

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{PR}VEPESID®

étoposide

gélule, 50 mg, pour voie orale

Agent Antinéoplasique

Fabricant:

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

Date d'approbation initiale :

Décembre 31, 1984

Importé par:

XEDITON Pharmaceuticals Inc.
2020 Winston Park Drive, Suite 402,
Oakville, Ontario L6H 6X7
Tel: 1-888-XEDITON (933-4866)

Date de révision :

Juillet 24, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284682

VEPESID® est une marque déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

CHANGEMENTS MAJEURS RÉCENTS DE LA MONOGRAPHIE

7 Mises en Garde et Précautions, Endocrine et métabolisme	07/2024
7 Mises en Garde et Précautions, Conduite automobile et opération de machinerie	07/2024
8 Effets Indésirables	07/2024

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

CHANGEMENTS MAJEURS RÉCENTS DE LA MONOGRAPHIE	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration	6
4.4 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11

8.1	Aperçu des effets indésirables	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament.....	15
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		22
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT.....		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VEPESID (étoposide) est indiqué pour :

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.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

VEPESID (étoposide) est contre-indiqué

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du

contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- chez les patients atteints de leucopénie grave, de thrombocytopénie ainsi que d'une insuffisance hépatique ou rénale grave.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

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 (voir [7 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.

Le syndrome de lyse tumorale (mortel, dans certains cas) a été signalé à la suite de l'utilisation de l'étoposide en association avec d'autres produits chimiothérapeutiques.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

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

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.

Il faut adapter la posologie en tenant compte des effets myélodépressifs 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.

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.

Tableau 1 : Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.3 Administration

Les gélules doivent être prises à jeun.

4.4 Dose oubliée

Les doses oubliées ne doivent pas être remplacées par des doses doubles et les médicaments doivent être repris à l'heure habituelle.

5 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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule, 50 mg d'étoposide	Remplissage de gélules : acide citrique, eau purifiée, glycérol, polyéthylène glycol 400. Coquille de gélules: bioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, glycérol, oxyde ferrique, parabènes (éthyl et propyl), sorbitol

Chaque gélule rose en gélatine molle remplie de liquide contient 50 mg d'étoposide.

Les gélules VEPESID 50 mg sont disponibles en flacons de 20.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

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.

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

Cancérogenèse et mutagenèse

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.

Endocrine et métabolisme

Le syndrome de lyse tumorale (mortel, dans certains cas) a été signalé à la suite de l'utilisation de l'étoposide en association avec d'autres produits chimiothérapeutiques. Une surveillance étroite des patients est nécessaire pour détecter les symptômes précoces du syndrome de lyse tumorale, surtout chez les patients présentant des facteurs de risque comme des tumeurs massives sensibles au traitement, et l'insuffisance rénale. Des mesures préventives appropriées devraient aussi être prises en considération chez les patients à risque de complication pour cette thérapie.

Contamination

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.

Conduite automobile et opération de machinerie

Aucune étude n'a été menée sur les effets sur la capacité de conduire et d'opérer des machines. L'étoposide peut causer des effets secondaires qui affectent la capacité de conduire et d'opérer des machines comme la fatigue, la somnolence, la nausée, les vomissements, la cécité corticale, des réactions d'hypersensibilité avec hypotension. Les patients qui subissent de tels effets indésirables devraient être avisés d'éviter de conduire ou d'opérer des machines.

Hématologique

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 %.

La myélodépression est reliée 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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Immunitaire

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 [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#), 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 [8 EFFETS 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.

Rénal

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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. VEPESID peut diminuer la fertilité. 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

VEPESID, administré aux femmes enceintes, peut porter atteinte au fœtus. (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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.

7.1.2 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.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

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.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la leucopénie, la thrombocytopénie, les nausées et vomissements, l'anorexie et l'alopécie.

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.

Les incidences des effets indésirables proviennent de diverses bases de données d'études menées chez des patients ayant reçu VEPESID en monothérapie, par voie orale ou intraveineuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une leucopénie (moins de 4 000 cellules/mm³) et une leucopénie sévère (moins de 1 000 cellules/mm³) ont été observées chez 60 % à 91 % et 3 % à 17 %, respectivement, des patients traités par VEPESID en monothérapie. Une thrombocytopénie (moins de 100 000 plaquettes/mm³) et une thrombocytopénie sévère (moins de 50 000 plaquettes/mm³) ont été observées chez 22 % à 41 % et 1 % à 20 %, respectivement, de ce même groupe de patients. L'anémie a été observée chez 0 à 33 % des patients.

