

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ÉTOPOSIDE INJECTABLE**
(étoposide injectable, norme Teva)
20 mg/mL

Agent antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 22 avril 2016

N° de contrôle de la présentation : 188887

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrÉTOPOSIDE INJECTABLE

20 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

Avertissement : L'étoposide injectable est un agent puissant qui ne doit être administré que par des médecins qualifiés connaissant bien les effets des agents chimiothérapeutiques anticancéreux (voir Mises en garde et précautions). Une dépression médullaire grave suivie d'une infection ou d'une hémorragie peut se produire. Les patients sous étoposide doivent subir régulièrement des numérations globulaires ainsi que des épreuves des fonctions hépatique et rénale. L'administration du médicament doit être interrompue en cas de dépression anormale de la moelle osseuse ou d'anomalie des fonctions hépatique ou rénale. L'étoposide injectable contient du polysorbate 80. Chez les nourrissons prématurés, un syndrome potentiellement mortel a été associé à une préparation de vitamine E injectable contenant du polysorbate 80, lequel syndrome comprenait une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, une détérioration de la fonction pulmonaire, une thrombocytopénie et une ascite.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine, utilisé dans le traitement de certaines néoplasies.

In vitro, il exerce une action cytostatique qui empêche les cellules d'entrer en mitose ou les détruit à la phase prémitotique. L'étoposide perturbe la synthèse de l'ADN et, dans des essais sur des cellules humaines de la lignée lymphoblastique, il stoppe la division cellulaire à la phase de repos (G_2).

L'étoposide exerce une action marquée sur les cellules hématopoïétiques humaines, entraînant leucopénie et thrombocytopénie. D'après les études menées chez l'animal, l'étoposide aurait des propriétés tératogènes.

Chez l'homme, le volume de distribution moyen observé par suite de l'administration d'une dose intraveineuse de 259 mg/m^2 de ^3H -étoposide sur une période de 1 heure correspond à 32 % du poids corporel. La décroissance des concentrations plasmatiques est biphasique et la demi-vie d'élimination bêta se chiffre à 11,5 heures. La fraction récupérée dans l'urine, composée à 67 % de médicament inchangé, s'élève à 44 %. La quantité éliminée dans les fèces sur une période de 3 jours a varié entre 1,5 % et 16 %.

Chez un nombre limité d'enfants, l'administration d'une dose d'étoposide de 200 – 250 mg/m² a produit des concentrations sériques de pointe allant de 17 à 88 µg/mL. La demi-vie terminale (t_{1/2β}) s'est élevée à 5,7 ± 1,3 h, la clairance plasmatique moyenne, à 21,5 mL/min/m² et, 24 heures après la perfusion, les concentrations dans le LCR se situaient entre < 10 ng/mL et 45 µg/mL.

La C_{max} et l'ASC observées après une perfusion intraveineuse d'étoposide varient grandement non seulement d'un sujet à l'autre, mais aussi chez un même patient.

De petites quantités d'étoposide traversent la barrière hématoencéphalique.

L'étoposide est éliminé par voie rénale et par voie non rénale, c'est-à-dire par métabolisme et excrétion biliaire. L'excrétion biliaire semble toutefois ne jouer qu'un rôle mineur dans l'élimination de l'étoposide.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'ÉTOPOSIDE INJECTABLE est indiqué dans les cas suivants :

Cancer du poumon à petites cellules

- comme traitement de première intention en association avec d'autres antinéoplasiques reconnus;
- comme traitement de deuxième intention, seul ou en association avec d'autres antinéoplasiques chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres protocoles chimiothérapeutiques ou qui ont eu une rechute.

Lymphome malin (histiocytaire)

- comme traitement de première intention en association avec d'autre antinéoplasiques reconnus.

Cancer du poumon non à petites cellules

- chez les patients qui ne peuvent pas subir d'intervention chirurgicale, l'étoposide, seul ou en association avec du cisplatine, s'est révélé efficace;
- chez les patients qui doivent recevoir une chimiothérapie postopératoire.

Tumeurs des testicules (tumeurs des cellules germinales, y compris les séminomes)

- en association avec d'autres antinéoplasiques efficaces chez les patients qui ont reçu un traitement approprié;
- comme partie d'un schéma chimiothérapeutique de premier recours avec une chirurgie et/ou une radiothérapie appropriées.

CONTRE-INDICATIONS

L'étoposide ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans la composition du produit. Il est également contre-indiqué chez les patients souffrant de leucopénie grave, de thrombocytopénie ou d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

MISES EN GARDE

L'étoposide est un agent puissant qui ne doit être administré que par des médecins qualifiés connaissant bien les effets des agents chimiothérapeutiques anticancéreux (voir Précautions). Une dépression médullaire grave suivie d'une infection ou d'une hémorragie peut se produire. Les patients sous étoposide doivent subir régulièrement des numérations globulaires ainsi que des épreuves de la fonction hépatique et rénale. L'administration du médicament doit être interrompue en cas de dépression anormale de la moelle osseuse ou d'anomalie des fonctions hépatique ou rénale. L'étoposide injectable contient du polysorbate 80. Chez les nourrissons prématurés, un syndrome potentiellement mortel a été associé à une préparation de vitamine E injectable contenant du polysorbate 80, lequel syndrome comprenait une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, une détérioration de la fonction pulmonaire, une thrombocytopénie et une ascite.

Suite à l'administration d'étoposide, on a rapporté des cas de dépression médullaire dont l'issue a été fatale. Au cas où des signes de dépression médullaire se manifesteraient, les patients sous étoposide doivent être surveillés fréquemment pendant et après le traitement. La dépression médullaire est assurément le plus important effet toxique limitant la dose durant le traitement par l'étoposide. Par conséquent, les paramètres suivants doivent être évalués au début du traitement ainsi qu'avant chaque augmentation subséquente de la posologie : numération plaquettaire, hémoglobémie, numération et formule leucocytaires.

Si la numération plaquettaire chute sous les 50 000/mm³, ou si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 500/mm³, il faut suspendre le traitement jusqu'à ce que la valeur de ces paramètres hématologiques ait suffisamment remonté.

En raison du risque de septicémie, toute infection bactérienne préexistante doit être maîtrisée avant le début du traitement par l'étoposide.

Vaccination : Étant donné que l'étoposide peut entraver les mécanismes de défense normaux, son emploi concomitant avec un vaccin à virus vivant peut favoriser la réplication et/ou augmenter les effets secondaires dudit virus. Par conséquent, chez les personnes sous étoposide, l'immunisation au moyen d'un vaccin à virus vivant peut entraîner une grave infection. En outre, la production d'anticorps en réponse à la vaccination peut être affaiblie. On recommande donc d'éviter l'utilisation de vaccins vivants et de demander conseil à un spécialiste en la matière (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres interactions).

Le médecin doit être conscient du risque de réaction anaphylactique, laquelle se manifeste par des frissons, de la fièvre, de la tachycardie, un bronchospasme, de la dyspnée et/ou une

hypotension (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement est symptomatique. L'administration d'étoposide doit être interrompue immédiatement, après quoi le médecin devra administrer, à sa discrétion, l'un ou l'autre des agents suivants : vasopresseurs, corticostéroïdes, antihistaminiques ou solution de remplissage vasculaire.

