

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **VEPESID***

(Étoposide Capsules)

Capsules à 50 mg

Agent Antinéoplasique

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne

Date de Révision:
18 décembre 2019

* MC de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Distribué par Xediton Pharmaceuticals Inc,
2000 Argentia Rd, Mississauga, Ontario L5N 1W1

Numéro de contrôle: 233295

Table de matières

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE	2
ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	2
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE	4
PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	7
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	10
INSTRUCTIONS SPÉCIALES	12
PRÉSENTATION	12
PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN	12
PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL	14
TOXICOLOGIE	15
BIBLIOGRAPHIE	19

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **VEPESID***
(**étoposide**)
Capsules à 50 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT: VEPESID (ÉTOPOSIDE) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE EMPLOYÉ QUE PAR DES MÉDECINS DÛMENT FORMÉS ET EXPÉRIMENTÉS QUI CONNAISSENT L'USAGE DES AGENTS ANTINÉOPLASIQUES (CONSULTER LES SECTIONS MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). UNE MYÉLODÉPRESSION GRAVE, SUIVIE D'UNE INFECTION OU DE SAIGNEMENTS, PEUT SURVENIR. IL FAUT EFFECTUER À INTERVALLES RÉGULIERS DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES TESTS DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE. LE TRAITEMENT DOIT ÊTRE ABANDONNÉ EN PRÉSENCE D'UNE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'UNE ANOMALIE DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE.

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

VEPESID (étoposide) est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine utilisée dans le traitement de certaines maladies néoplasiques.

L'étoposide exerce *in vitro* une action cytostatique qui empêche les cellules d'entrer en mitose ou qui les détruit au cours de la phase prémitotique. L'étoposide entrave la synthèse de l'ADN et on a démontré, lors d'expériences menées sur des lignées cellulaires de lymphoblastes humains, qu'il avait comme effet secondaire d'arrêter les cellules en phase de repos (G_2).

L'étoposide exerce chez l'homme une action prononcée sur les cellules hématopoïétiques provoquant la leucopénie et la thrombocytopénie. Les expériences menées sur les animaux ont démontré ses propriétés tératogènes.

Par suite de l'administration par perfusion intraveineuse sur une heure d'une dose de 259 mg/m^2 d'étoposide marqué au tritium, le volume moyen de distribution chez l'homme a été égal à 32 % du poids corporel. La courbe d'élimination du plasma a été diphasique et la demi-vie bêta, de 11,5 heures. On a trouvé dans l'urine 44 % du médicament dont 67 % à l'état inchangé. Sur une période de trois jours, la fraction de médicament éliminée dans les fèces a été variable (de 1,5 à 16 %).

Par suite de l'administration de l'étoposide par voie orale, on a observé une courbe d'élimination du plasma avec une demi-vie bêta de 6,8 heures. La demi-vie d'absorption par suite de l'administration par voie orale, a été de 0,44 heure et des concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) ont été observées de 0,5 à 3 heures après l'administration par voie orale.

Par suite de l'administration d'une dose de 200 à 250 mg/m^2 chez un petit nombre d'enfants, les concentrations sériques maximales se sont situées entre 17 et $88 \mu\text{g/mL}$. La demi-vie terminale ($T_{1/2 \beta}$) a été de $5,7 \pm 1,3$ heures. La clearance plasmatique moyenne a été de

21,5 mL/min/m² et les concentrations de médicament trouvées dans le liquide céphalo-rachidien 24 heures après la perfusion se sont situées entre moins de 10 ng et 45 µg/mL.

Par suite de l'administration de l'étoposide sous forme de perfusion intraveineuse ou de capsules par voie orale, les valeurs des concentrations maximales (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) variaient considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet. La valeur moyenne globale de la biodisponibilité de la capsule administrée par voie orale est d'environ 50 % (de 25 à 75 %).

De faibles concentrations d'étoposide traversent la barrière hémato-encéphalique.

L'étoposide est éliminé par voie rénale et par d'autres voies, à savoir par métabolisme et excrétion biliaire. Toutefois, dans le cas de l'étoposide, l'excrétion biliaire semble être une voie d'élimination peu importante.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VEPESID (étoposide) est indiqué dans les cas suivants :

Préparation orale

Épithélioma à petites cellules du poumon

- traitement de premier recours, en association avec d'autres agents antinéoplasiques reconnus;
- traitement de second recours, seul ou en association, chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement ou qui ont subi une rechute après une chimiothérapie avec d'autres agents.

Lymphome malin (de type histiocytaire)

- traitement de premier recours, en association avec d'autres agents antinéoplasiques reconnus.

Épithélioma autre qu'à petites cellules du poumon

- chez les patients que l'on considère inopérables, l'étoposide s'est révélé efficace seul ou en association avec PLATINOL (cisplatine);
- chez les patients dont l'état nécessite une chimiothérapie à la suite d'une intervention chirurgicale.

Tumeur testiculaire (tumeur de la cellule germinale, y compris les séminomes)

- en association avec d'autres agents antinéoplasiques efficaces chez les patients qui ont déjà reçu le traitement approprié.

CONTRE-INDICATIONS

On ne devrait pas administrer VEPESID (étoposide) aux personnes qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients. Il est également contre-indiqué chez les patients atteints de leucopénie grave, de thrombocytopénie ainsi que d'une insuffisance hépatique ou rénale grave.