Étant donné qu'on a signalé la leucopénie (y compris neutropénie) et la thrombocytopénie chez des patients traités par VEPESID, il faudrait effectuer des numérations plaquettaire et leucocytaire avant chaque cycle de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Une myélodépresseion d'issue fatale a été signalée après l'administration de l'étoposide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles cardiovasculaires :

On a signalé des infarctus du myocarde (certains sont mortels) et de l'arythmie.

Affections gastro-intestinales :

Les réactions gastro-intestinales les plus importantes sont les nausées et les vomissements. Ils ont été observés chez 31 % à 43 % des patients ayant reçu VEPESID par voie intraveineuse. 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. L'anorexie a été observée chez 10 à 13 % et la stomatite chez 1 à 6 % des patients ayant reçu VEPESID par voie intraveineuse. Des douleurs abdominales et des diarrhées ont été observées chez 0 à 2 % et 1 à 13 %, respectivement. Une mucosite/œsophagite légère à sévère peut survenir. Des ulcérations buccales ont été signalées chez 2 % des patients. La constipation, la dysgueusie et la dysphagie ont été rarement signalées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Une asthénie a été rapportée chez 3 % des patients. Fatigue, malaise et pyrexie ont été rarement rapportés.

Troubles hépatobiliaires :

Des cas d'hépatotoxicité ont été rarement signalés.

Affections du système immunitaire :

Des réactions de type anaphylactique ont eu lieu très rarement chez les patients traités avec des capsules par voie orale. Durant ou immédiatement après l'administration intraveineuse de VEPESID, on a signalé des réactions de type anaphylactique caractérisées par des frissons, de la fièvre, une tachycardie, des bronchospasmes, de la dyspnée ou de l'hypotension chez 0,7 % à 2 % des patients. On a signalé des taux plus élevés de réactions de type anaphylactique chez les enfants ayant reçu des perfusions 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.

On a signalé des cas d'œdème de Quincke dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité à la suite de l'administration d'étoposide.

Infections et infestations :

Des infections, notamment des infections opportunistes comme la pneumonie à *pneumocystis jirovecii*, ont été signalées. On a signalé des infections (y compris la candidose) chez moins de 1 % des patients.

On a signalé de septicémie chez moins de 1 % des patients.

Examens :

On a signalé une augmentation de l'alanine aminotransférase, de la phosphatase alcaline, de l'aspartate aminotransférase, et de la bilirubine, à une fréquence inconnue.

Métabolisme

Le syndrome de lyse tumorale (mortel, dans certains cas) a été signalé à la suite de l'utilisation de l'étoposide en association avec d'autres produits chimiothérapeutiques.

On a signalé d'hyperuricémie chez moins de 1 % des patients.

Néoplasme bénin et malin (y compris kystes et polypes) :

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

Affections du système nerveux :

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.

Une neurotoxicité a été rapportée chez 1 à 2 % des patients. Des vertiges, une hypoesthésie et une paresthésie ont été signalés chez moins de 1 % des patients. La somnolence, la cécité corticale transitoire et la névrite optique ont été rarement signalées.

Troubles psychiatriques :

Des cas de dépression ont été signalés chez moins de 1 % des patients.

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein :

VEPESID peut mener à l'infertilité.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Des pneumopathies interstitielles et des fibroses pulmonaires ont été rarement rapportées.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Une alopecie, évoluant parfois vers une calvitie totale, a été observée chez 66 % des patients.

On a signalé une pigmentation de l'ongle chez moins de 1 % des patients.

Le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (un cas mortel), les éruptions cutanées, la pigmentation, le prurit, l'urticaire et la dermatite de rappel des radiations ont été rarement rapportés.

Affections vasculaires :

On a observé des hémorragies.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets d'autres médicaments sur VEPESID

Cyclosporine : 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.

Vincristine : On a signalé des cas graves de neuropathie chez 0,7 % des patients, attribuables peut-être à une interaction entre la vincristine et VEPESID.

Cisplatine : Une thérapie associée à la cisplatine est associée à une clairance corporelle totale réduite de l'étoposide.

Phénytoïne et autres médicaments antiépileptiques : 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.

