

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di etoposide.

1 flaconcino con 5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di etoposide.
1 flaconcino con 10 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 200 mg di etoposide.
1 flaconcino con 20 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 400 mg di etoposide.
1 flaconcino con 25 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 500 mg di etoposide.
1 flaconcino con 50 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1000 mg di etoposide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Etanolo anidro: 241 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, di colore giallastro, leggermente viscosa.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro del testicolo

ETOPOSIDE TEVA è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento di prima linea del cancro del testicolo refrattario o ricorrente negli adulti.

Carcinoma polmonare a piccole cellule

ETOPOSIDE TEVA è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule negli adulti.

Linfoma di Hodgkin

ETOPOSIDE TEVA è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del linfoma di Hodgkin nei pazienti adulti e pediatrici.

Linfoma non Hodgkin

ETOPOSIDE TEVA è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del linfoma non Hodgkin nei pazienti adulti e pediatrici.

Leucemia mieloide acuta

ETOPOSIDE TEVA è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento della leucemia mieloide acuta nei pazienti adulti e pediatrici.

Neoplasia gestazionale trofoblastica

ETOPOSIDE TEVA è indicato per la terapia di prima e di seconda linea in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento della neoplasia gestazionale trofoblastica ad alto rischio negli adulti.

Cancro dell'ovaio

ETOPOSIDE TEVA è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del cancro dell'ovaio non epiteliale negli adulti.

ETOPOSIDE TEVA è indicato per il trattamento del cancro dell'ovaio epiteliale refrattario/resistente al platino negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ETOPOSIDE TEVA deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione e da parte di un medico qualificato ed esperto nell'uso di medicinali anti-neoplastici (vedere paragrafo 4.4).

Adulti

La dose raccomandata di ETOPOSIDE TEVA nei pazienti adulti è da 50 mg/m²/die a 100 mg/m²/die (equivalente a etoposide) dal giorno 1 al giorno 5 oppure da 100 a 120 mg/m² da somministrare nei giorni 1, 3 e 5, ogni 3 - 4 settimane in combinazione con altri medicinali indicati nella malattia da trattare. La dose deve essere modificata per tenere conto degli effetti mielosoppressivi di altri medicinali presenti nella combinazione oppure degli effetti delle radio o chemioterapia precedente (vedere paragrafo 4.4), che possono aver compromesso la riserva midollare. Se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/mm³ per più di 5 giorni, le dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate. Inoltre, la dose deve essere aggiustata in caso di febbre, infezione o conta delle piastrine inferiore a 25.000 cellule/mm³, non correlate alla malattia. Le dosi di follow-up devono essere aggiustate qualora si verificano tossicità di grado 3 o 4 oppure se la clearance renale della creatinina è inferiore a 50 ml/min. In presenza di una clearance della creatinina di 15- 50 ml/min, si raccomanda una riduzione della dose del 25%.

Precauzioni per la somministrazione: come per altri composti potenzialmente tossici, occorre prestare attenzione quando si manipola e si prepara la soluzione di ETOPOSIDE TEVA. Possono verificarsi reazioni cutanee associate all'esposizione accidentale a ETOPOSIDE TEVA. Si raccomanda l'uso di guanti. Se la soluzione di ETOPOSIDE TEVA entra in contatto con la pelle o la mucosa, lavare immediatamente la pelle con acqua e sapone e sciacquare la mucosa con acqua (vedere paragrafo 6.6).

Anziani

Nei pazienti anziani (età > 65 anni), non è necessario alcun aggiustamento della dose, se non in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; leucemia mieloide acuta

Nei pazienti pediatrici, ETOPOSIDE TEVA è stato utilizzato a dosi comprese tra 75 mg/m²/die e 150 mg/m²/die (equivalente a etoposide) per una durata da 2 a 5 giorni in combinazione con altri agenti antineoplastici. Le linee guida e i protocolli specializzati correnti devono essere consultati per adottare il regime terapeutico appropriato.

Cancro dell'ovaio; carcinoma polmonare a piccole cellule; neoplasia gestazionale trofoblastica; cancro del testicolo

La sicurezza e l'efficacia di ETOPOSIDE TEVA nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna

raccomandazione riguardante la posologia.