MISES EN GARDE

VEPESID (ÉTOPOSIDE) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE EMPLOYÉ QUE PAR DES MÉDECINS DÛMENT FORMÉS ET EXPÉRIMENTÉS QUI CONNAISSENT L'USAGE DES AGENTS ANTINÉOPLASIQUES (CONSULTER LA SECTION PRÉCAUTIONS). UNE MYÉLODÉPRESSION GRAVE, SUIVIE D'UNE INFECTION OU DE SAIGNEMENTS, PEUT SURVENIR. IL FAUT EFFECTUER À INTERVALLES RÉGULIERS DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES TESTS DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE. LE TRAITEMENT DOIT ÊTRE ABANDONNÉ EN PRÉSENCE D'UNE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'UNE ANOMALIE DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE.

On a signalé une myélodépression d'issue fatale par suite de l'administration de l'étoposide. On doit observer fréquemment les patients recevant VEPESID (étoposide) pendant et après le traitement, afin de déceler une myélodépression. Il s'agit de la toxicité la plus importante associée au traitement avec VEPESID et qui en limite la dose. Au début du traitement et avant l'administration de chaque dose ultérieure de VEPESID, on doit effectuer les examens diagnostiques et biochimiques suivants : numération plaquettaire, hémoglobine, numération et formule leucocytaires.

En cas d'un nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³ ou d'un taux absolu de neutrophiles inférieur à 500/mm³, il faut suspendre le traitement jusqu'à ce que la numération globulaire se soit suffisamment rétablie. Si le nombre de leucocytes se situe entre 2 000 et 3 000 globules/mm³, la dose de VEPESID devrait être réduite de 50 %. Si le nombre de plaquettes se situe entre 75 000 et 100 000, la dose doit être réduite de 50 %.

En raison du risque de septicémie, on doit juguler les infections bactériennes avant d'entreprendre un traitement avec VEPESID.

Vaccins : L'administration concomitante de VEPESID et d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus contenu dans le vaccin et/ou augmenter l'effet indésirable du virus contenu dans le vaccin en raison de la suppression possible des mécanismes de défense normaux par VEPESID. L'administration d'un vaccin à virus vivant à un patient prenant VEPESID risque d'entraîner une infection grave. La production d'anticorps en réponse à la vaccination pourrait être réduite chez le patient. On doit éviter l'administration de vaccins à virus vivant et demander l'avis d'un spécialiste (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres interactions).

Le médecin doit tenir compte du risque de réaction anaphylactique se manifestant par des frissons, de la fièvre, de la tachycardie, des bronchospasmes, de la dyspnée ou de l'hypotension (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Le traitement doit viser les symptômes. Il faut arrêter l'administration de VEPESID immédiatement et administrer des vasopresseurs, des corticostéroïdes, des antihistaminiques ou des solutions produisant une expansion de volume, selon ce que le médecin décidera.

Grossesse

VEPESID, administré aux femmes enceintes, peut porter atteinte au fœtus.

VEPESID s'est avéré embryotoxique chez les rates et tératogène chez les souris et les rates. On n'a effectué aucune étude appropriée et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Si le

médicament est administré durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, il faut l'informer des dangers possibles pour le fœtus. La grossesse chez les femmes en âge de procréer devrait être évitée.

Étant donné le pouvoir mutagène de VEPESID, les hommes et les femmes doivent tous deux utiliser une méthode contraceptive efficace au cours du traitement et jusqu'à six mois après la fin du traitement. Une consultation génétique est recommandée si le patient désire avoir des enfants après la fin du traitement. Puisque VEPESID peut diminuer la fertilité masculine, les patients de sexe masculin peuvent envisager la possibilité de conserver du sperme dans la perspective de concevoir un enfant plus tard.

VEPESID a diminué la spermatogenèse ou il l'a supprimée. Il a aussi diminué le poids des testicules, chez les rats et les chiens, mesuré à l'autopsie, et le poids des ovaires chez les rates. Les études de toxicité de longue durée, menées chez les rats, ont révélé le potentiel oncogène de l'étoposide (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Toxicité hématologique).

Allaitement

On a démontré que VEPESID est excrété dans le lait maternel.

En raison du risque de réactions indésirables graves causées par l'étoposide chez les enfants nourris au sein, les mères qui prennent VEPESID devraient cesser d'allaiter.

Comme dans le cas de tous les agents antinéoplasiques puissants, on doit évaluer les avantages par rapport aux risques de toxicité auxquels le patient est exposé.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le médecin doit évaluer la nécessité et l'utilité de ce médicament par rapport au risque de réactions indésirables. La plupart des réactions indésirables sont réversibles si elles sont décelées précocement. En cas de réactions graves, il faut réduire la dose du médicament ou arrêter le traitement et prendre les mesures correctives qui s'imposent conformément au jugement clinique du médecin. La reprise du traitement avec VEPESID (étoposide) doit s'accompagner de prudence (en tenant compte du fait qu'une nouvelle cure pourrait s'avérer nécessaire) et de vigilance afin de déceler tout risque de récurrence de toxicité. Les patients dont le taux d'albumine sérique est faible peuvent être exposés à un risque accru de toxicités associées à l'étoposide.

VEPESID doit être administré par des spécialistes ayant de l'expérience dans l'usage des antinéoplasiques.

La myélodépression est liée à la dose et elle la limite. Le nadir des granulocytes se produit de 7 à 14 jours et celui des plaquettes, de 9 à 16 jours après l'administration du médicament. La moelle osseuse se rétablit habituellement dans les 20 jours. Aucune toxicité cumulative n'a été signalée.

On doit effectuer à intervalles réguliers les tests de l'exploration de la fonction hépatique et rénale.