Effets de VEPESID sur d'autres médicaments

L'administration concomitante de médicaments antiépileptiques et de VEPESID peut entraîner une diminution du contrôle des crises en raison d'interactions pharmacocinétiques entre les médicaments.

Warfarine : 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

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions médicament-comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant en bas sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

[Nom propre/nom commun]	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Anthracyclines	EP	Résistance croisée avec étoposide	Surveillance étroite des effets thérapeutiques

Médicaments anticonvulsivants, par ex. phénytoïne	RPM	Augmentation de la clairance de l'étoposide; interaction pharmacocinétique	Efficacité réduite du VEPESID. Diminution du contrôle des crises d'épilepsie. Surveillance étroite du patient concernant les effets thérapeutiques.
Cyclosporine (forte dose)	EC	Diminution de la clairance corporelle totale de l'étoposide	Augmentation de l'exposition à l'étoposide lorsqu'utilisé avec une forte dose de cyclosporine (>2,000 ng/mL) Surveillance étroite du patient concernant les effets indésirables de l'étoposide.
Cisplatine	RPM	Diminution de la clairance corporelle totale de l'étoposide	Augmentation de l'exposition à l'étoposide lorsqu'il est utilisé avec le cisplatine. Surveillez de près le patient pour déceler les effets indésirables de l'étoposide.
Vaccins à virus vivants	RPM	Suppression des mécanismes de défense normale contre les virus par le VEPESID.	Risque accru de maladie vaccinale mortelle. Les vaccins à virus vivants ne sont pas recommandés pour les patients immunosupprimés.
Vincristine	T	Interaction de mécanisme inconnu	Surveillance étroite du patient concernant la neuropathie.
Warfarine	RPM	Élévation du ratio international normalisé (RIN)	Une surveillance étroite du RIN est recommandée.

Légende : EC = Étude de cas; EC = Essai clinique Trial; EP = Essais précliniques; RPM = Renseignements post marketing (base de données sur la sécurité et littérature); T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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 (G2). 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. Des études ont montré que l'étoposide entraînait un arrêt de la métaphase dans les fibroblastes de poussins.

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.

L'étoposide a démontré une sensibilité in vitro dans les études avec une lignée cellulaire de type P-815, HeLa et L.

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.

10.2 Pharmacodynamie

Cette information n'est pas disponible pour le produit.

10.3 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.

Absorption

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.

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 %.

Distribution :

Par suite de l'administration par perfusion intraveineuse sur une heure d'une dose de 259 mg/m² 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 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. Ce phénomène se traduit par une variabilité dans l'estimation de la biodisponibilité absolue des capsules d'étoposide administrées par voie orale. La valeur moyenne globale de la biodisponibilité de la capsule administrée par voie orale est d'environ 50 % (de 25 à 75 %).

Les volumes de distribution moyens à l'état d'équilibre se situent entre 18 et 29 litres ou 7 et 17 L/m². De faibles concentrations d'étoposide traversent la barrière hémato-encéphalique. L'étoposide pénètre peu 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.

Métabolisme :

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.

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 (0-(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 ¹⁴C. De plus, la o-déméthylation du noyau du diméthoxyphénol se produit par la voie de l'isoenzyme CYP450 3A4 pour produire le catéchol correspondant.

Élimination

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.

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.

Un traitement concomitant au cisplatine est associé à une clearance corporelle totale réduite de l'étoposide.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :**

Par suite de l'administration d'une dose de 200 à 250 mg/m² chez un petit nombre d'enfants, les concentrations sériques maximales se sont situées entre 17 et 88 µg/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.

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.

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.

- **Personnes âgées :**

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.

- **Sexe**

Même si des différences mineures dans les paramètres pharmacocinétiques entre les sexes ont été observées, on ne les considère pas comme significatives sur le plan clinique.

- **Insuffisance hépatique :**

Chez les patients adultes cancéreux présentant un dysfonctionnement hépatique, la clairance corporelle totale de l'étoposide n'est pas réduite.