Dans le cas de la voie parentérale, l'étoposide ne doit être administré que par perfusion intraveineuse lente (en général sur une période de 30 à 60 minutes), car on a signalé que l'hypotension pourrait être un effet secondaire de l'injection intraveineuse rapide.

Grossesse

L'administration d'étoposide durant la grossesse peut nuire au fœtus.

L'étoposide s'est révélé embryotoxique chez le rat et tératogène chez la souris et le rat. Comme aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, si ce médicament est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, les risques pour le fœtus doivent être portés à sa connaissance. Les femmes en âge de procréer doivent être averties d'éviter toute grossesse.

Étant donné que l'étoposide pourrait être mutagène, les patients qui en reçoivent, hommes ou femmes, doivent employer une méthode de contraception efficace pendant le traitement ainsi que pendant les 6 mois qui en suivent l'interruption. On recommande de consulter un spécialiste de la génétique si le patient ou la patiente désire procréer après la fin du traitement. De plus, dans la perspective d'une éventuelle conception après le traitement, les hommes devraient songer à faire conserver leur sperme, car l'étoposide peut diminuer la fécondité masculine.

L'étoposide a causé une réduction ou une interruption de la spermatogenèse. En outre, l'autopsie a révélé une diminution du poids des testicules chez le rat et le chien, et du poids des ovaires chez la rate. Les études sur la toxicité chronique ont montré que l'étoposide possède un pouvoir oncogène chez le rat (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Toxicité hématologique).

Allaitement

Il semble, d'après certaines données recueillies chez l'être humain, que l'étoposide soit excrété dans le lait maternel.

En raison du risque d'effets indésirables graves que l'étoposide pourrait avoir chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé durant le traitement.

Comme dans le cas de tout antinéoplasique puissant, les avantages de l'étoposide pour le patient doivent être dûment confrontés au risque de toxicité.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le médecin qui prévoit employer l'étoposide doit évaluer l'utilité et la pertinence de cet agent en fonction du risque d'effets indésirables chez chaque patient. La plupart de ces effets sont d'ailleurs réversibles s'ils sont décelés assez tôt. En cas de réaction grave, le médecin doit diminuer la posologie ou interrompre le traitement, puis prendre des mesures de correction appropriées, en fonction de son jugement clinique. La reprise du traitement, le cas échéant, doit se faire avec prudence. Il faut en outre évaluer soigneusement si le médicament est toujours nécessaire et demeurer alerte au cas où des réactions toxiques se produiraient de nouveau. Les patients présentant de faibles taux d'albumine sérique peuvent être plus exposés aux effets toxiques associés à l'étoposide.

L'ÉTOPOSIDE INJECTABLE doit être administré par une personne qui connaît bien l'usage des antinéoplasiques.

La myélodépression, qui est liée à la dose, est également une réaction limitant la dose. Le nadir des granulocytes survient entre 7 et 14 jours après le début du traitement, et celui des plaquettes, entre le 9^e et le 16^e jours. La récupération de la moelle osseuse est généralement complète après 20 jours et aucune toxicité cumulative n'a été signalée (voir PRÉCAUTIONS).

Les fonctions hépatique et rénale doivent être surveillées régulièrement.

Les professionnels qui administrent l'ÉTOPOSIDE INJECTABLE doivent prendre soin d'éviter tout contact avec le médicament et faire en sorte de ne pas en renverser. L'exposition accidentelle à l'ÉTOPOSIDE INJECTABLE peut donner lieu à des réactions cutanées parfois graves. Toute personne appelée à manipuler ce médicament doit porter des gants. En cas de contact cutané avec la solution d'étoposide, la peau doit être lavée à fond immédiatement à l'eau et au savon. En cas de contact avec les muqueuses, celles-ci doivent être rincées à grande eau. En cas de renversement accidentel, tous les objets ayant servi au nettoyage doivent être incinérés.

Pouvoir carcinogène

L'étoposide n'a pas fait l'objet de tests de carcinogénicité chez les animaux de laboratoire, mais cet agent doit être considéré comme un carcinogène potentiel chez l'être humain compte tenu de son mécanisme d'action.

De rares cas de leucémie aiguë survenue en présence ou en l'absence d'une phase préleucémique ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'étoposide en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Le risque cumulatif de leucémie secondaire n'est pas connu, pas plus que les facteurs de prédisposition. D'aucuns ont émis l'hypothèse que le schéma posologique et l'administration de doses cumulatives peuvent tous deux jouer un rôle, mais celui-ci n'a pas été bien défini.

Une anomalie du chromosome 11q23 a été observée dans certains cas de leucémie secondaire chez des patients qui avaient été traités par une épipodophyllotoxine. Cette anomalie a également été observée chez des patients ayant eu une leucémie secondaire après avoir été traités par un protocole chimiothérapeutique exempt d'épipodophyllotoxines ainsi que chez des patients victimes de leucémie *de novo*. Une autre caractéristique associée à la leucémie secondaire chez les patients ayant reçu des épipodophyllotoxines réside dans le fait qu'il semble exister une courte période de latence, la leucémie apparaissant après une période médiane d'environ 32 mois en moyenne.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Effets d'autres médicaments sur l'étoposide

Une grave neuropathie, résultant possiblement d'une interaction entre l'étoposide et la vincristine, a été signalée chez 0,7 % des patients.

Effets de l'étoposide sur d'autres médicaments

L'administration concomitante de phénytoïne est associée à une augmentation de la clairance de l'étoposide et à une diminution de son efficacité. Un tel lien peut également exister avec les autres antiépileptiques.

En raison des interactions pharmacocinétiques entre l'étoposide et les antiépileptiques, la maîtrise des convulsions peut être amoindrie par l'administration concomitante de ces deux types de médicament.

L'administration concomitante de warfarine peut entraîner une hausse du rapport normalisé international (RNI), rapport dont il faut surveiller les valeurs de près.

Autres interactions

Une résistance croisée entre les anthracyclines et l'étoposide a été signalée dans les essais précliniques.

L'administration concomitante de vaccins à virus vivant entraîne une augmentation du risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Les vaccins à virus vivant ne sont pas recommandés chez les patients immunodéprimés (voir MISES EN GARDE, Vaccination).

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'étoposide n'ont pas été systématiquement étudiées chez les enfants. L'expérience clinique de l'utilisation de ce produit chez les enfants atteints d'un cancer est très limitée (voir MISES EN GARDE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les données ci-après sur les effets indésirables de l'étoposide sont basées sur des observations faites à la suite de l'administration du produit seul par voie intraveineuse ou orale selon plusieurs schémas posologiques dans de nombreux types de cancer.

Toxicité hématologique : Étant donné que des cas de leucopénie et de thrombocytopénie ont été signalés chez des patients sous étoposide, chaque cycle de traitement doit être précédé de numérations plaquettaire et leucocytaire. Si le nombre de leucocytes se situe entre 2000 et 3000 cellules/mm³, la dose d'étoposide devrait être réduite de moitié. La dose doit également être réduite de 50 % si la numération plaquettaire se situe entre 75 000 et 100 000 cellules/mm³. Si les neutrophiles ou les plaquettes chutent respectivement sous 500 cellules/mm³ ou 50 000 cellules/mm³, le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que les valeurs retournent à la normale (voir MISES EN GARDE).

