

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VEPESID 50 mg capsule molli
VEPESID 100 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula molle di VEPESID 50 mg contiene 50 mg di etoposide.
Una capsula molle di VEPESID 100 mg contiene 100 mg di etoposide.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli di gelatina per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VEPESID è indicato per il trattamento di:

- Carcinoma del polmone a piccole cellule;
- Morbo di Hodgkin;
- Linfomi maligni (non Hodgkin);
- Leucemia acuta non linfocitica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere praticato sotto controllo di un medico specialista.

La dose raccomandata di VEPESID, somministrato per via orale, è di 100-200 mg/m²/die dal 1° al 5° giorno, o di 200 mg/m²/die il 1°, 3° e 5° giorno, con un intervallo di 3-4 settimane tra un ciclo terapeutico e l'altro e in associazione ad altri farmaci approvati per la patologia trattata.

Tali dosi si basano sulle dosi raccomandate di VEPESID somministrato per via endovenosa, tenendo in considerazione che la biodisponibilità di VEPESID capsule dipende dalla dose somministrata. Una dose di 100 mg, somministrata per via orale, è paragonabile ad una dose di 75 mg somministrata per via endovenosa; una dose di 400 mg somministrata per via orale è paragonabile ad una dose di 200 mg somministrata per via endovenosa.

Inoltre, al momento di prescrivere il farmaco, bisogna tenere in considerazione il fatto che la biodisponibilità di VEPESID, somministrato per via orale, varia da paziente a paziente; per tale motivo, possono essere necessari aggiustamenti di dosaggio per ottenere l'efficacia terapeutica desiderata.

Il dosaggio dovrebbe essere modificato tenendo conto degli effetti mielosoppressivi degli altri farmaci impiegati in associazione con VEPESID e degli effetti di precedenti trattamenti chemioterapici o radioterapici che possano aver compromesso la funzionalità del midollo osseo.

I pazienti non devono iniziare un nuovo ciclo di trattamento con VEPESID se la conta neutrofila è inferiore a 1.500 cellule/mm³ o se

la conta piastrinica è inferiore a 100.000 cellule/mm³, a meno che non siano causate da patologia maligna.

Dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate se la conta neutrofila 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 sviluppano altre tossicità di grado 3 o 4 o se la clearance renale è inferiore a 50 ml/min.

Uno schema posologico alternativo è 50 mg/m²/die per 2-3 settimane, con cicli ripetuti dopo un periodo di riposo di 1 settimana o dopo recupero della mielosoppressione.

Dosi superiori a 200 mg/die devono essere suddivise in 2 somministrazioni (BID).

Le capsule devono essere assunte a stomaco vuoto.

Insufficienza renale

In pazienti con funzione renale compromessa, si dovrà considerare una eventuale modifica iniziale del dosaggio basata sui valori della clearance della creatinina:

<u>Clarence della creatinina</u>	<u>Dosaggio dell'etoposide</u>
> 50 ml/min	100% della dose
15-50 ml/min	75% della dose

Le dosi successive si baseranno sulla tolleranza del paziente e sui risultati clinici. Non sono disponibili dati per pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min, quindi per questi pazienti si dovrà considerare una ulteriore riduzione del dosaggio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravi alterazioni epatiche.

La contemporanea somministrazione del vaccino contro la febbre gialla o di altri vaccini vivi è controindicata in pazienti immunosoppressi (vedere i paragrafi 4.4 "Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego" e 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

VEPESID deve essere somministrato sotto controllo di un medico specialista con esperienza nell'uso di farmaci chemioterapici.

Può verificarsi mielosoppressione grave con conseguenti infezioni o sanguinamenti.

A seguito di somministrazione di etoposide è stata riportata mielosoppressione fatale.

Sia durante che dopo terapia con VEPESID i pazienti devono essere attentamente e frequentemente controllati per la possibilità di insorgenza di mielosoppressione.

La soppressione midollare è il fattore tossicologico più significativo associato a VEPESID e che ne limita la dose impiegata. Per questo motivo all'inizio della terapia e prima di ogni successiva dose di

VEPESID dovranno essere eseguiti i seguenti controlli: conta delle piastrine, emoglobina, conta leucocitaria con formula.

Se prima di iniziare il trattamento con etoposide è stata somministrata radioterapia o chemioterapia, un adeguato intervallo dovrebbe consentire un recupero della funzionalità midollare.