Danno renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, occorre considerare la seguente modifica della dose iniziale in base alla clearance della creatinina misurata.

Clearance della creatinina misurata	Dose di etoposide
>50 ml/min	100 % della dose
15-50 ml/min	75 % della dose

Nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min e in dialisi, è probabile che sia richiesta un'ulteriore riduzione della dose in quanto la clearance dell'etoposide è ulteriormente ridotta in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio successivo nei pazienti con compromissione renale moderata e severa deve basarsi sulla tolleranza del paziente e sull'effetto clinico (vedere paragrafo 4.4). Poiché l'etoposide e i suoi metaboliti non sono dializzabili, esso può essere somministrato pre e post-dialisi (vedere paragrafo 4.9).

Modo di somministrazione

ETOPOSIDE TEVA viene somministrato mediante infusione endovenosa lenta (solitamente nell'arco di 30-60 minuti) (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere la sezione 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Nei pazienti immunosoppressi, l'uso concomitante del vaccino per la febbre gialla o di altri vaccini vivi è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ETOPOSIDE TEVA deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione e da parte di un medico qualificato ed esperto nell'uso di medicinali anti-neoplastici. In tutti i casi in cui l'uso di ETOPOSIDE TEVA viene preso in considerazione per la chemioterapia, il medico deve valutare la necessità e l'utilità del medicinale rispetto al rischio di reazioni avverse. La maggior parte di tali reazioni avverse è reversibile, se diagnosticata in fase precoce. Se si verificano reazioni gravi, l'assunzione del medicinale deve essere ridotta oppure interrotta e devono essere prese misure correttive idonee in base al giudizio clinico del medico. La decisione di riprendere la terapia con ETOPOSIDE TEVA deve essere valutata con cautela, tenendo debitamente in considerazione l'ulteriore necessità del medicinale, nonché prestando grande attenzione alla possibile recidiva della tossicità.

Mielosoppressione

La soppressione del midollo osseo dose-limitante rappresenta la tossicità più significativa associata alla terapia a base di ETOPOSIDE TEVA. In seguito alla somministrazione di etoposide, è stata riportata mielosoppressione fatale. Nei pazienti trattati con ETOPOSIDE TEVA la mielosoppressione deve essere tenuta sotto controllo in modo attento e frequente, sia durante che dopo la terapia. I seguenti parametri ematologici devono essere misurati all'inizio della terapia e prima di ogni dose successiva di ETOPOSIDE TEVA: conta piastrinica, emoglobina, conta totale e differenziale dei leucociti. Se prima di iniziare il

trattamento con etoposide è stata somministrata radioterapia o chemioterapia, occorre prevedere un intervallo adeguato di tempo per permettere al midollo di recuperare. ETOPOSIDE TEVA non deve essere somministrato a pazienti con conta dei neutrofili inferiore a 1.500 cellule/mm³ oppure conta piastrinica inferiore a 100.000 cellule/mm³, a meno che queste non siano dovute a malattia maligna. Le dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/mm³ per più di 5 giorni o è associata a febbre o infezione, se la conta piastrinica è inferiore a 25.000 cellule/mm³, se si sviluppa una qualsiasi tossicità di grado 3 o 4 oppure se la clearance renale è inferiore a 50 ml/min.

Può verificarsi una mielosoppressione grave con conseguente infezione o emorragia. Le infezioni batteriche devono essere tenute sotto controllo prima del trattamento con ETOPOSIDE TEVA.

Leucemia secondaria

Lo sviluppo di leucemia acuta, che può manifestarsi con o senza sindrome mielodisplastica, è stato descritto in pazienti che sono stati trattati con regimi chemioterapici contenenti etoposide. Non sono noti né il rischio cumulativo, né i fattori predisponenti correlati allo sviluppo di leucemia secondaria. I ruoli degli schemi posologici e delle dosi cumulative dell'etoposide sono stati suggeriti, ma non sono stati definiti chiaramente.