- **Insuffisance rénale :**

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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

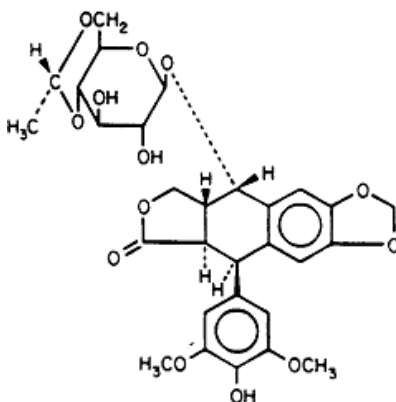
Nom propre: Étoposide

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)oxyl]5,8,8a,9-tétrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl), [5R-[5α,5aβ,-8αα,9β(R*)]]-;(2)4'-déméthylépipodophyllotoxine-9-[4-6-O-(R)-éthylidène-β-D-glucopyranoside].

Formule moléculaire: C₂₉H₃₂O₁₃

Mass moléculaire: 588,58

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques : 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

Cette information n'est pas disponible pour ce médicament.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

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

Tableau 5 : DL₅₀ de l'étoposide administré par voie intraveineuse

	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 la fin de l'étude de 26 semaines, 40 rats recevant des doses moyennes et élevées n'ont reçu aucun médicament par voie orale pendant huit semaines supplémentaires afin de détecter une éventuelle réversibilité des effets.

Dose de 3 mg/kg

Chez les rates, 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.

Carcinogenicity :

Les tests de carcinogénicité avec VEPESID n'ont pas été menés chez des animaux de laboratoire. Étant donné son mécanisme de l'action, il devrait être considéré comme un carcinogène possible chez les humains.

Génotoxicité :

Les lignées de cellules hématopoïétiques humaines traitées à l'étoposide ont montré une incidence élevée d'anomalies chromosomiques multiples.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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.

Toxicologie particulière :

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 plasma 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

LISEZ CECI POUR UN USAGE EFFICACE ET SÉCURITAIRE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrVEPESID®

Capsules d'étoposide

Lisez ceci attentivement avant de prendre le **VEPESID** et à chaque renouvellement. Ce feuillet est un résumé et ne vous indiquera pas tout sur ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre problème de santé et du traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements concernant le **VEPESID**.

Mises en garde et précautions importantes

- Le VEPESID ne devrait être prescrit et géré uniquement par les professionnels de la santé qui ont une expertise des médicaments anticancéreux.
- Le VEPESID peut causer des effets secondaires graves, notamment :
 - **Myélosuppression** (une diminution importante de la production de globules rouges et des plaquettes par la moelle osseuse), qui peut entraîner une infection, des saignements ou même le décès.
 - **Syndrome de lyse tumorale** (la mort cellulaire soudaine et rapide de cellules cancéreuses attribuable au traitement) lorsque le médicament est pris avec d'autres médicaments anticancéreux. Ce problème peut aussi occasionner le décès. Votre professionnel de la santé vous surveillera étroitement durant votre traitement pour des signes précoces, en particulier si vous êtes à risque. Il peut aussi mettre en place des mesures pour réduire le risque.

Pour de plus amples renseignements sur cet effet et d'autres effets secondaires graves, consultez le tableau **Effets secondaires graves et que faire s'ils se manifestent**.

- Vous aurez plusieurs tests sanguins pendant votre traitement au VEPESID et après l'avoir cessé. Ces tests vérifieront :
 - Le nombre de cellules sanguines dans votre organisme.
 - Que votre foie et vos reins fonctionnent adéquatement.

Selon les résultats de vos tests sanguins, votre professionnel de la santé peut ajuster votre dose ou cesser votre traitement au VEPESID.

Quelle est l'utilisation du VEPESID?

Chez les adultes, le VEPESID est utilisé pour traiter :

- un type de cancer du poumon qu'on appelle cancer du poumon à petites cellules :

- comme traitement de première ligne en association avec d’autres médicaments anticancéreux.
- comme traitement de deuxième ligne utilisé seul ou en association avec d’autres médicaments anticancéreux chez les patients qui n’ont pas bien répondu ou ont subi une rechute après avoir utilisé d’autres médicaments anticancéreux.
- un type de cancer du poumon qu’on appelle cancer du poumon non à petites cellules :
 - pour les patients que l’on considère ne pas être admissible à la chirurgie. Chez ces patients, le VEPESID peut être pris seul ou avec la cisplatine.
 - chez les patients qui ont besoin de chimiothérapie après une chirurgie.
- un type de cancer du système lymphatique qu’on appelle lymphome malin.
 - comme traitement de première ligne en association avec d’autres médicaments anticancéreux.
- le cancer des testicules :
 - en association avec d’autres médicaments anticancéreux chez les patients qui ont déjà reçu la thérapie appropriée.