VEPESID non deve essere somministrato a pazienti con una conta neutrofila inferiore a 1.500 cellule/mm³ o con una conta piastrinica inferiore a 100.000 cellule/mm³, a meno che non siano causate da patologia maligna.

Dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate se la conta neutrofila 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 sviluppano altre tossicità di grado 3 o 4 o se la clearance renale è inferiore a 50 ml/min.

Il dosaggio dovrebbe essere modificato tenendo conto degli effetti mielosoppressivi degli altri farmaci impiegati in combinazione o degli effetti di precedenti trattamenti radioterapici o chemioterapici che possano aver compromesso la funzionalità del midollo osseo.

In pazienti trattati con regimi chemioterapici contenenti etoposide sono stati descritti casi di leucemia acuta, con o senza sindrome mielodisplastica.

Non sono noti né il rischio cumulativo né i fattori predisponenti allo sviluppo di leucemie secondarie. Sono stati suggeriti, ma non chiaramente definiti, i ruoli di entrambi gli schemi di somministrazione e delle dosi cumulative. È stata riscontrata un'anomalia cromosomica 11q23 in alcuni casi di leucemia secondaria in pazienti che hanno ricevuto epipodofillotossine. Quest'anormalità è stata anche osservata in pazienti che hanno sviluppato leucemia secondaria dopo essere stati trattati con regimi chemioterapici non contenenti epipodofillotossine e in pazienti in cui la leucemia è comparsa *de novo*. Un'altra caratteristica che è stata associata a leucemia secondaria in pazienti che hanno ricevuto epipodofillotossine sembra essere un breve periodo di latenza, con un tempo medio per lo sviluppo della leucemia di circa 32 mesi.

Il medico deve tener presente la possibilità che con VEPESID si manifestino reazioni anafilattiche, caratterizzate da brividi, febbre, tachicardia, broncospasmo, dispnea ed ipotensione, che possono essere fatali.

La somministrazione di VEPESID deve essere interrotta immediatamente e deve essere seguita da trattamento sintomatico, che comprende la somministrazione di agenti vasopressori, corticosteroidi, antistaminici e liquidi, secondo il giudizio del medico.

Precauzioni d'impiego

In tutti i casi in cui è opportuno l'impiego di VEPESID quale agente chemioterapico, il medico deve valutare il beneficio dell'impiego

del farmaco rispetto all'eventuale rischio di reazioni avverse. La maggior parte delle reazioni avverse è reversibile se evidenziate prontamente. In caso di gravi reazioni avverse, la dose somministrata deve essere ridotta fino a considerare, se necessario, l'interruzione della terapia, e devono essere prese opportune misure correttive, secondo il giudizio del medico. La ripresa della terapia con VEPESID deve essere attentamente valutata, considerando il beneficio del trattamento e il rischio di nuovi episodi di tossicità.

Il rischio di tossicità associata a etoposide può aumentare nei pazienti con bassi livelli di albumina sierica.

A causa del rischio di accumulo occorre monitorare regolarmente la funzionalità epatica e renale in caso di pazienti in cui queste funzionalità risultano compromesse.

Le infezioni batteriche devono essere tenute sotto controllo prima del trattamento con VEPESID.

L'uso concomitante di Vepesid con un vaccino contenente il virus vivo può potenziare la replicazione del virus del vaccino e/o può aumentare la reazione avversa al virus contenuto nel vaccino in quanto il normale meccanismo di difesa può essere soppresso da Vepesid. La vaccinazione con un vaccino vivo in un paziente che sta assumendo VEPESID può risultare in una infezione grave. La risposta anticorpale del paziente al vaccino può essere diminuita. L'uso dei vaccini vivi è controindicato (vedere il paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Dato il potenziale mutagenico dell'etoposide, pazienti di entrambi i sessi sono tenuti ad usare un'efficace misura contraccettiva durante il trattamento e per almeno 6 mesi dalla fine del trattamento.

Si raccomanda una consulenza genetica se il paziente desidera avere figli dopo la fine del trattamento. Dato che l'etoposide può ridurre la fertilità maschile, può essere presa in considerazione la conservazione del liquido seminale per una futura paternità (vedere il paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento).

Uso pediatrico: l'efficacia e la sicurezza di VEPESID nei pazienti in età pediatrica non sono state studiate sistematicamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'impiego di VEPESID è generalmente attuato secondo schemi di polichemioterapia. In tali casi occorre valutare il potenziale sinergismo tossico dei farmaci specie a livello midollare.