In alcuni casi di leucemia secondaria, in pazienti trattati con epipodofillotossine, è stata osservata un'anomalia cromosomica 11q23. Tale anomalia è stata osservata anche nei pazienti che hanno sviluppato leucemia secondaria dopo essere stati trattati con regimi chemioterapici non contenenti epipodofillotossine e nella leucemia primaria. Un'altra caratteristica che è stata associata alla leucemia secondaria nei pazienti trattati con epipodofillotossine sembra essere il breve periodo di latenza, con un tempo medio per lo sviluppo della leucemia di circa 32 mesi.

Ipersensibilità

I medici devono essere a conoscenza della possibilità di comparsa di una reazione anafilattica associata a ETOPOSIDE TEVA caratterizzata da brividi, ipertensione, tachicardia, broncospasmo, dispnea e ipotensione, con potenziale esito fatale. Il trattamento è sintomatico. La terapia a base di ETOPOSIDE TEVA deve essere interrotta immediatamente e seguita dalla somministrazione di agenti pressori, corticosteroidi, antistaminici o espansori del volume plasmatico, a discrezione del medico.

Ipotensione

ETOPOSIDE TEVA deve essere somministrato mediante infusione endovenosa lenta (solitamente nell'arco di 30 - 60 minuti) in quanto è stata riportata ipotensione come effetto indesiderato in caso di iniezione endovenosa rapida.

Reazione nel sito di iniezione

Durante la somministrazione di ETOPOSIDE TEVA possono verificarsi reazioni nel sito di iniezione. Data la possibilità di stravasamento, si raccomanda di monitorare attentamente il sito di infusione per rilevare possibili infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale.

Livelli bassi di albumina nel siero

L'esposizione a etoposide è associata a livelli bassi di albumina nel siero. Pertanto, i pazienti che presentano livelli bassi di albumina nel siero sono esposti a un rischio aumentato di tossicità associate a etoposide.

Funzionalità renale compromessa

Nei pazienti affetti da danno renale moderato (CrCl =15 - 50 ml/min) o severo (CrCl <15ml/min) sottoposti a emodialisi, l'etoposide deve essere somministrato a un dosaggio ridotto (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti affetti da danno renale moderato e severo, occorre misurare i parametri ematologici e, nei cicli successivi, prendere in

considerazione aggiustamenti della dose in base alla tossicità ematologica e all'effetto clinico.

Funzionalità epatica compromessa

I pazienti affetti da compromissione epatica devono essere monitorati regolarmente a causa del rischio di accumulo.

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale (a volte fatale) è stata riportata in seguito all'uso di etoposide in associazione con altri medicinali chemioterapici. Per poter rilevare i segnali precoci della sindrome da lisi tumorale, in particolare nei pazienti con fattori di rischio come tumori bulky sensibili al trattamento e insufficienza renale, occorre monitorare da vicino i pazienti. Nei pazienti a rischio di questa complicanza della terapia, occorre considerare delle misure preventive appropriate.

Potenziale mutageno

Dato il potenziale mutageno dell'etoposide, durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine dello stesso, i pazienti di entrambi i sessi devono adottare un metodo di contraccezione efficace. Si raccomanda una consulenza genetica per i pazienti che al termine del trattamento desiderano avere dei figli. Poiché l'etoposide può ridurre la fertilità maschile, può essere consigliabile la conservazione dello sperma a scopo di paternità futura (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Etoposide concentrato per infusione contiene polisorbato 80. Nei neonati prematuri è stata riportata una sindrome potenzialmente letale, caratterizzata da insufficienza epatica e renale, deterioramento polmonare, trombocitopenia e ascite, associata alla somministrazione di un preparato iniettabile a base di vitamina E contenente polisorbato 80.

Questo medicinale contiene 30 vol% etanolo (alcool).

Ogni fiala da 5 ml contiene fino a 1,2 g di alcool.

Ogni fiala da 10 ml contiene fino a 2,4 g di alcool.

Ogni fiala da 20 ml contiene fino a 4,8 g di alcool.

Ogni fiala da 25 ml contiene fino a 6 g di alcool.

Ogni fiala da 50 ml contiene fino a 12 g di alcool.