La myélodépression, qui est liée à la dose, est également une réaction limitant la dose. Le nadir des granulocytes survient entre 7 et 14 jours après le début du traitement, et celui des plaquettes, entre le 9^e et le 16^e jours. La récupération de la moelle osseuse est généralement complète après 20 jours et aucune toxicité cumulative n'a été signalée.

Des cas de leucémie aiguë survenue en présence ou en l'absence d'une phase préleucémique ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'étoposide en association avec d'autres agents antinéoplasiques.

Toxicité gastro-intestinale : Les principaux effets toxiques gastro-intestinaux sont les nausées et les vomissements. Généralement légers ou modérés, ces effets commandent l'interruption du traitement chez 1 % des patients, mais ils peuvent habituellement être maîtrisés par l'administration d'un traitement antiémétique standard. Une mucosite ou une œsophagite bénignes à graves peuvent également survenir.

Toxicité cardiovasculaire : Des cas d'hypotension passagère ont été signalés chez 1 % à 2 % des patients par suite de l'administration intraveineuse rapide du produit. Celle-ci n'a été associée à aucune toxicité cardiaque ni modification de l'électrocardiogramme. Aucune hypotension tardive n'a été observée. Afin de prévenir ce phénomène, on recommande d'administrer l'étoposide par perfusion intraveineuse lente, sur une période de 30 à 60 minutes. L'hypotension répond habituellement à l'interruption de la perfusion et/ou à l'administration d'un traitement de soutien, s'il y a lieu. Après une telle interruption, la perfusion doit être reprise à vitesse plus lente.

Des cas d'infarctus du myocarde (dont certains mortels) et d'arythmie ont été signalés.

Réactions allergiques : Des réactions de type anaphylactique caractérisées par des frissons, de la fièvre, de la tachycardie, un bronchospasme, de la dyspnée et/ou une hypotension ont été signalées chez 0,7 % à 2 % des patients, réactions qui se sont manifestées soit pendant l'administration de l'étoposide, soit immédiatement après. Des réactions de ce type ont été signalées à une fréquence plus élevée chez des enfants ayant reçu des perfusions d'étoposide en

concentrations plus élevées que celles qui étaient recommandées. Le rôle que joue la concentration (ou la vitesse) de la perfusion dans l'apparition de la réaction anaphylactique n'est pas entièrement connu. Dans les cas observés, les réactions de type anaphylactique ont généralement répondu rapidement à l'arrêt de la perfusion de l'étoposide, suivi de l'administration subséquente d'un traitement approprié, à savoir vasopresseurs, corticostéroïdes, antihistaminiques ou solution de remplissage vasculaire. On a toutefois signalé des cas de réactions aiguës mortelles avec bronchospasme. Ont également été signalés des cas d'hypotension et/ou de bouffées vasomotrices et/ou de convulsions. En général, la tension artérielle se normalise quelques heures après l'arrêt de la perfusion. Les réactions de type anaphylactique peuvent survenir dès la première dose d'étoposide. Des cas d'apnée avec rétablissement spontané de la respiration à l'arrêt du traitement ont été décrits chez des patients sous perfusion d'étoposide.

Alopécie : Une alopécie réversible évoluant parfois jusqu'à la calvitie totale a été observée chez jusqu'à 66 % des patients.

Toxicité neurologique : La neuropathie périphérique a été signalée chez 0,7 % des patients. Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'étoposide en association avec d'autres agents antinéoplasiques.

Autres effets toxiques : Faiblesse (3 %), ulcération buccale (2 %). Les effets secondaires suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients : hyperuricémie, septicémie, engourdissement et picotements, étourdissements, dépression, pigmentation des ongles et candidose. Les réactions indésirables suivantes n'ont été signalées que rarement : pneumopathie interstitielle/fibrose pulmonaire, convulsions (associées parfois à des réactions allergiques), somnolence et fatigue, hépatotoxicité, fièvre, arrière-goût, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (un cas mortel a été signalé), éruptions cutanées, pigmentation, prurit, urticaire, constipation, dysphagie, asthénie, malaise, cécité corticale transitoire, névrite optique et réaction cutanée de rappel après radiothérapie.

Irritation et inflammation des tissus mous ont parfois été observées après une extravasation; en général, il n'y a pas d'ulcération.

Complications métaboliques : Des cas de syndrome de lyse tumorale (dont certains mortels) ont été signalés à la suite de l'utilisation d'étoposide en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

La fréquence des effets indésirables indiquée dans le tableau I provient de plusieurs bases de données d'études menées chez des patients ayant reçu l'étoposide en monothérapie, soit par voie orale, soit par injection.

Tableau I — Effets indésirables de l'étoposide

EFFETS INDESIRABLES DU MÉDICAMENT	INTERVALLE DES FREQUENCES SIGNALÉES (%)
<u>Toxicité hématologique</u>	
Leucopénie (< 1000 leucocytes/mm ³)	3-17
Leucopénie (< 4000 leucocytes/mm ³)	60-91
Thrombocytopénie (< 50 000 plaquettes/mm ³)	1-20
Thrombocytopénie (< 100 000 plaquettes/mm ³)	22-41
Anémie	0-33
<u>Toxicité gastro-intestinale</u>	
Nausées et vomissements	31-43
Douleur abdominale	0-2
Anorexie	10-13
Diarrhée	1-13
Stomatite	1-6
<u>Autres effets</u>	
Alopécie	8-66
Neuropathie périphérique	1-2
Hypotension	1-2
Réaction allergique	1-2
Hépatotoxicité	0-3

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les complications aiguës auxquelles on peut s'attendre découlent de l'hématotoxicité de l'étoposide.

L'administration intraveineuse de doses totalisant 2,4 g/m² à 3,5 g/m² sur une période de 3 jours a entraîné une mucosite et une myélotoxicité graves.

Une acidose métabolique et de sérieux cas d'hépatotoxicité ont été signalés chez des patients ayant reçu des doses intraveineuses d'étoposide supérieures à la posologie recommandée.

Comme il n'existe pas d'antidote connu, des mesures de soutien symptomatique doivent être administrées pendant toute la période au cours de laquelle les effets toxiques, le cas échéant, se manifestent. Les fonctions hépatique et rénale doivent être surveillées pendant 3 à 4 semaines, au cas où des effets toxiques tardifs se produiraient.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque : Des fissures et des fuites ont été signalées par suite de l'utilisation d'instruments en plastique fait d'acrylique ou d'ABS (polymère d'acrylonitrile/butadiène/styrène) lors de la manipulation d'étoposide non dilué. Cet effet n'a pas été rapporté avec l'étoposide dilué.

Dose intraveineuse : 50-100 mg/m² par jour pendant 5 jours.

Étant donné que des cas d'hypotension ont été signalés par suite de l'administration intraveineuse rapide du produit, on recommande d'administrer l'ÉTOPOSIDE INJECTABLE sur une période d'au moins 30 minutes (ou plus généralement sur 30 à 60 minutes). Selon la tolérance du patient, il peut parfois être nécessaire d'allonger la période de perfusion.

L'étoposide ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide.