Le personnel chargé de l'administration d'étoposide devrait faire preuve d'une extrême prudence afin d'éviter les éclaboussures ou le contact du médicament avec la peau. Des réactions cutanées, parfois graves, peuvent se manifester par suite d'une exposition accidentelle à VEPESID. Toute personne manipulant ce médicament doit porter des gants.

Carcinogénèse

On n'a effectué aucune analyse de carcinogénéicité avec VEPESID sur des animaux de laboratoire. Étant donné son mécanisme d'action, il faudrait considérer que l'agent peut être carcinogène chez les humains.

Chez les patients traités par VEPESID en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques, la leucémie aiguë, qui peut survenir avec ou sans phase préleucémique, est rare. Le risque cumulatif et les facteurs prédisposants reliés à l'apparition d'une leucémie secondaire sont inconnus. Les schémas posologiques et l'administration de doses cumulatives d'étoposide pourraient jouer un certain rôle, mais ce dernier n'a pas été clairement défini. Chez les patients qui ont reçu de l'épipodophyllotoxine, on a observé une anomalie du chromosome 11q23 dans certains cas de leucémie secondaire. Cette anomalie a également été observée chez les patients qui ont manifesté une leucémie secondaire après avoir reçu une chimiothérapie ne contenant pas d'épipodophyllotoxine ainsi que chez ceux manifestant une leucémie *de novo*. Une autre caractéristique associée à une leucémie secondaire chez les patients ayant reçu de l'épipodophyllotoxine semble la courte période de latence, avec un temps médian moyen d'environ 32 mois.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Effets d'autres médicaments sur VEPESID

Des doses élevées de cyclosporine, qui correspondent à des concentrations supérieures à 2 000 ng/mL et qui ont été administrées en même temps que l'étoposide par voie orale, ont entraîné une augmentation de 80 % de l'exposition à l'étoposide (ASC) et une diminution de 38 % de la clairance corporelle totale de l'étoposide par rapport aux résultats obtenus lors de l'administration de l'étoposide seul. On a signalé des cas graves de neuropathie chez 0,7 % des patients, attribuables peut-être à une interaction entre la vincristine et VEPESID.

Effets de VEPESID sur d'autres médicaments

Un traitement concomitant par la phénytoïne est associé à une augmentation de la clairance de VEPESID et à une diminution de son efficacité. Un traitement concomitant par d'autres antiépileptiques pourrait également être associé à une augmentation de la clairance de VEPESID et à une diminution de son efficacité.

L'administration concomitante d'antiépileptiques et de VEPESID peut altérer la maîtrise de l'épilepsie en raison des interactions pharmacocinétiques entre les médicaments.

Un traitement concomitant par la warfarine peut entraîner une élévation du rapport international normalisé (RIN). Une surveillance étroite du RIN est donc recommandée.

Autres interactions

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

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'agent n'ont pas fait l'objet d'études systématiques chez les enfants. L'expérience clinique chez les enfants présentant des tumeurs malignes est très limitée (voir MISES EN GARDE).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les données suivantes sur les épisodes indésirables portent sur l'administration de VEPESID (étoposide), en monothérapie, par voie orale et intraveineuse selon différents schémas posologiques pour le traitement d'une vaste gamme de tumeurs malignes.

Toxicité hématologique: Étant donné qu'on a signalé la leucopénie et la thrombocytopénie chez des patients traités par VEPESID, il faudrait effectuer des numérations plaquettaire et leucocytaire avant chaque cycle de traitement (voir MISES EN GARDE).

Une myélodépression d'issue fatale a été signalée après l'administration de l'étoposide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a signalé l'apparition d'une leucémie aiguë avec ou sans phase préleucémique chez les patients traités avec VEPESID en association avec d'autres agents antinéoplasiques.

Toxicité gastro-intestinale: Les réactions gastro-intestinales les plus importantes sont les nausées et les vomissements. Elles sont habituellement légères ou modérées et ne dictent l'arrêt du traitement que chez 1 % des patients. On peut généralement soulager les nausées et les vomissements par l'administration d'un antiémétique standard. Les réactions gastro-intestinales sont légèrement plus fréquentes dans le cas de l'administration par voie orale que dans le cas de la perfusion intraveineuse. Une inflammation des muqueuses ou une œsophagite de légères à graves peuvent également survenir.

Toxicité cardiovasculaire : Par suite d'une administration intraveineuse rapide, on a signalé, chez 1 - 2 % des patients, une hypotension passagère. Le traitement par VEPESID n'a pas été associé à une toxicité cardiaque ni à des modifications du tracé de l'électrocardiogramme. On n'a observé aucune hypotension retard. Afin de prévenir l'hypotension, on recommande d'administrer VEPESID pour injection, par perfusion intraveineuse lente sur une période de 30 à 60 minutes. On peut habituellement contrer l'hypotension par l'arrêt de la perfusion ou l'administration d'un autre traitement de soutien, selon les besoins. Lorsqu'on reprend la perfusion, il faudrait l'administrer plus lentement.