Questo può essere dannoso per chi soffre di malattie epatiche, alcolismo, epilessia, lesioni o malattie cerebrali così come per i bambini e le donne incinte.

L'alcol può anche modificare o aumentare l'effetto di altri medicinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di etoposide

Dosi elevate di ciclosporina, con conseguenti concentrazioni nel plasma superiori a 2.000 ng/ml, somministrate insieme a etoposide orale, hanno portato a un aumento dell'80% dell'esposizione di etoposide (AUC) con una riduzione del 38% della clearance corporea totale di etoposide rispetto a etoposide in monoterapia.

La terapia concomitante a base di cisplatino è associata a una riduzione della clearance corporea totale di etoposide.

La terapia concomitante a base di fenitoina è associata a un aumento della clearance di etoposide e una riduzione dell'efficacia, e altre terapie antiepilettiche con effetto di induzione enzimatica possono essere associate a un aumento della clearance di ETOPOSIDE TEVA e a una riduzione dell'efficacia.

Il legame con le proteine plasmatiche *in vitro* è del 97%. Il fenilbutazone, il salicilato di sodio e l'acido acetilsalicilico possono spiazzare l'etoposide dal legame con le proteine plasmatiche.

Effetto di etoposide sulla farmacocinetica di altri medicinali

La co-somministrazione di medicinali antiepilettici e ETOPOSIDE TEVA può causare una riduzione del controllo delle crisi convulsive per via delle interazioni farmacocinetiche tra i medicinali.

La co-somministrazione di warfarin ed etoposide può causare un aumento del rapporto internazionale normalizzato (International normalized ratio, INR). Si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR.

Interazioni farmacodinamiche

Esiste un maggior rischio di malattia sistemica fatale da vaccinazione in seguito alla somministrazione del vaccino contro la febbre gialla. I vaccini vivi sono controindicati nei pazienti immunosoppressi (vedere paragrafo 4.3).

L'uso precedente o concomitante di altri medicinali con azione mielosoppressiva simile all'etoposide può causare effetti aggiuntivi o sinergici (vedere paragrafo 4.4). È stata segnalata resistenza crociata tra antracicline ed etoposide negli studi pre-clinici.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive adeguate per evitare di iniziare una gravidanza durante la terapia a base di etoposide. L'etoposide è risultato teratogeno su topi e ratti (vedere paragrafo 5.3). Dato il potenziale mutageno dell'etoposide, durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine dello stesso, i pazienti di entrambi i sessi devono adottare un metodo di contraccezione efficace (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda una consulenza genetica per i pazienti che, al termine del trattamento, desiderano avere dei figli.

Gravidanza

I dati sull'uso di etoposide nelle donne in gravidanza non sono disponibili o sono molto limitati. Gli studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In generale, l'etoposide può provocare danni al feto se viene somministrato a donne in gravidanza. ETOPOSIDE TEVA non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con l'etoposide. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare il concepimento di un figlio. Le donne in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 6 mesi successivi alla fine dello stesso. In caso di utilizzo di questo medicinale durante la gravidanza o di concepimento di un figlio durante il trattamento con questo medicinale, la paziente deve essere informata del potenziale pericolo per il feto.

Allattamento

L'etoposide viene escreto nel latte materno. I neonati allattati da donne che hanno assunto ETOPOSIDE TEVA corrono il rischio di sviluppare reazioni avverse gravi.