La contemporanea somministrazione di etoposide orale e ciclosporina ad alte dosi, che producono concentrazioni superiori a 2000 ng/ml, ha portato ad un incremento dell'80% dell'AUC dell'etoposide e ad una diminuzione del 38% della clearance totale corporea in confronto alla somministrazione del solo etoposide.

La somministrazione contemporanea di cisplatino si associa ad una riduzione della clearance totale corporea di etoposide.

La somministrazione contemporanea di etoposide con fenitoina si associa ad un incremento della clearance di etoposide e ad una

riduzione dell'efficacia; anche altre terapie antiepilettiche possono essere associate ad un incremento della clearance di etoposide e ad una riduzione dell'efficacia.

La somministrazione contemporanea di etoposide con farmaci antiepilettici può portare ad una diminuzione del controllo delle convulsioni a causa delle interazioni farmacocinetiche tra i farmaci.

La somministrazione contemporanea di warfarin può portare ad un aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Si raccomanda uno stretto monitoraggio dell'INR.

È stato riscontrato un aumento del rischio di malattia sistemica fatale da vaccinazione con l'uso concomitante dei vaccini. I vaccini vivi sono controindicati in pazienti immunosoppressi (vedere il paragrafo 4.3 Controindicazioni).

L'uso precedente o contemporaneo di altri farmaci con azione mielosoppressiva simile a quella dell'etoposide potrebbe implicare effetti additivi o sinergici (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego).

In vitro il legame alle proteine plasmatiche è pari al 97%. Fenilbutazone, sodio salicilato ed aspirina possono spostare l'etoposide dal legame alle proteine (vedere il paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

In sperimentazioni precliniche è stata riportata una cross-resistenza tra antracicline ed etoposide.

4.6 Gravidanza e allattamento

Se somministrato a donne in stato di gravidanza VEPESID può causare danno al feto.

VEPESID si è dimostrato teratogeno in topi e ratti. Non sono disponibili studi specifici e controllati su donne in gravidanza. Qualora il farmaco debba essere utilizzato in gravidanza o questo evento si verifichi durante la sua somministrazione, la paziente deve essere avvertita del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile dovrebbero essere avvertite di evitare la gravidanza.

Dato il potenziale mutagenico dell'etoposide, pazienti di entrambi i sessi sono tenuti ad usare un'efficace misura contraccettiva durante il trattamento e per almeno 6 mesi dalla fine del trattamento.

Si raccomanda una consulenza genetica se il paziente desidera avere figli dopo la fine del trattamento. Dato che l'etoposide può ridurre la fertilità maschile, può essere presa in considerazione la conservazione del liquido seminale per una futura paternità.

Non ci sono dati a riprova che VEPESID passi nel latte materno. Dato che molti farmaci sono escreti nel latte materno e data la possibilità di gravi reazioni avverse per il lattante causabili da VEPESID, deve essere considerata l'opportunità, da parte del medico, di fare interrompere l'allattamento o la somministrazione del farmaco, valutando il beneficio del farmaco per la madre in confronto al potenziale rischio di tossicità per il bambino.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti di VEPESID sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se il paziente avverte effetti indesiderati come affaticamento e sonnolenza deve evitare di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti Indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse riportate secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono classificate: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Sommaro delle reazioni avverse		
Tumori benigni e maligni (cisti e polipi compresi)	Comune	Leucemia acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Mielosoppressione*, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia
Patologie cardiache	Comune	Infarto miocardico, aritmia
Disturbi del sistema immunitario	Comune (formulazione iniettabile)	Reazioni anafilattiche**
	Raro (formulazione orale)	Reazioni anafilattiche
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	<u>Non noto</u>	Sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro
	Non comune	Neuropatia periferica
	Raro	Crisi convulsiva***, neurite ottica, cecità corticale transitoria, neurotossicità (per es. sonnolenza, affaticamento)
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione sistolica transitoria in seguito a somministrazione endovenosa rapida, ipertensione
Patologie respiratorie,	Raro	Fibrosi del polmone, infezione polmonare

toraciche e mediastiniche		interstiziale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, costipazione, nausea e vomito, anoressia
	Comune	Mucosite (inclusa stomatite ed esofagite), diarrea
	Raro	Disfagia, disgeusia
Patologie epatobiliari	Molto comune	Epatotossicità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia, pigmentazione
	Comune	Eruzione cutanea, orticaria, prurito
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, dermatite da rievocazione di irradiazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, malessere
	Comune	Stravaso****, flebite
<p>* É stata riportata mielosoppressione con esito fatale. ** Le reazioni anafilattiche possono essere fatali. *** La crisi convulsiva è occasionalmente associata a reazioni allergiche. ****Complicazioni riportate durante l'esperienza postmarketing a seguito di stravaso hanno incluso tossicità dei tessuti molli, gonfiore, dolore, cellulite e necrosi inclusa necrosi della pelle</p>		