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

Réactions allergiques: Pendant l'administration par voie intraveineuse de VEPESID ou immédiatement après, on a signalé chez 0,7 - 2 % des patients des réactions de type anaphylactique se manifestant par des frissons, de la fièvre, de la tachycardie, des bronchospasmes, de la dyspnée ou de l'hypotension. On a signalé des taux plus élevés de réactions de type anaphylactique chez les enfants ayant reçu des perfusion de VEPESID à des concentrations plus élevées que celles recommandées. Le rôle que la concentration de la solution perfusée (ou la vitesse de la perfusion) joue dans les réactions de type anaphylactique est incertain. Ces réactions se sont produites très rarement chez les patients traités par des capsules administrées par voie orale. Les réactions de type anaphylactique sont habituellement disparues rapidement après l'arrêt de la perfusion de VEPESID et l'administration subséquente de vasopresseurs, de corticostéroïdes, d'antihistaminiques ou de solutions de remplissage vasculaire, selon les besoins. On a signalé des réactions aiguës d'issue fatale reliées au bronchospasme, ainsi que de l'hypertension ou des bouffées vasomotrices ou des convulsions. La tension artérielle se stabilise habituellement quelques heures après l'arrêt de la perfusion. Les réactions de type anaphylactique peuvent se produire lors de l'administration de la dose initiale de VEPESID. On a décrit, chez des patients recevant une perfusion d'étoposide, des épisodes d'apnée, la respiration normale revenant spontanément après l'arrêt du traitement

Alopécie: L'alopécie, réversible et évoluant parfois vers une calvitie totale, a été observée chez 66 % des patients.

Toxicité neurologique : On a signalé des cas de neuropathie périphérique chez 0,7 % des patients.

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez des patients traités par VEPESID en association avec d'autres agents antinéoplasiques.

Autres toxicités: Faiblesse (3 %), aphtes (2 %). On a signalé les réactions indésirables suivantes chez moins de 1 % des patients : hyperuricémie, septicémie, engourdissements et fourmillements, étourdissements, dépression, pigmentation des ongles et candidose. Les réactions indésirables suivantes ont été rarement notées : pneumonie interstitielle et fibrose pulmonaire, convulsions (parfois associées à des réactions allergiques), somnolence et fatigue, toxicité hépatique, fièvre, arrière-goût, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (un décès a été signalé), rash, pigmentation, prurit, urticaire, constipation, dysphagie, asthénie, malaise, cécité corticale passagère, névrite optique et radiodermite de rappel.

Par suite de l'extravasation, on a parfois observé une irritation et une inflammation des tissus mous, mais, en général, sans qu'elles s'accompagnent d'ulcération.

Complications métaboliques : Des cas de syndrome de lyse tumorale (parfois d'issue fatale) ont été signalés à la suite de l'utilisation de VEPESID en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques.

Les incidences de réactions indésirables figurant dans le tableau qui suit proviennent de diverses bases de données tirées d'études menées chez des patients auxquels on a administré VEPESID en monothérapie par voie orale ou intraveineuse.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES	INTERVALLE D'INCIDENCE SIGNALÉ (%)
<u>Toxicité hématologique</u>	
Leucopénie (moins de 1 000 globules/mm ³)	3 - 17
Leucopénie (moins de 4 000 globules/mm ³)	60 - 91
Thrombocytopénie (moins de 50 000 plaquettes/mm ³)	1 - 20 22 - 41
Thrombocytopénie (moins de 100 000 plaquettes/mm ³)	0 - 33
Anémie	
<u>Toxicité gastro-intestinale</u>	
Nausées et vomissements	31 - 43
Douleurs abdominales	0 - 2
Anorexie	10 - 13
Diarrhée	1 - 13
Stomatite	1 - 6
<u>Autres</u>	
Alopécie	8 - 66
Neurotoxicité périphérique	1 - 2
Hypotension	1 - 2
Réaction allergique	1 - 2
Dysfonctionnement hépatique	0 - 3

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les complications aiguës prévisibles devraient être attribuables à l'hématotoxicité de VEPESID.

Des doses totales de 2,4 à 3,5 g/m², administrées par voie intraveineuse sur une période de trois jours, ont entraîné une inflammation des muqueuses et une myélotoxicité graves.

On a signalé des cas d'acidose métabolique et de toxicité hépatique grave chez les patients ayant reçu des doses d'étoposide supérieures aux doses intraveineuses recommandées.

On ne connaît pas d'antidote; on devrait donc amorcer le traitement selon les symptômes afin de soutenir le patient pendant toutes les phases de toxicité. On devrait suivre de près les fonctions hépatique et rénale pendant trois ou quatre semaines pour parer à l'éventualité d'une toxicité retard.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Voie orale: de 100 à 200 mg/m² par jour, pendant 5 jours.

Par suite de l'administration par voie orale, la biodisponibilité varie également d'un patient à l'autre. On devrait tenir compte de ce fait lorsqu'on prescrit ce médicament. Étant donné les variations importantes qu'on peut noter chez un même patient pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie. Une posologie quotidienne

supérieure à 200 mg devraient être administrée en doses fractionnées (deux fois par jour).

Il faut adapter la posologie en tenant compte des effets myélo-dépressifs des autres médicaments administrés en association avec VEPESID ou des effets d'une radio ou d'une chimiothérapie antérieures qui auraient pu altérer la réserve médullaire.

Les capsules doivent être prises à jeun.

Voie orale

Insuffisance rénale: Chez les insuffisants rénaux, on devrait considérer les modifications suivantes de la dose initiale d'après les valeurs de la clearance de la créatinine.