La posologie doit être ajustée en fonction des effets myélodéresseurs des autres médicaments en cas de traitement combiné, ou des effets d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie antérieures susceptibles d'avoir compromis la réserve médullaire.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante maintenue entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Compatibilité et mélanges

Avant l'emploi, l'ÉTOPOSIDE INJECTABLE **doit être dilué** à 0,2 mg/mL ou à 0,4 mg/mL avec du dextrose injectable à 5 % USP ou du chlorure de sodium injectable à 0,9 % USP.

LES SOLUTIONS PLUS CONCENTRÉES NE DOIVENT PAS ÊTRE ADMINISTRÉES PAR VOIE INTRA VEINEUSE, CAR LORSQU'ELLES SONT AGITÉES OU ENSEMENCÉES, DES CRISTAUX SE FORMENT EN MOINS DE 5 MINUTES.

Les solutions d'ÉTOPOSIDE INJECTABLE diluées à 0,4 mg/mL administrées au moyen d'un tube relié à une pompe à perfusion péristaltique peuvent précipiter dans le tube. Le contact avec une solution aqueuse tamponnée de pH supérieur à 8 doit être évité. Une fois reconstituées, les solutions sont limpides et incolores.

L'ÉTOPOSIDE INJECTABLE dilué doit être administré immédiatement après la dilution.

L'ÉTOPOSIDE INJECTABLE ne doit pas être mélangé à d'autres antinéoplasiques. Des précautions doivent être prises afin d'éviter toute éclaboussure et tout contact personnel avec le produit. **En cas de contact cutané avec la solution d'ÉTOPOSIDE INJECTABLE, laver la peau immédiatement à l'eau et au savon. En cas de contact avec les muqueuses, rincer à grande eau.**

Comme dans le cas de tout produit pour usage parentéral, l'administration d'un mélange intraveineux requiert que l'on vérifie d'abord, dans la mesure où la solution et le contenant s'y prêtent, que le mélange est limpide et exempt de précipité ou de particules en suspension, qu'il n'a pas changé de couleur et que le contenant ne fuit pas. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble, si elle contient des particules en suspension ou présente un précipité, si elle a changé de couleur ou si le contenant qui la renferme fuit.

DIRECTIVES SPÉCIALES CONCERNANT LA MANIPULATION DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

Manipulation et élimination

1. La préparation de l'ÉTOPOSIDE INJECTABLE doit se faire dans une hotte à flux laminaire vertical (Enceinte de biosécurité de classe II).
2. Les personnes affectées à la préparation de l'ÉTOPOSIDE INJECTABLE doivent porter des gants de PVC, des lunettes de sûreté ainsi qu'un sarrau et un masque jetables.
3. Tout objet étant entré en contact avec l'ÉTOPOSIDE INJECTABLE doit être mis à part et incinéré à une température de 1000 °C ou plus, y compris les aiguilles, les seringues et les

fioles. L'incinération de contenants scellés peut entraîner une explosion. On pourra se débarrasser des fioles inutilisées en les renvoyant au fabricant. Ces produits doivent être correctement emballés avant d'être expédiés.

4. Les personnes qui manipulent ou préparent régulièrement de l'étoposide doivent subir des examens sanguins bisannuels.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

L'ÉTOPOSIDE INJECTABLE (20 mg/mL) est offert en fioles claires contenant 5 mL, 10 mL, 20 mL, 25 mL ou 50 mL de solution exempte d'agent de conservation.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacocinétique

Le devenir de l'étoposide administré par voie intraveineuse procède d'un processus biphasique comprenant une phase de distribution dont la demi-vie est d'environ 1,5 heure et une phase d'élimination pour laquelle la demi-vie terminale se situe entre 4 et 11 heures. La clairance corporelle totale oscille entre 33 et 48 mL/min (16-36 mL/min/m²) et, tout comme la demi-vie d'élimination terminale, elle est indépendante de la dose lorsque l'intervalle posologique se situe entre 100 et 600 mg/m². Dans ce même intervalle, l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) et la C_{max} (concentration plasmatique maximale) augmentent de manière linéaire avec la dose. L'administration de doses quotidiennes d'étoposide de 100 mg/m² pendant 4 à 6 jours n'entraîne pas d'accumulation du médicament dans le plasma.

À l'état d'équilibre, le volume de distribution moyen se situe dans les 18 à 29 litres (ou 7 à 17 L/m²). L'étoposide pénètre peu dans la LCR. En effet, bien qu'on puisse en déceler la présence dans ce liquide ainsi que dans les tumeurs intracérébrales, les concentrations mesurées dans ces compartiments sont inférieures à celles relevées dans les tumeurs extracérébrales et dans le plasma. Du reste, l'étoposide se concentre davantage dans le poumon sain que dans les métastases pulmonaires et à peu près autant dans les tumeurs primitives du myomètre que dans le tissu sain.

In vitro, l'étoposide présente un taux de liaison élevé (97 %) aux protéines plasmatiques. Dans une étude sur l'effet d'autres agents thérapeutiques sur la liaison *in vitro* de l'étoposide radiomarqué (¹⁴C) aux protéines sériques humaines, seuls la phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'aspirine sont venus à bout de déplacer l'étoposide des sites de liaison protéiques aux concentrations généralement obtenues *in vivo*.

Il existe une corrélation directe entre le taux de liaison de l'étoposide et l'albumine sérique chez les cancéreux et les volontaires sains. La fraction d'étoposide non lié présente quant à elle une corrélation significative avec la bilirubine chez les cancéreux. Il semble qu'il existe une corrélation inverse importante entre les concentrations d'albumine sérique et la fraction libre d'étoposide (voir Précautions).

La quantité moyenne de radioactivité récupérée dans l'urine à la suite de l'administration intraveineuse de ³H-étoposide (70-290 mg/m²) se situe entre 42 % et 67 %, tandis que dans les fèces, la fraction récupérée va de 0 % à 16 %. Moins de 50 % de la dose intraveineuse est excrétée telle quelle dans l'urine. En effet, la fraction d'étoposide inchangé récupérée en 24 heures se situe en moyenne entre 8 % et 35 %.

Chez les enfants, environ 55 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme d'étoposide au cours d'une période de 24 heures. La clairance rénale moyenne s'élève chez eux à 7-10 mL/min/m², soit à environ 35 % de la clairance corporelle totale pour un intervalle posologique de 80 à 600 mg/m². Il existe, chez les enfants, une relation inversement proportionnelle entre les taux d'albumine plasmatique et la clairance rénale de l'étoposide.

L'étoposide est donc éliminé par voie rénale et par voie non rénale, c'est-à-dire par métabolisme et excrétion biliaire. On ignore l'incidence de la néphropathie sur la clairance plasmatique de l'étoposide chez l'enfant.