Nella sezione che segue, l'incidenza degli eventi avversi, indicata in percentuale media, deriva da studi nei quali è stato utilizzato VEPESID quale unico agente terapeutico.

Tossicità ematologica: a seguito di somministrazione di etoposide è stata riportata mielosoppressione con esito fatale (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). La mielosoppressione è nella maggior parte dei casi dose-limitante.

Il recupero della funzionalità midollare di solito si completa entro il ventesimo giorno, e non sono state evidenziate tossicità cumulative.

Il nadir dei granulociti e delle piastrine tende a manifestarsi circa 10-14 giorni dopo la somministrazione di etoposide in dipendenza

della via di somministrazione e dello schema di trattamento. Il nadir tende a verificarsi prima con la somministrazione endovenosa rispetto a quella orale.

Leucopenia e leucopenia grave (quest'ultima caratterizzata da leucociti $<1.000/\text{mm}^3$) sono state osservate rispettivamente nel 60%-91% e nel 7%-17% dei pazienti trattati con etoposide. Trombocitopenia e trombocitopenia grave (quest'ultima caratterizzata da piastrine $<50.000/\text{mm}^3$) sono state osservate rispettivamente nel 28%-41% e nel 4%-20% dei pazienti trattati con etoposide.

Casi di febbre ed infezioni sono stati riportati molto frequentemente in pazienti con neutropenia trattati con etoposide. In pazienti trattati con VEPESID, in associazione con altri agenti antineoplastici, si è manifestata leucemia acuta preceduta o meno da una fase pre-leucemica (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Tossicità gastrointestinale: nausea e vomito, i principali effetti tossici di natura gastrointestinale, sono stati osservati nel 31%-43% dei pazienti trattati con VEPESID per via endovenosa. Nausea e vomito generalmente possono essere controllati con la somministrazione di farmaci antiemetici. Anoressia e stomatite sono state osservate rispettivamente nel 10%-13% e nel 1%-6% dei pazienti trattati con VEPESID per via endovenosa.

Sono state anche descritte mucositi/esofagiti da lievi a gravi. Nell'1%-13% di questi pazienti è stata osservata diarrea.

Alopecia: alopecia reversibile, talvolta fino alla calvizie, è stata osservata fino al 66% dei pazienti trattati.

Alterazione dei valori pressori del sangue

Iperensione: in studi clinici di pazienti trattati con VEPESID, sono stati riportati episodi di ipertensione. Se nei pazienti trattati con VEPESID si manifesta un'ipertensione clinicamente significativa, deve essere iniziata un'appropriata terapia di supporto.

Reazioni allergiche: nello 0,7%-2% dei pazienti, durante o immediatamente dopo la somministrazione di VEPESID per via endovenosa, sono state osservate reazioni anafilattiche caratterizzate da: brividi, febbre, tachicardia, broncospasmo, dispnea e/o ipotensione.

Tali reazioni sono avvenute in percentuale più elevata nei bambini trattati con VEPESID per via endovenosa. Non è chiaro il ruolo che la concentrazione o la velocità di infusione gioca nello sviluppo di reazioni anafilattiche.

Queste reazioni generalmente regrediscono prontamente con l'interruzione della somministrazione di etoposide e con l'assunzione di agenti vasopressori, corticosteroidi, antistaminici o con liquidi.

Generalmente i valori pressori tornano nella norma entro poche ore dall'interruzione della somministrazione. Reazioni anafilattiche possono verificarsi con la prima dose di VEPESID.

Sono state riportate reazioni acute fatali associate a broncospasmo e casi di ipertensione e/o vampate e/o crisi convulsive.

Sono state riportate crisi di apnea con ripresa spontanea della respirazione.

Nei pazienti trattati con VEPESID capsule reazioni anafilattiche sono state riportate molto raramente.