Clearance de la créatinine	Dose d'étoposide
> 50 mL/min	100% de la dose
15 - 50 mL/min	75% de la dose

L'adaptation ultérieure des doses devrait se fonder sur la tolérance du patient et sur les effets cliniques. On ne possède aucune donnée chez les patients dont la clearance de la créatinine est < 15 mL/min. On devrait donc envisager une réduction encore plus grande de la dose chez ces patients.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. INGRÉDIENT ACTIF

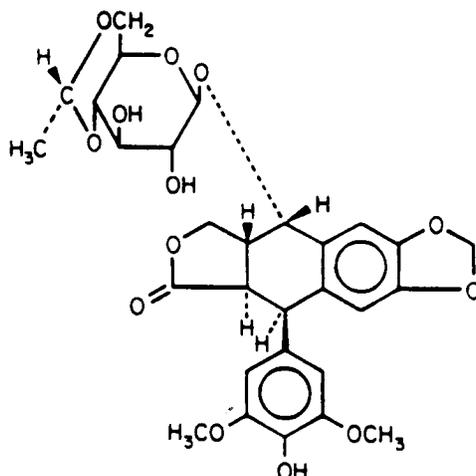
Nom déposé: VEPESID

Nom propre: Étoposide

Nom chimique: (1)Furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one, 9-[(4,6-O-éthylidène-β-D-glucopyranosyl)oxy]5,8,8a,9-tétrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl), [5R-[5α,5aβ,-8aα,9β(R*)]]-;(2)4'-déméthylépipodophyllotoxine-9-[4-6-O-(R)-éthylidène-β-D-glucopyranoside].

Formule empirique: C₂₉H₃₂O₁₃

Formule développée:



Poids moléculaire: 588,58

Description: L'étoposide, poudre cristalline fine de couleur blanche à jaunâtre ou jaune teintée de brun, est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine. Il est très soluble dans le méthanol et le chloroforme, peu soluble dans l'éthanol et très peu soluble dans l'eau et l'éther. L'étoposide devient hydrosoluble grâce à des solvants organiques.

II. COMPOSITION

Capsules

Les capsules de VEPESID sont de couleur rose. Une capsule gélatineuse molle remplie de liquide renferme 50 mg d'étoposide dans un véhicule contenant de l'acide citrique, du glycérol, du polyéthylèneglycol 400 et de l'eau. La coquille de la capsule contient de la gélatine, du glycérol, des parabènes (éthyl et propyl), de l'eau purifiée et du sorbitol avec les colorants suivants : oxyde ferrique et bioxyde de titane.

Stabilité et entreposage

Capsules

Les capsules de VEPESID doivent être entreposées à la température ambiante (de 15 à 30°C).

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

Pour minimiser le risque d'exposition cutanée, il faut toujours porter des gants imperméables lorsqu'on manipule les flacons renfermant les capsules de VEPESID, que ce soit dans les cliniques, les pharmacies, les entrepôts ou à domicile, ou lorsqu'on déballe le produit et l'inspecte, lorsqu'on le transporte dans un même lieu, et lorsqu'on le prépare et l'administre.

On devrait suivre les procédés de manipulation et de mise au rebut des médicaments antinéoplasiques. Plusieurs directives à ce sujet ont déjà été publiées. Tous les procédés recommandés ne sont pas considérés unanimement comme étant nécessaires ou appropriés.

PRÉSENTATION

Les capsules VEPESID à 50 mg sont présentées en flacons de 20.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

Pharmacocinétique

Par suite de l'administration par voie intraveineuse, le sort de VEPESID (étoposide) est déterminé par un processus biphasique avec une demi-vie de distribution d'environ 1,5 heure et une demi-vie d'élimination terminale se situant entre 4 et 11 heures. Les valeurs de la clearance corporelle totale sont comprises entre 33 et 48 mL/min ou 16 et 36 mL/min/m² et, tout comme la demi-vie d'élimination terminale, elles sont indépendantes de la dose dans les limites de 100 à 600 mg/m². À l'intérieur de la même plage posologique, les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) augmentent de façon linéaire avec la dose. Par suite de l'administration de 100 mg/m² par jour, pendant 4 à 6 jours, l'étoposide ne s'accumule pas dans le plasma.

Les volumes de distribution moyens à l'état d'équilibre se situent entre 18 et 29 litres ou 7 et 17 L/m². L'étoposide pénètre faiblement dans le liquide céphalo-rachidien. Bien qu'on puisse déceler l'étoposide dans le liquide céphalo-rachidien et les tumeurs intracérébrales, les concentrations sont inférieures à celles que l'on trouve dans les tumeurs extracérébrales et dans le plasma. Les concentrations d'étoposide sont plus élevées dans les poumons sains que dans les métastases pulmonaires et sont semblables dans les tumeurs primitives et dans les tissus normaux du myomètre.

In vitro, l'étoposide se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (97 %). Lors d'une étude portant sur les effets d'autres agents thérapeutiques sur la liaison *in vitro* de l'étoposide marqué au ¹⁴C aux protéines sériques humaines, seuls la phénylbutazone, le salicylate de sodium et l'aspirine ont délogé l'étoposide lié aux protéines, aux concentrations obtenues généralement *in vivo*.

Les ratios de liaison de l'étoposide et les taux d'albumine sérique sont en corrélation directe chez les patients cancéreux et les sujets volontaires en santé. La fraction non liée de l'étoposide correspond très fortement au taux de bilirubine chez les patients cancéreux. Il semble y avoir un rapport inverse important entre les concentrations d'albumine sérique et la fraction d'étoposide libre (voir PRÉCAUTIONS).

Par suite de l'administration par voie intraveineuse d'étoposide marqué au ^{14}C (de 100 à 124 mg/m²), la radioactivité moyenne trouvée dans l'urine a été de 56 % de la dose, après 120 heures, excrétée sous forme d'étoposide et, dans les fèces, elle a été de 44 % de la dose après 120 heures.

Chez les enfants, en l'espace de 24 heures, environ 55 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme d'étoposide. À des doses allant de 80 à 600 mg/m², la clearance rénale moyenne de l'étoposide est de 7 à 10 mL/min/m² ou d'environ 35 % de la clearance corporelle totale. Chez les enfants, on constate l'existence d'un rapport inverse entre les concentrations plasmatiques d'albumine et la clearance rénale de l'étoposide.