Comment fonctionne le VEPESID?

L'étoposide, l'ingrédient actif du VEPESID, détruit les cellules qui se divisent rapidement comme les cellules cancéreuses. Il bloque l'action d'un enzyme appelé topoisomérase. Cet enzyme favorise la division des cellules et réduit la croissance des tumeurs en conservant le matériel génétique (ADN) dans la forme appropriée lorsque les cellules se divisent. Le blocage de cet enzyme endommage l'ADN des cellules, ce qui les empêche de se diviser et de devenir des cellules mortes. Cela favorise le traitement du cancer.

Quels sont les ingrédients du VEPESID?

Ingrédients médicamenteux : étoposide

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique, glycérol, glycol polyéthylénique 400 et eau purifiée. L'enveloppe de la capsule contient aussi de la gélatine, du glycérol, des parabènes (éthyl et propyl), de l'eau purifiée, de l'oxyde de fer rouge, du sorbitol et du dioxyde de titane.

Le VEPESID est offert dans la forme suivante :

Capsules : 50 mg

N'utilisez pas le VEPESID si :

- vous êtes allergique à l'étoposide ou tout autre ingrédient du VEPESID.

- vous êtes atteint d'une forme **grave** des troubles suivants :
 - leucopénie (faibles niveaux de globules blancs dans le sang);
 - thrombocytopénie (faibles niveaux de plaquettes dans le sang); ou
 - des troubles hépatiques ou rénaux.

Pour éviter les effets secondaires et assurer un usage approprié, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre le VEPESID. Discutez de tout problème de santé que vous pouvez avoir, y compris si :

- on vous a dit que vous aviez :
 - de faibles niveaux d'albumine dans le sang.
 - de faibles niveaux de globules blancs dans le sang.
 - de faibles niveaux de plaquettes dans le sang.
 - des facteurs de risque de développer une leucémie (cancer du sang) comme un trouble sanguin ou une anomalie génétique.
- vous avez des troubles hépatiques ou rénaux.
- vous avez une infection.
- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir un vaccin à virus vivants.
- vous avez une grosse tumeur qui répond au traitement (qu'on appelle aussi une tumeur massive sensible au traitement).
- vous êtes enceinte, vous pensez que vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte, ou pourriez devenir enceinte.
- vous prévoyez concevoir un enfant.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres avertissements :

Votre professionnel de la santé mesurera les avantages du VEPESID par rapport aux effets secondaires possibles du médicament. La plupart de ces effets secondaires sont réversibles lorsqu'ils sont dépistés à temps. Si vous avez des effets secondaires pendant votre traitement au VEPESID :

- vous devriez communiquer **immédiatement** avec votre professionnel de la santé.
- votre professionnel de la santé peut réduire votre dose ou cesser votre traitement au VEPESID et traiter d'abord vos effets secondaires. Il décidera ensuite si vous devriez continuer votre traitement au VEPESID.

Leucémie myéloblastique aiguë (nouveau cancer du sang) : Elle est rarement signalée chez les patients qui prennent du VEPESID avec d'autres médicaments anticancéreux. Elle survient chez les patients avec ou sans facteurs de risque de leucémie. Ce problème peut se développer rapidement après le début du traitement (par ex., temps médian moyen de 32 mois environ).

Infection : Si vous avez une infection, dites-le à votre professionnel de la santé. Elle devrait être traitée avant que vous commenciez votre traitement. La prise de VEPESID pendant que vous avez une infection peut augmenter le risque de sepsie. C'est un problème grave qui survient lorsque votre système immunitaire a une réponse extrême à une infection.

Conduite automobile et opération de machinerie Le VEPESID peut causer de la somnolence, de la nausée, des vomissements, un manque d'énergie, une perte de vision ou des réactions allergiques avec une baisse de pression artérielle. Ne conduisez pas, n'opérez pas de machinerie et ne faites pas d'activités qui exigent que vous soyez alerte jusqu'à ce que vous sachiez comment le VEPESID vous affecte.

Vaccinations : Le VEPESID réduit la capacité du patient à lutter contre les infections. Par conséquent, vous devriez éviter de recevoir des vaccins à virus vivants pendant que vous prenez du VEPESID, car cela peut entraîner une infection grave.

Fertilité : Le VEPESID peut affecter votre capacité à devenir enceinte ou à concevoir. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous souhaitez avoir des enfants à l'avenir.