Complicazioni metaboliche: è stata riportata sindrome da lisi tumorale (in alcuni casi fatale) in seguito all'uso di VEPESID in associazione ad altri agenti chemioterapici.

Patologie cardiache: sono stati riportati infarto miocardico ed aritmia.

Neuropatia: nello 0,7% dei pazienti è stata riportata neuropatia periferica.

Altre tossicità: sono stati osservati i seguenti eventi avversi: infezione polmonare interstiziale/fibrosi del polmone, crisi convulsive (occasionalmente associate a reazioni allergiche), tossicità neurologica centrale (sonnolenza ed affaticamento), tossicità epatica, sensazione gustativa residua, febbre, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica (è stato riportato un caso fatale), eruzione cutanea, pigmentazione cutanea, prurito, orticaria, dermatite da rievocazione di irradiazione, dolore addominale, costipazione, disfagia, astenia, malessere, cecità corticale temporanea e neurite ottica.

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/it/responsabili.

4.9 **Sovradosaggio**

Dosi complessive comprese tra 2,4 g/m² e 3,5 g/m² di VEPESID, somministrato per via endovenosa per un periodo di 3 giorni, hanno causato mucositi gravi e mielotossicità.

Sono stati riportati casi di acidosi metabolica e di grave tossicità epatica in pazienti ai quali sono state somministrate dosi di VEPESID, per via endovenosa, superiori a quelle raccomandate.

Non è disponibile uno specifico antidoto. Il trattamento deve essere pertanto sintomatico e di supporto, e i pazienti devono essere strettamente monitorati.

5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici ed immunomodulatori; codice ATC: L01CB01.

Dati sperimentali indicano che l'etoposide arresta il ciclo delle

cellule in fase G₂. Etoposide differisce dagli altri composti della podofillotossina in quanto non provoca accumulo in metafase, ma previene l'entrata delle cellule in profase oppure distrugge le cellule che si preparano alla mitosi.

L'etoposide inibisce, in vitro, l'incorporazione della tiamina nel DNA.

Il suo meccanismo d'azione principale sembra essere legato all'induzione di rotture del doppio filamento di DNA grazie all'interazione con l'enzima topoisomerasi II o per la formazione di radicali liberi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione endovenosa o orale di etoposide i valori di C_{max} e AUC hanno mostrato una marcata variabilità intra- ed interindividuale. Questo comporta una variabilità nella valutazione della biodisponibilità assoluta di etoposide capsule.

I valori di C_{max} e di AUC di etoposide somministrato per via orale a dosi fino a 250 mg rientrano nel medesimo intervallo dei valori di C_{max} e di AUC di una dose somministrata per via endovenosa pari a metà della dose orale.

Globalmente il valore medio di biodisponibilità di etoposide somministrato per via orale è pari a circa il 50% (range 25%-76%).

Un recente studio ha dimostrato che la biodisponibilità media di una dose orale da 100 mg di etoposide è pari al 76% ± 22% e quella di una dose orale da 400 mg è pari al 48% ± 18%.

Distribuzione

Quando somministrato endovena la farmacocinetica di etoposide può essere descritta come un processo bifasico con una emivita media di distribuzione di circa 1,5 ore ed emivita media di eliminazione compresa nell'intervallo 4-11 ore. I valori di clearance totale corporea variano da 33 a 48 ml/min o da 16 a 36 ml/min/m² e, come l'emivita di eliminazione, sono indipendenti dalla dose in un range di 100-600 mg/m². Nello stesso intervallo di dose i valori di AUC e di C_{max} della concentrazione plasmatica di farmaco aumentano proporzionalmente alla dose.

Somministrato alla dose giornaliera di 100 mg/m² per 4-6 giorni, etoposide non si accumula nel plasma.

I volumi medi di distribuzione allo "steady state" sono compresi tra 18-29 litri o 7-17 l/m². Etoposide attraversa in misura ridotta la barriera ematoencefalica.

Sebbene sia rintracciabile nel liquido cefalorachidiano e nei tumori intracerebrali, le concentrazioni sono inferiori rispetto a quelle rintracciabili nei tumori extracerebrali e nel plasma. Le concentrazioni di etoposide sono più elevate nel polmone sano che nel polmone metastatizzato e sono simili nei tumori primari e nei tessuti sani del miometrio. In vitro un'alta percentuale di etoposide (97%) si lega alle proteine plasmatiche umane. Nei bambini è stata trovata una relazione inversa tra i livelli plasmatici di albumina e la clearance renale di etoposide.