Par conséquent, l'étoposide n'est pas seulement éliminé par voie rénale, il est aussi métabolisé et excrété par les voies biliaires. L'effet chez les enfants d'une néphropathie sur la clearance de l'étoposide plasmatique est inconnu.

L'excrétion biliaire du médicament sous forme inchangée et de ses métabolites est une voie d'élimination importante de l'étoposide, car la quantité de radioactivité trouvée dans les fèces est de 44 % de la dose administrée par voie intraveineuse. Dans l'urine des adultes et des enfants, on trouve comme métabolite, l'acide hydroxy [déméthyl-4' épipodophyllique-9 (O-(R)-éthylidène-4,6) β -D-glucopyranoside)], formé par l'ouverture du noyau lactone. On le trouve également dans le plasma humain, vraisemblablement sous forme d'isomère trans. Chez l'humain, les conjugués de type glucuronide ou sulfate d'étoposide sont également excrétés dans l'urine. Seule une fraction de 8 % ou moins d'une dose intraveineuse est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites de l'étoposide, marqués au ^{14}C . De plus, la o-déméthylation du noyau du diméthoxyphénol se produit par la voie de l'isoenzyme CYP450 3A4 pour produire le catéchol correspondant.

Par suite de l'administration par voie intraveineuse ou orale, les C_{max} et l'ASC varient considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet. Ce phénomène se traduit par une variabilité dans l'estimation de la biodisponibilité absolue des capsules d'étoposide administrées par voie orale.

Les C_{max} et l'ASC des capsules d'étoposide administrées par voie orale, à des doses allant jusqu'à 250 mg environ, s'inscrivent invariablement dans le même intervalle que les valeurs obtenues par suite de l'administration d'une dose intraveineuse équivalant à la moitié de la dose orale. La valeur moyenne globale de la biodisponibilité des capsules est d'environ 50 % (de 25 à 76 %). Lors d'une étude récente, on a conclu que la biodisponibilité moyenne d'une dose orale de 100 mg était de 76 ± 22 %. On a prouvé que la biodisponibilité d'une capsule de VEPESID à 400 mg était de 48 ± 18 %.

Aucune donnée ne prouve que l'étoposide subit un effet de premier passage. Par exemple, il n'existe aucune corrélation entre la biodisponibilité absolue par suite de l'administration des capsules par voie orale et la clearance par une voie autre que rénale. On n'a observé aucune autre différence entre le métabolisme et l'excrétion de l'étoposide, qu'il soit administré sous forme de capsules orales ou de solution intraveineuse.

Chez les adultes, il existe une corrélation entre la clearance corporelle totale de l'étoposide et la clearance de la créatinine, une faible concentration sérique d'albumine et une clearance non rénale. Chez les adultes atteints de cancer présentant un dysfonctionnement hépatique, la clearance corporelle totale de l'étoposide n'est pas réduite. Les patients ayant une fonction rénale altérée et recevant l'étoposide ont présenté une clearance corporelle totale réduite, une

ASC accrue et un volume de distribution plus élevé à l'état d'équilibre (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Un traitement concomitant au cisplatine est associé à une clearance corporelle totale réduite de l'étoposide. Chez les enfants, des concentrations élevées de TGPS (ALT) sont associées à une diminution de la clearance corporelle totale. Chez les enfants, l'administration antérieure de cisplatine peut également se traduire par une diminution de la clearance corporelle totale de l'étoposide.

Bien qu'on ait observé des différences mineures au niveau des paramètres pharmacocinétiques entre les sexes et entre les patients âgés de 65 ans ou moins et ceux âgés de plus de 65 ans, ces écarts ne sont pas considérés comme ayant une signification clinique.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

In vitro:

L'étoposide entrave la synthèse de l'ADN. Des études effectuées *in vitro* au moyen de thymidine radioactive ont montré que l'étoposide inhibe la captation de la thymidine proportionnellement aux concentrations utilisées.

On a montré au cours d'études *in vitro* de tissus conjonctifs de poussins (fibroblastes) que l'étoposide inhibait la mitose à la métaphase. Cet effet semblait dépendre de la concentration.

L'étoposide inhibe *in vitro* les cellules en culture des lignées P-815, HeLa et L.

On a observé de nombreuses anomalies chromosomiques dans les lignées cellulaires hématopoïétiques humaines traitées par l'étoposide.

On a noté, chez les rongeurs, une activité au niveau des tumeurs greffées de type sarcome 37 et 180, des épithéliosarcomes de Walker et des cellules leucémiques P-1534 et L-1210.

Des études ont montré que l'étoposide entraînait 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 des cellules de mammifères. On observe deux réactions différentes reliées à la dose. En effet, à des concentrations élevées (10 µg/mL ou plus), on observe la lyse des cellules entrant en mitose, tandis qu'à des concentrations plus faibles (de 0,3 à 10 µg/mL), les cellules ne peuvent entrer en prophase. Cela n'entrave toutefois pas l'assemblage des microtubules. VEPESID (étoposide) semble induire le bris de la chaîne d'ADN par une interaction avec l'ADN-topo-isomérase II ou par la formation de radicaux libres; il s'agit de son effet macromoléculaire prédominant.

Pharmacocinétique

Chez le rat, les plus fortes concentrations ont été trouvées dans le foie, les reins et l'intestin grêle, trente minutes après l'injection intraveineuse d'étoposide radioactif. Après 24 heures, on a noté une accumulation significative dans le foie, les reins, la bile et la thyroïde. La principale voie d'élimination 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.