Grosse et contraception :

- **Patients hommes et femmes** : Utilisez une méthode de contraception efficace durant le traitement au VEPESID et pendant au moins 6 mois après votre dernière dose.
- VEPESID peut nuire au fœtus.
- Si vous tombez enceinte durant votre traitement ou s'il est recommandé que vous preniez du VEPESID pendant votre grossesse, votre professionnel de la santé discutera avec vous des risques potentiels.
- Vous devriez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez du VEPESID. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement, avertissez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Allaitement : Le VEPESID peut passer dans le lait maternel et pourrait nuire au nourrisson. **N'allaites pas** pendant que vous prenez du VEPESID. Discutez avec votre professionnel de la santé au sujet du meilleur moyen de nourrir votre bébé durant votre traitement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez y compris les médicaments d'ordonnance, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Il n'est pas recommandé de recevoir un vaccin à virus vivants pendant votre traitement au VEPESID. Cela peut augmenter votre risque d'une infection grave qui peut même entraîner le décès.

Voici d'autres interactions avec le VEPESID :

- certains médicaments utilisés pour traiter le cancer (par ex., vincristine, cisplatine et anthracyclines)
- médicaments pour traiter les crises d'épilepsie (par ex. phénytoïne)
- cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet de greffe d'organe
- warfarine, utilisée pour traiter et prévenir les caillots sanguins

Comment prendre le VEPESID :

- Prenez le VEPESID exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- Prenez le VEPESID à jeun.
- On vous conseille de mettre des gants lorsque vous touchez aux capsules de VEPESID, car elles peuvent causer des réactions cutanées qui peuvent être sérieuses.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé établira la bonne dose pour vous en fonction de votre masse corporelle. C'est la surface externe de votre corps en mètres carrés (par ex., m²). Elle tient compte de votre poids et de votre taille.
- **Dose habituelle pour un adulte :** De 100 à 200 mg par m² (surface corporelle) par jour pendant 5 jours.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, a pris trop de VEPESID, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital, ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, sautez-la et prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne doublez pas la dose pour récupérer la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles du VEPESID?

Voici une liste des effets secondaires possibles (la liste n'est pas complète) qui peuvent se manifester lorsque vous prenez **VEPESID**. Si vous avez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, consultez votre professionnel de la santé.

Voici certains effets secondaires :

- nausée ou vomissements
- sensation de faiblesse, étourdissement ou somnolence
- manque d'énergie
- arrière-goût
- changement dans le goût
- difficulté à avaler
- perte d'appétit
- perte de cheveux
- pigmentation anormale des ongles ou de la peau
- démangeaison, éruption cutanée
- constipation, diarrhée
- sensation de malaise

Effets secondaires graves et ce que vous devez faire			
Symptôme / effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si les symptômes sont graves	Dans tous les cas	
TRÈS COMMUNS			
Thrombocytopénie (faible niveau de plaquettes) : ecchymose ou saignement qui dure plus longtemps que d'habitude lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	
Leucopénie (faible niveau de globules blancs) : maux, fatigue, fièvre, infections, ulcère buccal, douleurs et symptômes semblables à la grippe, sudation		✓	

Effets secondaires graves et ce que vous devez faire			
Symptôme / effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si les symptômes sont graves	Dans tous les cas	
Myélosuppression (une diminution importante de la production de globules rouges et des plaquettes par la moelle osseuse), saignements, ecchymoses, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection		✓	
Anémia (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		✓	
COMMUNS			
Mucosite (inflammation et ulcération des muqueuses de la paroi de l'appareil digestif) : gencives douloureuses, rouges, luisantes ou enflées, sur la langue ou dans la bouche, sang dans la bouche, difficulté à avaler ou à parler, sécheresse de la bouche, brûlements légers ou douleurs lorsque vous mangez		✓	
NON COMMUNS			
Sepsie : confusion, fièvre, basse température corporelle, respiration rapide, accélération du rythme cardiaque, enflure			✓
Infections : frissons, fatigue, malaise, fièvre, mal de gorge		✓	
Neuropathie périphérique (problème avec les nerfs de vos membres) : faiblesse graduelle, engourdissement, douleur ou autres sensations dans les		✓	