L'excrétion biliaire du médicament inchangé et/ou de ses métabolites constitue une voie d'élimination importante, car la radioactivité récupérée dans les fèces correspond à 44 % de la dose intraveineuse. Seulement 6 % ou moins de la dose intraveineuse est récupérée sous forme d'étoposide dans la bile. La plus grande partie de la clairance non rénale de l'étoposide est représentée par le métabolisme. Formé par ouverture du cycle lactone, l'hydroxyacide de l'étoposide [9-(4,6-*O*-(*R*)-éthylidène- β -D-glucopyranoside) de l'acide 4'-desméthylépipodophyllique] est un métabolite que l'on retrouve dans l'urine des adultes et des enfants. Il est également présent dans le plasma humain, probablement sous forme d'isomère *trans*. Chez l'être humain, l'étoposide est également excrété sous forme de glucuroconjugués et/ou de sulfoconjugués urinaires. Seulement ≤ 8 % d'une dose intraveineuse sont excrétés dans l'urine sous forme de métabolites radiomarqués du ^{14}C -étoposide. Outre ces voies métaboliques, l'étoposide subit une *O*-déméthylation réalisée par le CYP3A4 sur sa portion diméthoxyphénol, ce qui mène au catéchol correspondant.

La C_{\max} et l'ASC observés après la perfusion intraveineuse varient grandement aussi bien d'un sujet à l'autre que chez une même personne.

Chez l'adulte, la clairance corporelle totale de l'étoposide présente une corrélation avec la clairance de la créatinine, avec de faibles concentrations sériques d'albumine ainsi qu'avec la clairance non rénale. La clairance corporelle totale de l'étoposide n'est pas réduite chez les cancéreux adultes souffrant de dysfonction hépatique, mais elle l'est chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, chez lesquels on observe une augmentation de l'ASC et du volume de distribution à l'état d'équilibre (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'administration concomitante de cisplatine est associée à une réduction de la clairance corporelle totale de l'étoposide. Chez les enfants, la hausse des taux d'ALT est associée à une réduction de la clairance corporelle totale. En outre, la clairance corporelle totale peut également être plus faible si l'enfant a des antécédents de traitement par le cisplatine.

Bien que les paramètres pharmacocinétiques de l'étoposide soient légèrement différents chez les hommes et chez les femmes ainsi que chez les patients de ≤ 65 ans et chez les patients de > 65 ans, sur le plan clinique, l'écart n'est pas considéré comme significatif.

PHARMACOLOGIE ANIMALE

In vitro

L'étoposide perturbe la synthèse de l'ADN. Dans des expériences *in vitro*, une inhibition concentration-dépendante de la mobilisation de la thymidine radiomarquée a été observée.

On a en outre montré, dans des épreuves *in vitro* sur des fibroblastes du tissu conjonctif du poulet, que l'étoposide produit une interruption de la mitose à la métaphase. Ces effets semblent être dépendants de la concentration.

Comme le montrent des études effectuées avec des lignées cellulaires P-815, HeLa et L, l'étoposide inhibe les cultures tissulaires *in vitro*.

Un nombre élevé d'anomalies chromosomiques multiples a été observé dans des lignées de cellules hématopoïétiques humaines traitées par l'étoposide.

L'étoposide s'est montré actif contre diverses tumeurs transplantées chez des rongeurs, notamment les sarcomes 37 et 180, l'épithéliosarcome de Walker et les leucémie P-1534 et L-1210.

L'étoposide, a-t-on montré, entraîne un arrêt de la métaphase dans les fibroblastes de poussins. Toutefois, son principal effet semble s'exercer à la fin de la phase S ou au début de la phase G₂ du cycle cellulaire dans les cellules de mammifères. Deux réponses dose-dépendantes différentes sont observées. En concentrations élevées ($\geq 10 \mu\text{g/mL}$), l'étoposide provoque la lyse des cellules entrant en mitose. En concentrations faibles (0,3 à $10 \mu\text{g/mL}$), il empêche les cellules d'entrer en prophase. L'étoposide n'entrave cependant pas l'assemblage des microtubules. Son principal effet macromoléculaire semble être l'induction de bris dans la chaîne d'ADN, soit par interaction avec l'ADN-topo-isomérase II, soit par la formation de radicaux libres.

Pharmacocinétique

Chez le rat, les organes dans lesquels l'étoposide s'est le plus concentré trente minutes après l'injection intraveineuse d'une dose radiomarquée sont le foie, les reins et l'intestin grêle. Après 24 heures, une accumulation importante a été observée dans le foie, les reins, la bile et la thyroïde. La principale voie d'excrétion observée a été la bile.

Chez le singe, les concentrations sanguines maximales d'étoposide ont été atteintes 45 minutes après l'administration par voie orale et 15 minutes après l'administration d'un bolus intraveineux.

Chez le singe toujours, la demi-vie de l'étoposide s'est élevée à 1,7 heure dans le cas de l'administration orale et à 1,3 heure avec la voie intraveineuse. Au bout de 80 heures, la fraction de la dose orale excrétée s'élevait à 19 % dans l'urine et à 63 % dans les fèces.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ de l'étoposide a été déterminée chez la souris, le rat et le lapin (tableau II).

Tableau II — DL₅₀ de l'étoposide IV

	Solution d'étoposide		Solvant
	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)
Souris	118 ± 9,5	5,9	6,6 ± 0,3
Rat	68 ± 3,5	3,4	4,2 ± 0,4
Lapin	80	4,0	Environ 4,0

En raison des effets toxiques du solvant, il n'est pas possible de déterminer avec précision la toxicité aiguë de l'étoposide administré par voie intraveineuse.

Toxicité subaiguë

Pendant 4 semaines, 3 groupes de rats comprenant 10 mâles et 10 femelles chacun ont reçu des doses intrapéritonéales d'étoposide de 0,6, 1,8 ou 6,0 mg/kg/jour.

La dose de 6,0 mg/kg/jour n'a pas entraîné d'effet notable et aucun animal n'est décédé.

La dose de 1,8 mg/kg/jour a provoqué une anémie et une lymphopénie passagère accompagnée d'une involution significative du thymus et d'une diminution du tissu lymphoïde splénique chez certains animaux. Aucun animal n'est décédé.

La dose de 6,0 mg/kg/jour a eu des effets importants sur les systèmes hématopoïétique et lymphopoïétique, effets caractérisés par une anémie plutôt grave et une leucopénie marquée, accompagnée d'agranulocytose dans un cas. Une réduction ou une inhibition de la spermiogénèse a été observée et des effets non spécifiques (perte pondérale, diarrhée, lésions pulmonaires, dégénérescence hépatocytaire) ont été signalés. Sur les 20 animaux de ce groupe, 2 sont décédés.

L'autopsie des 20 rats ayant reçu la dose de 0,6 mg/kg/jour a révélé une légère involution du thymus chez 11 d'entre eux. On a également observé d'importantes zones d'hémorragies rétropéritonéales ainsi que de petites hémorragies pétéchiales dans la plèvre et la capsule rénale.

L'autopsie des 20 rats ayant reçu la dose de 1,8 mg/kg/jour a révélé une involution modérée du thymus chez 18 d'entre eux. Une petite quantité de liquide ascitique sérosanguin a été observée chez 7 rats parmi les 20 et, comme dans le cas des autres groupes posologiques, la plèvre et la capsule rénale présentaient de petites hémorragies pétéchiales.

L'autopsie des deux animaux morts subitement après avoir reçu la dose de 6,0 mg/kg/jour n'a révélé aucun changement post-mortem chez l'un d'entre eux, mais a mis en évidence une péritonite hémorragique due à une perforation chez l'autre. Du reste, une involution du thymus a été observée, importante chez trois animaux et à tout le moins évidente chez les autres. Le foie de 10 des 18 autres rats était enflé et œdémateux.