Occorre quindi decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di ETOPOSIDE TEVA tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento per il bambino e i vantaggi della terapia per la madre (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Poiché l'etoposide può ridurre la fertilità maschile, può essere consigliabile la conservazione dello sperma a scopo di paternità futura.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di etoposide sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'etoposide può causare reazioni avverse che influenzano la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari, come affaticamento, sonnolenza, nausea, vomito, cecità corticale e reazioni da ipersensibilità con ipotensione. Se i pazienti dovessero manifestare queste reazioni avverse, devono evitare di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La soppressione del midollo osseo dose-limitante rappresenta la tossicità più significativa associata alla terapia a base di ETOPOSIDE TEVA. Negli studi clinici nei quali etoposide è stato somministrato come agente singolo a una dose totale di ≥ 450 mg/m², le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi gravità sono state leucopenia (91%), neutropenia (88%), anemia (72%) trombocitopenia (23%), astenia (39%), nausea e/o vomito (37%), alopecia (33%) e brividi e/o febbre (24%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate dall'esperienza post-marketing e dagli studi clinici condotti su etoposide. Queste reazioni avverse vengono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, che viene definita dalle seguenti categorie: *molto comune* ($\geq 1/10$), *comune* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *non comune* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *raro* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *non nota* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa (termini MedDRA)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	comune	infezione
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	comune	leucemia acuta
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	molto comune	anemia, leucopenia, mielosoppressione*, neutropenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	comune	reazioni anafilattiche**
	non nota	angioedema, broncospasmo
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	non nota	sindrome da lisi tumorale
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comune	capogiro
	non comune	neuropatia periferica
	raro	cecità corticale transitoria, neurotossicità (<i>ad es.</i> sonnolenza e affaticamento), neurite ottica, crisi convulsiva***
<i>Patologie cardiache</i>	comune	aritmia, infarto miocardico
<i>Patologie vascolari</i>	comune	ipertensione, ipotensione sistolica

		transitoria in seguito a somministrazione endovenosa rapida
	non comune	emorragia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	raro	polmonite interstiziale, fibrosi polmonare
	non nota	broncospasmo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	molto comune	dolore addominale, anoressia, stipsi, nausea e vomito
	comune	diarrea, mucosite (inclusa stomatite ed esofagite)
	raro	disgeusia, disfagia
<i>Patologie epatobiliari</i>	molto comune	alanina amminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina aumentata, aspartato amminotransferasi aumentata, bilirubina aumentata, epatotossicità
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	molto comune	alopecia, disturbo della pigmentazione
	comune	prurito, eruzione cutanea, orticaria
	raro	dermatite da recall di radiazioni, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, sindrome mano piede
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	non nota	infertilità
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	molto comune	astenia, malessere
	comune	stravaso****, flebite
	raro	piressia
<p>*Sono stati riportati casi di mielosoppressione con esito fatale. **Le reazioni anafilattiche possono essere fatali. ***La crisi convulsiva è occasionalmente associata a reazioni allergiche. ****Le complicanze post-marketing riportate per lo stravaso comprendevano tossicità del tessuto molle locale, gonfiore, dolore, cellulite e necrosi, tra cui necrosi cutanea.</p>		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nei paragrafi successivi, l'incidenza degli eventi avversi, indicata come percentuale media, è derivata dagli studi nei quali etoposide è stato utilizzato come agente singolo.

Tossicità ematologica

Sono stati riportati casi di mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4) con esito fatale dopo la somministrazione di etoposide. Nella maggior parte dei casi, la mielosoppressione è limitante la dose. Il recupero del midollo osseo è solitamente completo entro il giorno 20 e non è stata segnalata alcuna tossicità cumulativa. I nadir dei granulociti e delle piastrine tendono a manifestarsi 10-14 giorni dopo la somministrazione di etoposide, a seconda della via di somministrazione e dello schema di trattamento. I nadir tendono a verificarsi prima con la somministrazione endovenosa rispetto alla somministrazione orale. Leucopenia e leucopenia severa (meno di 1.000 cellule/mm³) sono state osservate nel 91% e nel 17%, rispettivamente, dei pazienti trattati con etoposide. Trombocitopenia e trombocitopenia severa (meno di 50.000 piastrine/mm³) sono state osservate nel 23% e nel 9%, rispettivamente, dei pazienti trattati con etoposide. Casi di febbre e infezioni sono stati molto comuni nei pazienti con neutropenia trattati con etoposide. Sono stati riferiti dei sanguinamenti.

Tossicità gastrointestinale

Nausea e vomito sono le principali tossicità a livello gastrointestinale di etoposide. Generalmente, possono essere controllati con la terapia antiemetica.

Alopecia

Alopecia reversibile, a volte progredita in calvizie completa, è stata osservata fino al 44% nei pazienti trattati con etoposide.