Effets secondaires graves et ce que vous devez faire			
Symptôme / effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si les symptômes sont graves	Dans tous les cas	
mains et les pieds, manque de coordination, chute, difficulté à bouger			
Hyperuricémie (augmentation des niveaux d'acide urique dans le sang) : enflure, rougeur dans les jointures, attaques soudaines et intenses de douleurs aux articulations (crise de goutte)		✓	
RARES			
Réaction allergique / angio-œdème : frissons, fièvre, rythme cardiaque rapide, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de tension artérielle, sensation de mal à l'estomac et de vomissement, urticaire ou éruption cutanée, bouffée de chaleur, enflure du visage des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Hepatotoxicité (dommages au foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urine foncée, selles pâles, perte d'appétit pendant plusieurs jours, nausée, douleur au bas du ventre		✓	
Bronchospasme (lorsqu'il y a un rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer avec sifflement ou toux		✓	
Pneumonie (infection des poumons) : douleur abdominale lorsque vous respirez ou		✓	

Effets secondaires graves et ce que vous devez faire			
Symptôme / effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si les symptômes sont graves	Dans tous les cas	
toussez, confusion, toux avec flegme, fatigue, fièvre, sudation et frissons avec tremblements, nausée, vomissements ou diarrhée, essoufflement			
Crises d'épilepsie : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique (réactions cutanées graves) : urticaire, rougeur cutanée, plaques rouges ou pourpres sur la peau, possiblement avec cloque ou croûte au centre, éruption cutanée avec pus, desquamation de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux, la peau ou dans la bouche, démangeaison, brûlement, sensation de grippe, fièvre			✓
Névrite optique (douleur à l'œil ou changements dans la vision)		✓	
Dermite de rappel (réaction cutanée au site irradié) : éruption cutanée, desquamation de la peau ou démangeaison, enflure, cloques, desquamation ou décoloration de la peau		✓	
Maladie pulmonaire interstitielle/ fibrose pulmonaire (maladie qui cause une inflammation cicatrice du tissu pulmonaire) :			✓

Effets secondaires graves et ce que vous devez faire			
Symptôme / effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si les symptômes sont graves	Dans tous les cas	
essoufflement au repos qui empire à l'effort, toux sèche douloureuse			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Leucémie myéloblastique aiguë (nouveau cancer du sang) : sensation de fatigue, pâleur, respiration difficile, si vous avez facilement des ecchymoses ou des saignements (par ex., saigner du nez ou des gencives), fièvre, frissons, sudation excessive ou autres signes d'infection		✓	
Syndrome de lyse tumorale (la mort cellulaire soudaine et rapide de cellules cancéreuses attribuable au traitement) : nausée, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, interruptions du rythme cardiaque, absence de miction, opacité de l'urine, spasmes musculaires ou contractions musculaires, fatigue ou douleur articulaire, faiblesse musculaire grave, et crises d'épilepsie. Troubles métaboliques (insuffisance rénale, rythme cardiaque anormal) et tests sanguins anormaux en raison de la décomposition rapide des cellules cancéreuses			✓
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (une maladie du système nerveux) : changement de l'état		✓	

Effets secondaires graves et ce que vous devez faire			
Symptôme / effet	Discutez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si les symptômes sont graves	Dans tous les cas	
mental, coma, confusion, engourdissement et picotement, mal de tête, crise d'épilepsie, changements dans la vision			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur sous forme de serrement ou pression à la poitrine, à la mâchoire, au bras gauche, entre les omoplates ou à la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissement, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, sudation, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et rythme cardiaque irrégulier possible			✓
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		✓	
Problèmes de saignement : cracher du sang, sang dans l'urine, selles noires, points rouges sur la peau, ecchymoses importantes		✓	

Si vous avez un symptôme ou effet secondaire troublant qui ne figure pas dans cette liste ou si votre état est mauvais au point d'interférer avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signaler des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'usage des produits de santé à Santé Canada :

- En consultant la page Web intitulée Signaler un effet secondaire (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la manière de signaler en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En appelant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de plus de renseignements sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez les capsules à la température ambiante (de 15°C à 30°C)
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous désirez de plus amples renseignements au sujet du VEPESID :

- Contactez votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements sur le médicament destinés au patient en parcourant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web de Xediton Pharmaceuticals Inc. : www.xediton.com, ou appelez Xediton Pharmaceuticals Inc. au 1-888-XEDITON (933-4866).

Ce feuillet a été préparé par CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

Dernière révision : 24 juillet 2024