Des hémorragies pétéchiales ont été observées dans les poumons et la capsule rénale.

Pendant 4 semaines, 3 groupes de singes rhésus comprenant 2 mâles et 2 femelles chacun ont reçu des doses intraveineuses d'étoposide de 0,4, 1,2 ou 3,6 mg/kg/jour.

La dose de 0,4 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet important, mais la dose de 1,2 mg/kg/jour a provoqué une anémie, une leucopénie et une diminution du tissu lymphoïde non significatives.

La dose de 3,6 mg/kg/jour a provoqué une anémie évolutive, une leucopénie et une agranulocytose graves et une altération de la fonction plaquettaire (rétraction du caillot). On a observé une diminution du tissu lymphoïde et des centres de réaction dans la rate et les ganglions lymphatiques des 4 singes ainsi que des signes de dégénérescence hépatocytaire focale. Les effets non spécifiques observés à cette dose comprenaient une perte pondérale, une diminution de l'albumine sérique, une légère entérite et une accumulation d'hémosidérine chez un ou deux des animaux. Aucun des groupes n'a connu de décès.

L'autopsie des singes ayant reçu la dose de 0,4 mg/kg/jour a fait apparaître de petits nodules jaune-gris dans les poumons de deux d'entre eux. De tels nodules ont également été observés chez l'un des singes ayant reçu la dose de 1,2 mg/kg/jour, tandis qu'une congestion hépatique et de petites cicatrices superficielles ont été notées sur le foie d'un autre animal de ce groupe.

Les observations suivantes ont été faites lors de l'autopsie des singes du groupe ayant reçu la dose de 3,6 mg/kg/jour : hypertrophie des glandes sous-maxillaires, abcès pulmonaires de petite taille, nodules gris, petits foyers hémorragiques, hypertrophie des ganglions lymphatiques mésentériques et infiltration graisseuse de la moelle osseuse.

Les veines ne présentaient aucun signe de piètre tolérance locale.

Toxicité chronique

Pendant 26 semaines, trois groupes de rats comprenant 40 mâles et 40 femelles chacun ont reçu des doses quotidiennes d'étoposide de 3, 10 ou 30 mg/kg sous forme de solution orale en ampoules. Une fois passées les 26 semaines de l'étude, 40 rats des groupes à doses intermédiaire et élevée ont été gardés sans traitement pendant 8 semaines additionnelles, l'objectif étant de déterminer si les effets étaient réversibles.

Effets observés à la dose de 3 mg/kg

Diminution du nombre de leucocytes chez les femelles. Diminution du nombre d'érythrocytes, de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse et augmentation du cholestérol sérique chez les mâles et les femelles.

Effets observés à la dose de 10 mg/kg

Diminution des leucocytes totaux, des lymphocytes et des monocytes, hausse des plasmocytes, modifications de la moelle osseuse sous forme d'altération modérée de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse.

Effets observés à la dose de 30 mg/kg

Augmentation de la numération plaquettaire chez les femelles. Diarrhée chez les mâles. Réduction de la consommation alimentaire et du gain pondéral, diminution des leucocytes, des

lymphocytes, des monocytes et des neutrophiles et anémie provoquée par des modifications de la moelle osseuse chez les mâles et les femelles. Augmentation du cholestérol sérique. Hausse du volume urinaire avec excrétion accrue d'électrolytes.

Les modifications suivantes ont été observées à l'autopsie : diminution du poids des testicules, des ovaires et de la rate, augmentation du poids du foie, involution du thymus, un cas d'adénocarcinome mammaire et de néphroblastome, dégénérescence de l'épithélium séminal. Ces effets immunodépresseurs sur les systèmes hématopoïétique et lymphatique ont été réversibles après le traitement. Dans les poumons par contre, les modifications histologiques ont été plus marquées après la période de récupération. L'oncogenèse observée peut être liée au mécanisme cytostatique du médicament.

Pendant 26 semaines, trois groupes de beagles comprenant 3 mâles et 3 femelles chacun ont reçu des doses quotidiennes d'étoposide de 0,5, 1,5 ou 5-6 mg/kg sous forme de solution orale en ampoules. Une fois passées les 26 semaines de l'étude, deux chiens des groupes à doses intermédiaire et élevée ont été gardés sans traitement pendant 5 semaines de plus, l'objectif étant de déterminer si les effets étaient réversibles. Les effets toxiques suivants ont été observés.

Effets observés à la dose de 0,5 mg/kg

Modifications de la moelle osseuse, légère perturbation de l'érythropoïèse, présence occasionnelle de micronoyaux dans les normoblastes et les leucocytes, augmentation de l'excrétion urinaire de potassium.

Effets observés à la dose de 1,5 mg/kg

Augmentation de la numération plaquettaire, perturbations de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse, modifications de l'ÉCG.

Réduction du poids des testicules et de la spermiogenèse chez 3 mâles.

Effets observés à la dose de 5-6 mg/kg

Diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire, perte de poids, pigmentation noire de la peau des oreilles, attribuable à un dépôt de mélanine dans la couche basale de l'épiderme. Les examens hématologiques ont révélé une diminution des leucocytes totaux, des neutrophiles, des lymphocytes et des monocytes ainsi qu'une légère diminution de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Ont également été notés une macrocytose et une anémie hypochrome, des micronoyaux dans les érythrocytes et les leucocytes, des modifications de la moelle osseuse et une augmentation du nombre de plaquettes. De plus, on a observé une augmentation marquée, mais transitoire, de l'ALT, une légère tendance à la hausse en ce qui a trait à l'azote uréique du sang et à la créatinine, et enfin une diminution des protéines sanguines.

Les effets immunodépresseurs sur les systèmes hématopoïétique et lymphatique ont rétrocedé à l'arrêt du traitement.

En résumé, les résultats des deux études de 26 semaines sur la toxicité de l'étoposide chez le rat et le chien montrent que l'administration orale de fortes doses d'étoposide sous forme de solution

orale en ampoules entraîne des effets toxiques manifestes touchant principalement les systèmes érythropoïétique et leucopoïétique, le thymus et les testicules.

Étude des propriétés hémolytiques de l'étoposide

L'administration intraveineuse d'étoposide pendant 4 semaines à des singes n'a pas entraîné de signes d'hémolyse intravasculaire. Les résultats d'études *in vivo* et *in vitro* sur la précipitation des protéines plasmatiques indiquent que la solution d'étoposide en ampoules ne devrait pas produire d'effets indésirables sur le sang ou sur le plasma de l'être humain aux doses intraveineuses susceptibles d'être administrées.