Par suite de l'administration par voie orale et intraveineuse, la demi-vie, chez le singe, a été de 1,7 heure et de 1,3 heure, respectivement. Après l'administration d'étoposide par voie orale, on a trouvé une fraction de 19 % de la dose dans l'urine et de 63 % dans les fèces, 80 heures plus tard.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ a été mesurée chez la souris, le rat et le lapin (voir le tableau suivant).

TABLEAU 1
DL₅₀ de l'étoposide administré par voie intraveineuse

Espèce	Solution d'étoposide		Fiole de solvant
	mg/kg	mL/kg	mL/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	env. 4,0

En raison de la toxicité du solvant, on ne peut mesurer avec exactitude celle de l'étoposide. Il en résulte que la toxicité aiguë de l'étoposide administré par voie intraveineuse ne peut être définie avec certitude.

Toxicité subaiguë

L'étoposide a été administré par voie intrapéritonéale à des doses de 0,6, 1,8 et 6,0 mg/kg/jour à trois groupes de 20 rats (10 mâles et 10 femelles) pendant quatre semaines.

La dose de 0,6 mg/kg/jour n'a pas entraîné d'effets notables. Aucun animal n'est mort.

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

La dose de 6,0 mg/kg/jour a entraîné des effets significatifs sur les systèmes hématopoïétique et lymphopoïétique, caractérisés par une anémie assez grave et une leucopénie marquée, accompagnée d'agranulocytose dans un cas. La spermiogenèse a été diminuée ou absente. On a signalé des effets non spécifiques (perte pondérale, diarrhée, lésions pulmonaires, dégénérescence hépatocytaire). Dans ce groupe, deux animaux sur 20 sont morts.

À la nécropsie, on a constaté que la dose de 0,6 mg/kg/jour avait entraîné une légère involution du thymus chez 11 des 20 rats. On a également constaté des zones importantes d'hémorragies rétropéritonéales ainsi que des petites hémorragies pétéchiales dans la plèvre et dans la capsule rénale.

L'examen nécropsique a révélé que la dose de 1,8 mg/kg/jour avait provoqué une involution modérée du thymus chez 18 des 20 rats. On a observé une faible quantité de liquide ascitique

sérosanguin chez 7 des 20 rats. On a également noté, comme chez les autres groupes, de petites hémorragies pétéchiales dans la plèvre et dans la capsule rénale.

Deux animaux traités à la dose de 6,0 mg/kg/jour sont morts subitement. L'examen nécropsique n'a révélé aucun changement post-mortem chez l'un d'entre eux et a mis en évidence une péritonite hémorragique par perforation chez l'autre. À la nécropsie, on a constaté une involution significative du thymus chez trois animaux et une involution évidente chez les autres. Le foie de 10 des 18 rats était enflé et œdémateux.

On a noté des hémorragies pétéchiales dans les poumons et la capsule rénale.

L'étoposide a été administré par voie intraveineuse à raison de 0,4, 1,2 et 3,6 mg/kg/jour à 3 groupes de 4 singes rhésus (2 mâles et 2 femelles) pendant quatre semaines.

La dose de 0,4 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet significatif. 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 déclenché une anémie évolutive, une leucopénie et une agranulocytose graves et une altération de la fonction plaquettaire (rétraction du caillot). On a noté une diminution du tissu lymphoïde et des centres de réaction dans la rate et les ganglions lymphatiques chez les 4 singes ainsi que des signes de dégénérescence hépatocytaire en foyer. Les effets non spécifiques de cette dose comprenaient notamment une perte pondérale, une diminution des concentrations d'albumine sérique, une entérite légère et une accumulation d'hémosidérine chez un ou deux des animaux. Aucun animal d'aucun groupe n'est mort.

L'examen nécropsique a mis en évidence de petits nodules jaune-gris dans les poumons de deux singes traités à la dose de 0,4 mg/kg/jour. À la dose de 1,2 mg/kg/jour, on a observé chez un singe de petits nodules jaune-gris dans les poumons. Chez un autre, le foie était engorgé et présentait de petites cicatrices superficielles.

À la nécropsie, on a constaté, dans le groupe traité à la dose de 3,6 mg/kg/jour, une augmentation du volume des glandes sous-maxillaires, de petits abcès aux poumons, des nodules gris, de petits foyers hémorragiques, une hypertrophie des ganglions lymphatiques mésentériques et une infiltration graisseuse de la moelle osseuse.

Les veines ne portaient aucun signe de faible tolérance locale.

Toxicité chronique

On a administré par voie orale à trois groupes de 80 rats (40 mâles et 40 femelles) la solution d'étoposide en ampoules, pendant 26 semaines, à raison de 3, 10 et 30 mg/kg/jour. Après cette étude de 26 semaines, 40 rats des groupes recevant les doses moyenne et élevée ont été gardés sans traitement pendant 8 semaines afin de déterminer si les effets étaient réversibles.

Dose de 3 mg/kg

Chez les rats, on a noté une diminution du nombre de leucocytes. Tant chez les rats que chez les rates, on a noté une diminution du nombre d'érythrocytes, de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse ainsi qu'une élévation des concentrations sériques de cholestérol.

Dose de 10 mg/kg

On a noté une diminution du nombre total de leucocytes, de lymphocytes et de monocytes, une augmentation des plasmocytes et des modifications de la moelle osseuse sous forme de troubles modérés de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse.