Ipotensione

Nei pazienti trattati con etoposide, è stata riportata ipotensione transitoria dovuta a somministrazione endovenosa rapida, ma non è stata associata a tossicità cardiaca o a variazioni elettrocardiografiche. L'ipotensione solitamente risponde alla cessazione dell'infusione di etoposide e/o altre terapie di supporto, come appropriato. Quando si riprende l'infusione, occorre adottare una velocità inferiore di somministrazione. Non è stata osservata ipotensione ritardata.

Ipertensione

Negli studi clinici con etoposide, sono stati riportati episodi di ipertensione. In caso di ipertensione clinicamente significativa nei pazienti trattati con etoposide, occorre iniziare una terapia di supporto adeguata.

Ipersensibilità

Durante o immediatamente dopo la somministrazione endovenosa di etoposide, sono state riportate reazioni anafilattiche. Il ruolo della concentrazione o della velocità di infusione sullo sviluppo delle reazioni anafilattiche non è chiaro. La pressione arteriosa solitamente si normalizza entro alcune ore dalla cessazione dell'infusione. Le reazioni anafilattiche possono verificarsi con la dose iniziale di etoposide.

Reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4), come brividi, tachicardia, broncospasmo, dispnea, diaforesi, ipertensione, prurito, ipertensione o ipotensione, sincope, nausea e vomito, sono state riportate nel 3% (7 di 245 pazienti trattati con etoposide in 7 studi clinici) dei pazienti trattati con etoposide. L'arrossamento del viso è stato riportato nel 2% dei pazienti e l'eruzione cutanea nel 3%. Queste reazioni hanno risposto solitamente in modo rapido alla cessazione dell'infusione e alla somministrazione di agenti pressori, corticosteroidi, antistaminici o espansori del volume plasmatico, come appropriato.

Con etoposide sono state riportate anche reazioni acute fatali associate a broncospasmo. Inoltre, sono stati riportati casi di apnea con ripresa spontanea della respirazione alla cessazione dell'infusione.

Complicanze metaboliche

La sindrome da lisi tumorale (a volte fatale) è stata riportata in seguito all'uso di etoposide in associazione con altri medicinali chemioterapici (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Si prevede che il profilo di sicurezza tra i pazienti pediatrici e gli adulti sia simile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Dosi totali di 2,4 g/m² - 3,5 g/m² somministrate per via endovenosa nell'arco di tre giorni hanno causato mielotossicità e mucosite grave. Acidosi metabolica e grave tossicità epatica sono state riferite a seguito della somministrazione di dosi di etoposide più elevate rispetto a quelle raccomandate. Si prevedono tossicità simili con la formulazione orale. Non è disponibile un antidoto specifico. Pertanto, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto, e i pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio. L'etoposide e i suoi metaboliti non sono dializzabili.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: citostatici, alcaloidi vegetali e altri prodotti naturali, derivati della podofillotossina, codice ATC: L01CB01

Meccanismo d'azione

L'effetto principale dell'etoposide sembra manifestarsi durante la fase S tardiva e la fase G2 iniziale del ciclo cellulare nelle cellule di mammifero. Si osservano due effetti dose dipendenti: a concentrazioni elevate (pari o superiori a 10 mcg/ml) si nota una lisi delle cellule che iniziano la mitosi; a basse concentrazioni (0,3-10 mcg/ml) è inibita la profase cellulare. L'assemblaggio dei microtubuli non viene influenzato. L'effetto macromolecolare predominante dell'etoposide sembra essere la rottura del doppio filamento a causa dell'interazione con la DNA topoisomerasi di tipo II o della formazione di radicali liberi. L'etoposide ha dimostrato di provocare un arresto a livello della metafase nei fibroblasti dei pulcini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di un'infusione endovenosa o di capsule orali, i valori C_{max} e AUC presentano una marcata variabilità fra soggetti e nell'ambito del medesimo soggetto.

Distribuzione

I volumi medi di distribuzione allo stato stazionario sono compresi tra 18 e 29 litri. L'etoposide dimostra una penetrazione ridotta nel liquido cerebrospinale (CSF). *In vitro*, l'etoposide ha un legame elevato (97%) con le proteine plasmatiche umane.