Pouvoir tératogène

Le potentiel tératogène de l'étoposide a été étudié chez des rates exemptes d'organismes pathogènes spécifiques auxquelles on a administré des doses intraveineuses de 0,13, 0,4, 1,2 ou 3,6 mg/kg/jour du jour 6 au jour 15 de la gestation. Des effets toxiques et tératogènes dose-dépendants ont été observés chez la mère et les embryons à partir de la dose de 0,4 mg/kg/jour. Aux deux doses les plus élevées, le taux de résorption des embryons a atteint 90 % et 100 %. Une diminution du poids des fœtus et diverses anomalies fœtales ont été observées aux doses de 0,4 et de 1,2 mg/kg, notamment des anomalies importantes du squelette ainsi que des cas d'exencéphalie, d'encéphalocèle et d'anophtalmie. À la dose de 1,2 mg/kg, le taux de mortalité prénatale a atteint 92 % et 50 % des fœtus implantés présentaient des anomalies. Même la plus faible des doses étudiées, soit 0,13 mg/kg, a eu des effets toxiques, entraînant une augmentation marquée du nombre de cas d'ossification retardée.

Au cours d'une étude menée chez la souris Swiss-Albino, l'injection d'une dose intrapéritonéale unique de 1,0, 1,5 ou 2 mg/kg d'étoposide les jours 6, 7 et 8 de la gestation a eu des effets embryotoxiques dose-dépendants se manifestant par des anomalies crâniennes diverses, des malformations squelettiques majeures, une augmentation de la fréquence des décès intra-utérins et une diminution significative du poids moyen des fœtus. Le gain pondéral de la mère n'a cependant pas été affecté.

L'étoposide a entraîné des aberrations dans le nombre et la structure des chromosomes des cellules embryonnaires murines.

RÉFÉRENCES

1. Aisner J, Lee EJ. Etoposide: Current and future status. *Cancer* 1991; 67(Suppl.1): 215-219.
2. Alade SL, Brown RE, Paquet A. Polysorbate 80 and E-ferol toxicity. *Pediatrics* 1986; 77(4): 593-597.
3. Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR, et al. Total body irradiation and high-dose etoposide: A new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 1987; 69: 1015-1020.
4. Dorr RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Reviews* 1990; 4: 41-60.
5. Fleming RA, Miller AA and Stewart CF. Etoposide: An update *Clinical Pharmacy* 1989; 8: 274-293.
6. Gaver RC, Deeb G. The effect of other drugs on the *in vitro* binding of ¹⁴C- etoposide to human serum proteins. *Proc Am Assn Cancer Res* 1989; 30: 536 (abs 2132).
7. Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP, Johnston A and Wrigley PFM. The effect of food and concurrent chemotherapy on the bioavailability of oral etoposide. *Br J Cancer* 1985; 52: 363-7.
8. Hecker JF. Survival of intravenous chemotherapy infusion sites. *Brit J Cancer* 1990; 62: 660-662.
9. Henwood JM and Brogden RN. Etoposide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in combination chemotherapy of cancer. *Drugs* 1990; 39(3): 438-490.
10. Johnson DH, Greco FA, Wolff SN. Etoposide-induced hepatic injury: A potential complication of high-dose therapy. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 1023-1024.
11. Luikart SD, Propert KJ, Modeas CR, et al. High-dose etoposide therapy for extensive small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 533-534.
12. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, et al. Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 1991; 338: 359-363.
13. Piazza E, Cattaneo MT and Varini M. Pharmacokinetic studies in lung cancer in patients. *Cancer* 1984; 54: 1187-1192.
14. Postmus PE, Mulder NH, Sleijfer DT. High-dose etoposide for refractory malignancies: A phase I study. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1471-1474.

15. Slevin ML. The clinical pharmacology of etoposide. *Cancer* 1991; 67(Suppl 1): 319-329.
16. Stewart CF, Arbuck SG, Fleming RA, et al. Changes in the clearance of total and unbound etoposide in patients with liver dysfunction. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1874-1879.
17. Van Echo DA, Wiernik PH, Aisner J. High-dose VP-16-213 (NSC 141540) for the treatment of patients with previously treated acute leukemia. *Cancer Clin Trials* 1980; 3: 325-328.
18. Van Maanen JMS, Retel J, de Vries J, et al. Mechanism of action of antitumor drug etoposide: A review. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1526-1533.
19. Wolff SN, Fer MF, McKay CM, et al. High-dose VP-16-213 and autologous bone marrow transplantation for refractory malignancies: A phase I study. *J Clin Oncol* 1983; 1: 701-705.

Cancer du poumon à petites cellules

20. Banham S, Dorward A, Hutcheon A, Ahmedzai S, Cunningham D, Burnett A, Soukop M, Lucie N and Kaye S. The role of VP-16 in the treatment of small-cell lung cancer: Studies of the west of Scotland cancer group. *Seminars in Oncology* 1985; 12:2-6.
21. Cunningham D, Banham SW, Hutcheon AH, Dorward A, Ahmedzai S, Tansey P, Soukop M, Stevenson RD, Stack BR, Kaye SB, Lucie N and Burnett AK. High-dose cyclophosphamide and VP 16 as late dosage intensification therapy for small cell carcinoma of lung. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15: 303-6.
22. Evans WK, Osoba D, Feld R, Shepherd FA, Bazos MJ and DeBoer G. Etoposide (VP-16) and Cisplatin: An effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 65-71.
23. Feld R, Evans WK, DeBoer G, Quirt IC, Shepherd Fa, Yeoh JL, Pringle JF, Payne DG, Herman JG, Chamberlain D, Brown TC, Baker MA, Myers R, Blackstein ME and Pritchard KI. Combinedmodalityinductiontherapywithoutmaintenancechemotherapyforsmallcell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1984; 2: 294-304.
24. Greco FA, Johnson DH, Hande KR, Porter LL, Hainsworth JD and Wolff SN. High dose etoposide (VP-16) in small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 42-4.
25. Johnson DH, Greco Fa, Strupp J, Hande K and Hainsworth D. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: A phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 1990; 8(10) October: 1613-1617.
26. Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR and Greco FA. Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67 (1 Suppl.): 231-244.

27. Johnson DH, Keller JH, Kallas GJ, DeConti RC et al. A randomized trial to compare intravenous and oral etoposide in combination with cisplatin for the treatment of small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67(1 Suppl.): 245-249.
28. Johnson DH, Wolff SN, Hainsworth JD, Porter LL, Grosh WW, Hande KR and Greco FA. Extensive-stage small-cell bronchogenic carcinoma: Intensive induction chemotherapy with high-dose cyclophosphamide plus high-dose etoposide. *J Clin Oncol* 1985; 3: 170-5.
29. Klastersky J, Sculier JP, Dumont JP, Becquart D, Vandermoten G, Rocmans P, Michel J, Longeval E and Dalesio O. Combination chemotherapy with adriamycin, etoposide, and cyclophosphamide for small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1985; 56: 71-5.
30. Littlewood TJ, Smith AP, Anderson G, Chappell AG and James KW. Cisplatin and etoposide alternating with vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide in patients with small cell lung cancer. *Eur J Respir Dis* 1985; 67: 294-300.
31. Livingston RB, Mira JG, Chen TT, McGavran M, Costanzi JJ and Samson M. Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer: A southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 585-90.
32. Lowenbraun S, Birch R, Buchanan R, Krauss S, Durant J, Perez C, Mill W, Vollmer R, Ogden L and the Southeastern Cancer Study Group. Combination chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 2344-50.
33. Matelski, HW, Lokich JJ, Huberman MS, Zipoli TE, Paul S, Sonneborn H and Philips D. Adriamycin, cyclophosphamide, and etoposide (VP-16-213) in extensive-stage small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 729-32.
34. Murray N, Shah A, Wilson K, Goldie J, Voss N, Fryer C, Klimo P, Coy P, Hadzic E, Gudauskas G and Fowler R. Cyclic alternating chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1241-2.
35. Natale RB, Shank B, Hilaris BS and Wittes RE. Combination cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine rapidly alternating with combination cisplatin and VP-16 in treatment of small cell lung cancer. *Am J Med* 1985; 78: 303-8.
36. Natale RB and Wittes RE. Alternating combination chemotherapy regimens in small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 7-13.
37. Reddy SK, Takita H, Lane WW, Vincent RG, Chen TY, Caracandas JE and Regal A-M. Cyclic alternating combination chemotherapy for small cell lung cancer. *Cancer ChemotherPharmacol* 1984; 12: 190-3.
38. Sculier JP, Klastersky J, Stryckmans P and the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium). Late intensification in small-cell lung cancer: A phase I study of high doses of

cyclophosphamide and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1985; 3: 184-91.