Dose de 30 mg/kg

On a noté une augmentation du nombre de plaquettes chez les rates et la diarrhée chez les rats. On a aussi noté, tant chez les mâles que chez les femelles, une plus faible ingestion de nourriture et une perte pondérale, une diminution du nombre de leucocytes, de lymphocytes, de monocytes, de neutrophiles et l'anémie provoquées par des modifications à la moelle osseuse. Par ailleurs, on a signalé une élévation des concentrations sériques de cholestérol et une augmentation du volume d'urine, accompagnée d'une excrétion accrue d'électrolytes.

À la nécropsie, on a compilé les observations suivantes : 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; changements dégénératifs de l'épithélium séminal. Ces effets immunosuppresseurs sur les systèmes hématopoïétique et lymphatique ont été réversibles après le traitement. Par contre, les modifications histologiques des poumons ont été plus marquées après la période de récupération. L'oncogenèse observée peut être reliée au mécanisme cytostatique.

Trois groupes de six chiens Beagle (trois mâles et trois femelles) ont été traités par voie orale avec la solution d'étoposide en ampoules pendant 26 semaines à raison de 0,5, 1,5 et de 5 à 6 mg/kg, une fois par jour. À la fin de cette étude de 26 semaines, deux animaux de chacun des groupes traités aux doses moyenne et élevée ont été gardés sans traitement pendant cinq semaines en vue d'étudier la réversibilité des effets. Les observations toxicologiques suivantes ont été signalées :

Dose de 0.5 mg/kg

Changements dans la moelle osseuse; légère altération de l'érythropoïèse; présence occasionnelle de micronoyaux dans les normoblastes et les leucocytes; augmentation de l'excrétion urinaire du potassium.

Dose de 1,5 mg/kg

Augmentation du nombre des plaquettes; altération de l'érythropoïèse et de la leucopoïèse; modifications de l'ECG.

Diminution du poids des testicules et de la spermiogenèse chez trois mâles.

Dose de 5 à 6 mg/kg

Diminution du gain pondéral et de l'ingestion de nourriture; perte de poids; pigmentation noire de la peau des oreilles, attribuable à un dépôt de mélanine dans la couche basale de l'épiderme.

Les observations hématologiques ont révélé une diminution du nombre total des leucocytes, des neutrophiles, des lymphocytes et des monocytes ainsi qu'une légère diminution de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine. On a également noté 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 (TGPS), une légère tendance vers une augmentation de l'azote uréique (BUN) et de la créatinine ainsi qu'une diminution des protéines sanguines.

L'arrêt du traitement a mis en évidence la réversibilité des effets immunosuppresseurs sur les systèmes hématopoïétique et lymphatique.

En résumé, les deux études toxicologiques menées sur l'administration par voie orale d'une durée de 26 semaines chez les rats et les chiens ont révélé des effets toxiques nets provoqués par l'administration de fortes doses de la solution d'étoposide en ampoules. Les principaux signes de toxicité ont été observés dans les organes érythropoïétiques et leucopoïétiques, le thymus et les testicules.

Études de l'hémolyse

Par suite de l'administration d'étoposide par voie intraveineuse à des singes, pendant 4 semaines, on n'a noté aucun signe d'hémolyse intravasculaire. Des études sur la précipitation des protéines, menées tant *in vitro* que *in vivo*, ont indiqué que, chez l'homme, l'administration de la solution d'étoposide en ampoules ne devrait pas entraîner des effets indésirables sur le sang et le plasma, aux doses qui seraient vraisemblablement utilisées.

Tératologie

L'étoposide a fait l'objet d'une étude de tératologie menée sur des rates exemptes d'organismes pathogènes spécifiques auxquelles on a administré par voie intraveineuse des doses de 0,13, de 0,4, de 1,2, et de 3,6 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jours de gestation. À des doses de 0,4 mg/kg/jour et plus, l'étoposide a entraîné une toxicité chez la mère et s'est révélé embryotoxique et tératogène, faits reliés à la dose. La résorption des embryons a été de 90 et 100 % aux deux doses les plus élevées. Aux doses de 0,4 et de 1,2 mg/kg, on a noté une baisse du poids des fœtus et des anomalies fœtales, incluant des anomalies importantes du squelette, l'exencéphalie, l'encéphalocèle et l'anophtalmie. À la dose de 1,2 mg/kg, on a observé un taux de mort prénatale de 92 % et des anomalies chez 50 % des fœtus implantés. Même à la plus faible dose étudiée, soit 0,13 mg/kg, on a signalé une augmentation significative du nombre de cas où l'ossification a été retardée.

On a observé lors d'une étude portant sur des souris albinos Swiss auxquelles on a administré une seule dose d'étoposide de 1,0, de 1,5 et de 2 mg/kg, par voie intrapéritonéale les 6^e, 7^e et 8^e jours de gestation, des effets embryotoxiques, des anomalies crâniennes diverses, des malformations squelettiques importantes, une augmentation de l'incidence de mort intrautérine et un poids fœtal moyen significativement plus bas, phénomènes reliés à la dose. Toutefois, on n'a observé aucune modification du gain pondéral chez la mère.

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

BIBLIOGRAPHIE

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.

Épithélioma à petites cellules du poumon

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. Combined modality induction therapy without maintenance chemotherapy for small cell 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 Chemother Pharmacol* 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.

Épithélioma autre qu'à petites cellules du poumon

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, Multhauf P, Presant C, Rappaport D, Blayney DW, Carr BI, Cecchi G, Doroshow 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. Cis-platinum (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, Bardesono 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.

Tumeur testiculaire

60. Brindley CJ, Antoniw 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.