Il tasso di legame dell'etoposide è direttamente correlato con l'albumina serica nei pazienti oncologici e nei volontari sani (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti oncologici, la frazione libera di etoposide è correlata significativamente alla bilirubina.

Biotrasformazione

Il metabolita idrossiacido [4' dimetil-acido epipodofillico-9-(4,6-0-etilidene-beta-D-glucopiranoside)], formato dall'apertura dell'anello del lattone, è stato rilevato nelle urine di pazienti adulti e bambini. Inoltre, è presente anche nel plasma umano, presumibilmente come isomero trans. I coniugati solfati e/o glucuronidi dell'etoposide sono anch'essi escreti nelle urine umane. Inoltre, l'O-demetilazione dell'anello dimetossifenolo si verifica attraverso il percorso dell'isoenzima CYP450 3A4 per produrre il catecolo corrispondente.

Eliminazione

Somministrato per via endovenosa, l'eliminazione dell'etoposide è un processo bifasico con un'emivita di distribuzione di circa 1,5 ore e un'emivita di eliminazione terminale compresa tra 4 e 11 ore. I valori di clearance corporea totale sono compresi tra 33 e 48 ml/min o 16 - 36 ml/min/m² e, così come l'emivita di eliminazione terminale, sono indipendenti dalla dose su un range di 100 - 600 mg/m². Dopo la somministrazione endovenosa di 14C di etoposide (100 - 124 mg/m²), il recupero medio della radioattività nelle urine era pari al 56% (il 45% della dose veniva escretata come etoposide) e il recupero fecale della radioattività era pari al 44% della dose somministrata dopo 120 ore.

Linearità/Non linearità

I valori di clearance corporea totale e l'emivita di eliminazione terminale sono indipendenti dalla dose in un range di dosi compreso tra 100 e 600 mg/m². Nello stesso range di dosi, le aree al di sotto delle curve di concentrazione plasmatica - tempo (AUC) e i valori di concentrazione plasmatica massima (C_{max}) aumentano linearmente con l'aumentare della dose.

Danno renale

I pazienti con funzionalità renale compromessa che assumono etoposide hanno dimostrato una riduzione della clearance corporea totale, un aumento di AUC e un aumento del volume di distribuzione allo stato

stazionario (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti oncologici adulti con disfunzione epatica, la clearance corporea totale di etoposide non è ridotta.

Popolazione anziana

Sebbene siano state osservate differenze lievi nei parametri di farmacocinetica tra i pazienti ≤ 65 anni e > 65 anni di età, queste non vengono considerate clinicamente significative.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, circa il 55% della dose viene escreta nelle urine come etoposide nell'arco di 24 ore. La clearance renale media di etoposide è di 7 - 10 ml/min/m² o circa il 35% della clearance corporea totale in un range di dosi compreso tra 80 e 600 mg/m². Pertanto, l'etoposide viene eliminato sia per via renale che non renale, ossia metabolismo ed escrezione biliare. L'effetto di patologia renale sulla clearance nel plasma di etoposide non è noto nei bambini. Nei bambini, livelli elevati di alanina aminotransferasi (ALT) sono associati a una ridotta clearance totale del medicinale. Nei bambini, un precedente trattamento con cisplatino può causare una riduzione della clearance totale di etoposide.

Nei bambini, è stata evidenziata una relazione inversa fra i livelli di albumina del plasma e la clearance renale di etoposide.

Genere

Sebbene siano state osservate differenze lievi nei parametri di farmacocinetica tra i generi, queste non vengono considerate clinicamente significative.

Interazioni con altri medicinali

In uno studio sugli effetti di altri agenti terapeutici sul legame *in vitro* di ¹⁴C etoposide con le proteine umane nel siero, solo il fenilbutazone, il salicilato di sodio e l'acido acetilsalicilico hanno spiazzato l'etoposide legato alle proteine in concentrazioni solitamente raggiunte *in vivo* (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Anemia, leucopenia e trombocitopenia sono state osservate nei topi e nei ratti, mentre i cani hanno subito un deterioramento reversibile della funzionalità epatica e renale. La dose multipla (basata su dosi da mg/m²) per questi risultati a livello senza effetto nocivo osservato negli studi pre-clinici era pari o superiore di circa 0,05 volte rispetto alla dose clinica più alta. Storicamente, le specie pre-cliniche sono più sensibili agli agenti citotossici rispetto agli esseri umani. L'atrofia testicolare, l'arresto della spermatogenesi e il ritardo di crescita sono stati riscontrati su topi e ratti.

