peut être les signes d'une réaction allergique sévère.

Des lésions graves du **foie, des reins ou du cœur** ont été observées lorsque ETOPOPHOS et noms associés est pris avec d'autres médicaments contre le cancer. Ces lésions sont dues à une maladie appelée syndrome de lyse tumorale causée par le passage dans la circulation sanguine de substances nocives issues des cellules cancéreuses.

Les autres effets secondaires observés avec ETOPOPHOS et noms associés sont :

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- affections du sang (c'est pourquoi vous effectuerez des analyses de sang entre les cycles de traitement).
- chute de cheveux temporaire
- nausées et vomissements
- douleurs abdominales
- perte d'appétit
- changement de couleur de la peau (pigmentation)
- constipation
- sensation de faiblesse (asthénie)
- mauvais état général (malaise)
- lésion du foie (hépatotoxicité)
- élévations des enzymes hépatiques
- ictère (élévation de la bilirubine)

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher une personne sur 10 à une personne sur 100)

- Leucémie aiguë
- rythme cardiaque irrégulier (arythmies) ou crise cardiaque (infarctus du myocarde)
- Étourdissements
- diarrhée
- réactions au site de perfusion
- réactions allergiques sévères
- tension artérielle élevée
- tension artérielle basse
- irritation des lèvres, ulcérations de la bouche ou la gorge
- problèmes de peau, tels que démangeaisons ou éruption
- inflammation d'une veine
- Infection

Effets secondaires peu fréquents (pouvant toucher une personne sur 100 à une personne sur 1000)

- fourmillements ou engourdissement des mains et des pieds
- saignement

Effets secondaires rares (pouvant toucher une personne sur 1000 à une personne sur 10 000)

- reflux acide
- rougeurs
- difficultés à déglutir
- altération du goût
- réactions allergiques sévères
- convulsions (crise)
- cécité transitoire
- réactions graves de la peau et/ou des muqueuses, dont cloques douloureuses et fièvre, avec détachement de la peau (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)

- fièvre
- somnolence ou fatigue
- problèmes respiratoires
- une éruption cutanée, semblable à un coup de soleil, peut apparaître sur la peau qui a été préalablement exposée à une radiothérapie, et peut être grave (réactivation d'une radiodermite)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- syndrome de lyse tumorale (complications liées au passage dans le sang de substances libérées par les cellules cancéreuses traitées)
- gonflement du visage et de la langue
- Infertilité
- difficultés à respirer

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ETOPOPHOS et noms associés

A compléter au niveau national

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ETOPOPHOS et noms associés

- La substance active est le phosphate d'étoposide. Chaque flacon contient du phosphate d'étoposide, ce qui équivaut à 100 mg ou 1000 mg d'étoposide.
- Les autres ingrédients sont le citrate de sodium et le Dextran 40.

A compléter au niveau national

Comment se présente ETOPOPHOS et noms associés et contenu de l'emballage extérieur

ETOPOPHOS et noms associés est une poudre blanche à blanc cassé. Il se présente dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'un opercule en aluminium.

A compléter au niveau national

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Voir Annexe I - À compléter en fonction du pays

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italie

<{tél}>
<{fax}>
<{e-mail}>

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

A compléter au niveau national

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation de la solution intraveineuse

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

Les solutions d'ETOPOPHOS et noms associés doivent être préparées dans des conditions d'asepsie.

Avant utilisation, le contenu de chaque flacon doit être reconstitué avec 5 ml ou 10 ml de :

- Eau pour injection ou
- solution glucosée à 5 % ou
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cela va donner une solution mère reconstituée contenant 20 mg/ml ou 10 mg/ml d'étoposide. Après reconstitution, la solution peut être administrée sans être davantage diluée ou elle peut être diluée avec une solution glucosée à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir des concentrations de seulement 0,1 mg/ml d'étoposide.

Utiliser la solution uniquement si elle est transparente. Une solution trouble ou ayant changé de couleur doit être jetée.

ETOPOPHOS et noms associés est à usage unique, exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation d'ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg, poudre pour solution injectable

ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg est destiné à être manipulé par du personnel de pharmacie dans les services hospitaliers dédiés à la préparation des cytostatiques. Toutes les étapes de la préparation doivent être réalisées dans des locaux disposant de système de filtration d'air. Les solutions doivent être préparées dans des conditions d'asepsie. Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois et un kit de transfusion stérile ou tout autre dispositif accessoire doit être utilisé pour aspirer la solution. Si des aiguilles sont utilisées, celles-ci doivent être équipées de filtres à particules ou d'autres mesures doivent être prises (par ex., filtres intégrés) afin de garantir que seules des solutions ne contenant aucune particule sont administrées.

Le contenu de chaque flacon pour injection d'ETOPOPHOS et noms associés 1000 mg doit être dilué dans 100 ml de :

- Eau pour injection ou
- solution glucosée à 5 % ou
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cela va donner une solution mère reconstituée contenant 10 mg/ml d'étoposide.

La solution mère ainsi obtenue peut être administrée sans être davantage diluée ou elle peut être diluée avec une solution glucosée à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir une concentration finale de 0,1 mg/ml d'étoposide.

La solution mère doit être aspirée dans des conditions d'asepsie, conformément à l'ordonnance du médecin, et doit être transférée dans des flacons de perfusion et/ou des seringues pour le patient concerné. Il convient de mesurer avec exactitude le volume à aspirer. La solution mère doit être utilisée dès que possible.

ETOPOPHOS et noms associés ne doit pas être physiquement mélangée à un autre médicament.

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

Administration et doses

ETOPOPHOS et noms associés est administré par perfusion intraveineuse lente. (généralement sur une durée de 30 à 60 minutes) (voir rubrique 4.4). ETOPOPHOS et noms associés NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR INJECTION RAPIDE.

La dose recommandée d'ETOPOPHOS et noms associés 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, qui peuvent avoir compromis les réserves médullaires.

Précautions d'administration : Comme tous les agents potentiellement toxiques, il convient d'être prudent lors de la manipulation et de la préparation de la solution d'ETOPOPHOS et noms associés. Des réactions cutanées associées à l'exposition accidentelle à ETOPOPHOS et noms associés peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution d'ETOPOPHOS et noms associés 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.

Veiller à éviter l'extravasation.

Personnes âgées

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

Utilisation pédiatrique

ETOPOPHOS et noms associés 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.

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 de phosphate d'étoposide

> 50 ml/min	100 % de la dose
15-50 ml/min	75 % de la dose

Les administrations suivantes doivent se faire en fonction de la tolérance du patient et de l'effet clinique. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min et sous dialyse, il convient d'envisager de réduire davantage la dose.