39. Spitzer G, Farha P, Valdivieso M, Dicke K, Zander A, Vellekoop L, Murphy WK, Dhingra HM, Umsawasdi T, Chiuten D and Carr DT. High-dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small-cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 4-13.
40. Steward WP, Thatcher N, Edmundson JM, Shiu W and Wilkinson PM. Etoposide infusions for treatment of metastatic lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 897-9.
41. Thatcher N, Stout R, Smith DB, Grotte G, Winson M, Bassett H and Carroll KB (From the Manchester Lung Tumour Group). Three months treatment with chemotherapy and radiotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1985; 52: 327-32.
42. Timothy AR, Calman FMB, Bateman NT, Farebrother M, Slevin ML, Bellamy D, Rubens RD and Costello J. Single-dose etoposide in combination with vincristine and doxorubicin in the treatment of small-cell lung cancer (SCLC). *Seminars in Oncology* 1985; 12: 45-7.

Cancer du poumon non à petites cellules

43. Albain KS, Bitran JD, Golomb HM, Hoffman PC, DeMeester TR, Skosey C, Noble S and Blough RR. Trial vindesine, etoposide and cisplatin in patients with previously treated, advanced-stage, non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 413-5.
44. Anderson G and Payne H. Response rate and toxicity of etoposide (VP-16) in squamous carcinoma of the lung: Report from the lung cancer treatment study group. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 21-2.
45. Bertrand M, Multhaus P, Presant C, Rappaport D, Blayney DW, Carr BI, Cecchi G, Doroshov JH, Emont E, Goldberg D, Kogut N, Leong L and Margolin K. Phase II trial of etoposide, vincristine and high dose cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1335-6.
46. Bitran JD, Golomb HM, Hoffman PC, Albain K, Evans R, Little AG, Purl S and Skosey C. Protochemotherapy in non-small cell lung carcinoma. An attempt to increase surgical resectability and survival. A preliminary report. *Cancer* 1986; 57: 44-53.
47. Bonomi P. Recent advances in etoposide for non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67(1 Suppl.): 254-259.
48. Joss RA, Alberto P, Obrecht JP, Barrelet L, Hodener EE, Siegenthaler P, Goldhirsch A, Mermillod B and Cavalli F. Combination chemotherapy for non-small lung cancer with doxorubicin and mitomycin or cisplatin and etoposide. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1079-84.

49. Klastersky J. VP-16 and cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 17-20.
50. Mitrou PS, Graubner M, Berdel WE, Mende S, Gropp C, Diehl V and Klippstein TH. Cisplatin (DDP) and VP16-213 (etoposide) combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. A phase II clinical trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:347-51.
51. Osaba D, Rusthoven JJ, Turnbull KA, Evans WK and Shepherd FA. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1478-85.
52. Ruckdeschel JC. Etoposide in the management of non-small cell lung cancer 1991; 67: 250-253.
53. Scagliotti GV, Lodico D, Gozzelino F, Bardesson F, Albera C, Gatti E and Pescetti G. Unresectable non-small cell lung cancer chemotherapy with high-dose cisplatin and etoposide. *Oncology* 1985; 42: 224-8.
54. Wils JA, Utama I, Naus A and Verschueren TA. Phase II randomized trial of radiotherapy alone vs the sequential use of chemotherapy and radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. Phase II Trial of chemotherapy alone in stage IV non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 911-4.

Lymphome malin

55. Gasser AB, Steward WP, Wagstaff J, Scarffe JH and Crowther D. Treatment of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with a combination of hydroxyurea, ifosfamide and etoposide. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 225-6.
56. Hagberg H, Cavallin-Stahl E and Lind J. Ifosfamide and etoposide as salvage therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Scan J Haematol* 1986; 36: 61-4.
57. Hancock BW. Vindesine, etoposide (VP-16), and Prednisolone (VEP) in relapsed patients with grade II non-Hodgkin's lymphoma. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 26-8.
58. Judson IR and Wiltshaw E. Cis-dichlorodiammineplatinum (cis-platinum) and etoposide (VP- 16) in malignant lymphoma - an effective salvage regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 14: 258-61.
59. O'Reilly SE, Klimo P and Connors JM. The evolving role of etoposide in the management of lymphomas and Hogkin's disease. *Cancer* 1991; 67(1 Suppl.): 271- 280.

Tumeurs testiculaires

60. Brindley CJ, Antoniow P, Newlands ES and Bagshawe KD. Pharmacokinetics and toxicity of the epipodophyllotoxin derivative etoposide (VP16-213) in patients with gestational choriocarcinoma and malignant teratoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 15: 66-71.
61. Hainsworth JD, Williams SD, Einhorn LH, Birch R and Greco FA. Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: Results of a southeastern cancer study group trial. *J Clin Oncol* 1985; 3: 666-71.
62. Loehrer Sr PJ. Etoposide therapy for testicular cancer. *Cancer* 1991; 67(1 Suppl.): 220-224.
63. Loehrer Sr PJ, Einhorn LH and Williams SD. VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 528-36.
64. Pizzocaro Giorgio, Pasi M, Salvioni R, Zanoni F, Milani A and Piva L. Cisplatin and etoposide salvage therapy and resection of the residual tumor in pretreated germ cell testicular cancer. *Cancer* 1985; 56: 2399-2403.
65. Pizzocaro G, Piva L, Salvioni R, Zanoni F and Milani A. Cisplatin, etoposide, bleomycin first-line therapy and early resection of residual tumor in far- advanced germinal testis cancer. *Cancer* 1985; 56: 2411-5.
66. Srougi M, Simon SD and Menezes de Goes G. Vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cyclophosphamide and cis-platinum for advanced germ cell testis tumors: Brazilian experience. *The Journal of Urology* 1985; 134: 65-9.
67. Taylor RE, Duncan W, Davey P, Munro AJ and Cornbleet MA. Cisplatin combination chemotherapy for advanced germ-cell testicular tumours. *British Journal of Urology* 1985; 57: 567-73.
68. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316:1435-1440.
69. Monographie de VEPESID, Bristol-Myers Squibb Canada, Numéro de contrôle : 179914, Date de révision : 3 mars 2015.