Mutagenicità

L'etoposide ha un effetto mutageno sulle cellule dell'uomo..

Tossicità riproduttiva

Negli studi condotti sugli animali, etoposide era associato a embriotossicità e teratogenicità correlate alla dose.

Potenziale carcinogeno

Per il suo meccanismo d'azione, etoposide deve essere considerato potenzialmente carcinogeno negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Acido citrico anidro
- Polisorbato 80
- Etanolo
- Macrogol 300

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Durata del prodotto in confezione di vendita integra: 3 anni

Durata dopo diluizione: 8 ore

È stato dimostrato che l'infusione è stabile da un punto di vista chimico e fisico fino a 120 ore a 25°C. Tuttavia, tenendo conto delle valutazioni microbiologiche, si consiglia di preparare la soluzione nella farmacia ospedaliera e di usarla entro le 8 ore successive.

Dosi multiple

L'etoposide concentrato per infusione rimane stabile fino a 72 ore (3 giorni) a 25°C dopo la perforazione del tappo di gomma. Pertanto può essere utilizzato per dosi multiple.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Precauzioni particolari per la conservazione del medicinale in confezione integra:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Precauzioni particolari per la conservazione del medicinale dopo diluizione:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Precauzioni particolari per la conservazione dopo la prima apertura:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione e prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro, incolore, trasparente, chiuso con un tappo siliconato grigio in clorobutile (20 mm, rivestito in teflon nero) trattenuto da un cappuccio in alluminio ondulato con dischetto di plastica a sommità rovesciabile.

Flaconcini contenenti 20 mg/ml di etoposide come segue:

100 mg di etoposide/5 ml,

200 mg di etoposide/10 ml,

400 mg di etoposide/20 ml,

500 mg di etoposide/25 ml,

1000 mg di etoposide/50 ml

Confezioni:

Tutte le presentazioni sono in confezione monoflaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Seguire le procedure vigenti per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali oncologici. Prestare attenzione quando si maneggiano prodotti citostatici. Adottare sempre le misure necessarie per evitare l'esposizione. Come per altri composti potenzialmente tossici, occorre prestare attenzione quando si manipolano e si preparano le soluzioni di ETOPOSIDE TEVA. Possono verificarsi reazioni cutanee associate all'esposizione accidentale a ETOPOSIDE TEVA. Si raccomanda l'uso di guanti. In caso di contatto tra etoposide e la pelle o le mucose, lavare immediatamente la pelle con acqua e sapone e sciacquare le mucose con acqua.

Si raccomanda di utilizzare cappe a flusso laminare verticale in tutti i passaggi della preparazione. Le soluzioni di ETOPOSIDE TEVA devono essere preparate in condizioni asettiche.

Preparazione di soluzione per infusione

La dose richiesta del concentrato di etoposide deve essere diluita con una soluzione iniettabile di destrosio al 5% o una soluzione salina iniettabile allo 0,9% per dare una concentrazione finale di 0,2 mg/ml di etoposide.

Non utilizzare soluzioni che presentino segni di precipitazione.

Non inserire in autoclave.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

TEVA PHARMA B.V. – Swensweg 5, 2031 GA Haarlem (Paesi Bassi)

8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ETOPOSIDE TEVA – “20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino da 5 ml

A.I.C. n. 034410011

ETOPOSIDE TEVA – “20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino da 10 ml

A.I.C. n. 034410023

ETOPOSIDE TEVA - “20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino da 50 ml

A.I.C. n. 034410050

ETOPOSIDE TEVA - “20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino da 20 ml

A.I.C. n. 034410035

ETOPOSIDE TEVA - “20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino da 25 ml

A.I.C. n. 034410047

9. Data della prima Autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 20.09.2000

Data del rinnovo più recente: 13.05.2010

10. Data di revisione del testo