In uno studio sugli effetti di altri agenti terapeutici sul legame in vitro del ^{14}C -etoposide alle proteine sieriche nell'uomo, solo fenilbutazone, sodio salicilato ed aspirina, spostano l'etoposide legato alle proteine, alle concentrazioni normalmente raggiunte in vivo.

In pazienti malati di cancro e volontari sani il legame proteico dell'etoposide si correla direttamente con l'albumina sierica.

In pazienti malati di cancro la frazione non legata di etoposide è significativamente correlata alla bilirubina.

Sembra esistere una significativa correlazione inversa tra la concentrazione di albumina sierica e la frazione libera di etoposide (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Metabolismo

Non c'è, per etoposide, evidenza di effetto primo passaggio.

Non esiste alcuna correlazione tra la biodisponibilità orale assoluta di etoposide capsule e la clearance non renale. Non sono state riscontrate differenze di metabolizzazione ed eliminazione dopo somministrazione di etoposide per via orale e per via endovenosa.

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa di ^{14}C -etoposide (100-124 mg/m²) a 120 ore il recupero medio della radioattività è stato nelle urine del 56% della dose, 45% del quale è stato escreto come etoposide, mentre nelle feci è stato del 44% della dose.

L'escrezione biliare del farmaco immodificato e/o dei metaboliti è un importante meccanismo di eliminazione dell'etoposide, poiché la radioattività che si ritrova nelle feci è il 44% della dose somministrata per via endovenosa.

Negli adulti la clearance totale corporea dell'etoposide è correlata alla clearance della creatinina, ad una bassa concentrazione di albumina sierica ed alla clearance non renale.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

I pazienti con funzione renale compromessa che hanno ricevuto etoposide hanno mostrato una ridotta clearance totale corporea, un innalzamento dell'AUC ed un più alto volume di distribuzione allo steady state (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Popolazione pediatrica

Nei bambini il 55% circa della dose è escreta nelle urine, in forma immodificata, nelle 24 ore.

Il valore medio di clearance renale dell'etoposide è 7-10 ml/min/m² o circa il 35% della clearance totale corporea in un intervallo di dose compreso tra 80 e 600 mg/m².

Pertanto etoposide è eliminato attraverso meccanismi renali e non renali (metabolizzazione ed escrezione biliare).

Nei bambini l'effetto dell'alterata funzionalità renale sulla clearance plasmatica dell'etoposide non è noto.

Nei bambini una ridotta clearance totale corporea del farmaco è associata ad elevati livelli di SGPT o ad una precedente terapia con cisplatino.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Carcinogenesi: non sono stati effettuati test di carcinogenicità con VEPESID su animali da laboratorio. Dato il suo meccanismo di azione, esso può essere considerato probabilmente cancerogeno nell'uomo.

L'evenienza di leucemia acuta che può manifestarsi con o senza fase pre-leucemica, è stata raramente riportata in pazienti trattati con VEPESID in associazione con altri agenti antineoplastici.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Acido citrico anidro, polietilenglicole 400, acqua depurata e glicerina.

Costituenti della capsula: glicerina, gelatina, titanio biossido, ossido di ferro rosso, sodio p-idrossibenzoato di etile, sodio propilidrossibenzoato, acqua depurata.

6.2 **Incompatibilità:** nessuna nota

6.3 **Periodo di validità:** 3 anni

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione:** conservare il prodotto a temperatura non superiore a 25 °C.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

VEPESID 50 mg: astuccio contenente 2 blister da 10 capsule da 50 mg

VEPESID 100 mg: astuccio contenente 1 blister da 10 capsule da 100 mg

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Seguire le procedure per la corretta manipolazione e smaltimento dei farmaci antineoplastici. Si deve prestare attenzione quando si manipolano prodotti citostatici. Adottare sempre appropriate misure per prevenirne l'esposizione, come ad esempio l'uso di guanti e la detersione delle mani con acqua e sapone dopo aver manipolato tali prodotti.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol -Myers Squibb S.r.l., Via Virgilio Maroso, 50 - Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

VEPESID 20 capsule da 50 mg di etoposide - A.I.C : 024639039

VEPESID 10 capsule da 100 mg di etoposide - A.I.C : 024639041

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**
Maggio 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco