

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etoposide Hikma 20 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 20 mg di etoposide

ciascun flaconcino con 5 ml contiene 100 mg di etoposide

ciascun flaconcino con 10 ml contiene 200 mg di etoposide

ciascun flaconcino con 20 ml contiene 400 mg di etoposide

ciascun flaconcino con 25 ml contiene 500 mg di etoposide

ciascun flaconcino con 50 ml contiene 1000 mg di etoposide

Eccipiente(i) con effetti noti

Alcol benzilico 20 mg/ml

Etanolo 96%: 260,6 mg/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il prodotto è una soluzione limpida, di colore giallo chiaro, praticamente priva di particelle
pH 3,1 – 4,0

Osmolarità: 338 – 404 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro del testicolo

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

Linfoma di Hodgkin

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Etoposide Hikma deve essere esclusivamente somministrato e monitorato sotto la supervisione di un medico qualificato ed esperto nell'uso di medicinali anti-neoplastici (vedere paragrafo 4.4).

Adulti

La dose raccomandata di Etoposide Hikma nei pazienti adulti è 50-100 mg/m²/die 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 della radioterapia 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 diminuita clearance della creatinina da 15 a 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 Etoposide. Possono verificarsi reazioni cutanee associate all'esposizione accidentale. Si raccomanda l'uso di guanti. Se la soluzione di Etoposide Hikma 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). Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare agenti chemioterapici.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale contiene alcol benzilico. Per le avvertenze e le precauzioni da prendere in considerazione prima dell'inizio del ciclo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; leucemia mieloide acuta

Nei pazienti pediatrici, Etoposide Hikma è stato utilizzato a dosi comprese tra 75 -150 mg/m²/die per una durata da 2 a 5 giorni in combinazione con altri agenti antineoplastici. Il regime terapeutico appropriato deve essere scelto in base ai protocolli di cura locali.

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

La sicurezza e l'efficacia di etoposide 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 nessuna raccomandazione sulla posologia.

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).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, 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 questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio successivo in 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-emodialisi (vedere paragrafo 4.9).

Modo di somministrazione

Etoposide Hikma 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito immediatamente prima dell'uso con una soluzione di glucosio al 5% o di cloruro di sodio allo 0,9% per ottenere una concentrazione compresa tra 0,2 e 0,4 mg/ml.

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

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Etoposide Hikma deve essere esclusivamente somministrato e monitorato sotto la supervisione da parte di un medico qualificato ed esperto nell'uso di medicinali anti-neoplastici. In tutti i casi in cui l'uso di Etoposide 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 ripresa della terapia con Etoposide deve essere valutata con cautela, tenendo debitamente in considerazione l'ulteriore necessità del medicinale e con grande attenzione alla possibile recidiva della tossicità.

Mielosoppressione

La soppressione del midollo osseo dose-limitante rappresenta la tossicità più significativa associata alla terapia con Etoposide. In seguito alla somministrazione di etoposide, è stata riportata mielosoppressione fatale. Nei pazienti trattati con etoposide 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: 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 non deve essere somministrato a pazienti con conta dei neutrofilo inferiore a 1.500 cellule/mm³ oppure conta piastrinica inferiore a 100.000 cellule/mm³, a meno che queste non siano dovute ad una malattia maligna. Le dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate se la conta dei neutrofilo è inferiore a 500 cellule/mm³ per più di 5 giorni o se 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.

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. Sono stati suggeriti i ruoli degli schemi posologici e delle dosi cumulative dell'etoposide, 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 caratterizzata da brividi, piresia, tachicardia, broncospasmo, dispnea e ipotensione, che può essere fatale. Il trattamento è sintomatico. La terapia a base di etoposide deve essere interrotta immediatamente e seguita dalla somministrazione di agenti pressori, corticosteroidi, antistaminici o espansori del volume plasmatico, a discrezione del medico.

Ipotensione

Etoposide 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 possono verificarsi reazioni nel sito di iniezione. Data la possibilità di stravaso, si raccomanda di monitorare attentamente il sito di infusione per rilevare possibili infiltrazioni durante la somministrazione.

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 possono essere esposti a un rischio aumentato di tossicità associate a etoposide.

Funzionalità renale compromessa

Nei pazienti affetti da compromissione renale moderata ($\text{CrCl} = 15 - 50 \text{ ml/min}$) o severa ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) sottoposti a emodialisi, l'etoposide deve essere somministrato a un dosaggio ridotto (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti affetti da compromissione renale moderata e severa, 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 con funzione epatica compromessa devono essere monitorati regolarmente a causa del rischio di accumulo di etoposide.

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. Un attento monitoraggio dei pazienti è necessario per rilevare i segnali precoci della sindrome da lisi tumorale, in particolare nei pazienti con fattori di rischio come tumori con grossa massa sensibili al trattamento e insufficienza renale. Nei pazienti a rischio di questa complicità della terapia, occorre considerare delle misure preventive appropriate.

Potenziale mutageno

Dato il potenziale mutageno dell'etoposide, i pazienti sia maschi che femmine devono adottare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento.

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 di cui il medico deve essere a conoscenza:

Etanolo 96%

Questo medicinale contiene 260,6 mg di alcol (etanolo) in ogni ml.

La quantità in un flaconcino da 5 ml di questo medicinale è equivalente a 32 ml di birra o 13 ml di vino.

La quantità in un flaconcino da 10 ml di questo medicinale è equivalente a 64 ml di birra o 27 ml di vino.

La quantità in un flaconcino da 20 ml di questo medicinale è equivalente a 128 ml di birra o 53 ml di vino.

Una dose di 150 mg/m²/die di questo medicinale somministrata a un neonato prematuro e del peso di 2 kg comporterebbe un'esposizione a 156 mg/kg di etanolo che potrebbe causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 26 mg/100 ml.

Una dose di 150 mg/m²/die di questo medicinale somministrata a un neonato e del peso di 3,5 kg comporterebbe un'esposizione a 134 mg/kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 22 mg/100 ml.

Una dose di 120 mg/m²/die di questo medicinale somministrata a un adulto e del peso di 70 kg comporterebbe un'esposizione a 37,97 mg/kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 6,3 mg/100 ml.

Co-somministrazione con medicinali contenenti ad es. il glicole propilenico o l'etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con capacità metabolica bassa o immatura.

È probabile che l'alcol contenuto in questo medicinale abbia effetti sui bambini. Questi effetti possono includere sensazione di sonnolenza e cambiamenti nel comportamento. Può anche influenzare la loro capacità di concentrazione e di prendere parte ad attività fisiche.

La quantità di alcol in questo medicinale può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, perché può influenzare il giudizio e la velocità di reazione.

Da tenere in considerazione in gruppi ad alto rischio come pazienti con epilessia o problemi al fegato, donne in gravidanza o che allattano al seno.

La quantità di alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

Nocivo per chi soffre di alcolismo.

Alcol benzilico

Etoposide Hikma contiene alcol benzilico. La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte nei neonati ("sindrome ansimante"). La quantità minima di alcol benzilico alla quale può verificarsi tossicità non è nota.

Vi è un aumento del rischio nei bambini piccoli dovuto all'accumulo.

Volumi elevati devono essere usati con cautela e solo, se necessario, specialmente in soggetti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Etoposide non deve essere somministrato a neonati (fino a 4 settimane di età) e non deve essere utilizzato per più di una settimana nei bambini piccoli (di età inferiore a 3 anni).

Etoposide non deve essere somministrato durante la gravidanza o l'allattamento al seno perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (chiamati "acidosi metabolica"). (vedere paragrafo 4.6).

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene 80 mg di polisorbato 80 in ogni ml.

Nei neonati prematuri una sindrome pericolosa per la vita di insufficienza epatica e renale, deterioramento polmonare, trombocitopenia e ascite è stata associata a un prodotto iniettabile di vitamina E contenente polisorbato 80.

Nei neonati dosi > 80 mg/kg/die di polisorbato hanno causato grave epatotossicità (fatale).

Deve essere considerato il rischio dell'uso concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT/QTc.

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 da solo.

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

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

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

Effetto dell'etoposide sulla farmacocinetica di altri farmaci

La co-somministrazione di farmaci antiepilettici ed Etoposide Hikma può portare a una riduzione del controllo delle crisi a causa delle interazioni farmacocinetiche tra i farmaci.

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

Interazioni farmacodinamiche

Vi è un aumento del rischio di malattia vaccinale sistemica fatale con l'uso 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).

Negli studi pre-clinici è stata segnalata resistenza crociata tra antracicline ed etoposide.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione maschile e femminile

Le donne potenzialmente fertili 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 del trattamento, i pazienti sia di sesso maschile che femminile 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 Hikma 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 dalla fine. 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 al seno

L'etoposide è escreto nel latte umano. Esiste la possibilità di gravi reazioni avverse da etoposide nei lattanti. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere Etoposide Hikma, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna (vedere paragrafo 4.3).

L'alcol benzilico è probabilmente escreto nel latte materno e può essere assorbito per via orale dal bambino.

Fertilità

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

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 usare macchinari. L'etoposide può causare reazioni avverse che influenzano la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari, come affaticamento, sonnolenza, nausea, vomito, cecità corticale, reazioni da ipersensibilità con ipotensione. I pazienti che manifestano queste reazioni avverse devono essere avvisati di 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 con etoposide. Negli studi clinici nei quali etoposide è stato somministrato come agente singolo a una dose totale di $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, 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>Disturbi 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>Disordini del sistema nervoso</i>	comune	capogiro
	non comune	neuropatia periferica
	raro	cecità corticale transitoria, neurotossicità (ad es. 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
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	non nota	inferilità
<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 stravasamento comprendevano tossicità del tessuto molle locale, gonfiore, dolore, cellulite e necrosi, inclusa necrosi cutanea.</p>		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nei paragrafi successivi, le incidenze degli eventi avversi, come percentuale media, sono derivate dagli studi che hanno utilizzato la terapia a base di etoposide 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 dose-limitante. 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, per etoposide. Trombocitopenia e trombocitopenia severa (meno di 50.000 piastrine/mm³) sono state osservate nel 23% e nel 9%, rispettivamente, per etoposide. Casi di febbre e infezioni sono stati molto comuni nei pazienti con neutropenia trattati con etoposide. Sono stati riferiti sanguinamenti.

Tossicità gastrointestinale

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

Alopecia

Alopecia reversibile, a volte progredita in calvizie completa, è stata osservata fino al 66% dei pazienti trattati con etoposide.

Ipotensione

Ipotensione transitoria a seguito di somministrazione endovenosa rapida è stata riportata nei pazienti trattati con etoposide e 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 di somministrazione inferiore. 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 è incerto. La pressione arteriosa solitamente si normalizza entro alcune ore

dalla cessazione dell'infusione. 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. Sono stati riportati anche 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. Ciò permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi totali di 2,4- 3,5 g/m² somministrate per via endovenosa nell'arco di tre giorni hanno causato mielosoppressione e mucosite grave. Acidosi metabolica e grave tossicità epatica sono state riportate in pazienti a seguito della somministrazione di dosi di etoposide più elevate rispetto alle dosi endovenose raccomandate. 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 risposte dose dipendenti: a concentrazioni elevate (10 mcg/ml od oltre) si nota una lisi delle cellule che iniziano la mitosi; a basse concentrazioni (da 0,3 a 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

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 non legata di etoposide è correlata significativamente alla bilirubina.

Dopo un'infusione endovenosa, i valori Cmax e AUC mostrano una marcata variabilità intra e inter individuale.

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

Con la somministrazione per via endovenosa, l'eliminazione di etoposide è meglio descritta come 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 oltre un range di 100 - 600 mg/m². Dopo la somministrazione endovenosa di 14C di etoposide (100 - 124 mg/m²), a 120 ore 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.

Linearità/Non linearità

I valori di clearance corporea totale e l'emivita di eliminazione terminale sono indipendenti dalla dose in un range da 100 e 600 mg/m². Nello stesso range di dosi, le aree al di sotto della concentrazione plasmatica contro il tempo (AUC) e i valori di concentrazione plasmatica massima (Cmax) aumentano linearmente con l'aumentare della dose.

Compromissione 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 di età ≤ 65 anni e > 65 anni, queste non vengono considerate clinicamente significative.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, circa il 55% della dose viene escretata nelle urine come etoposide nell'arco di 24 ore. La clearance renale media di etoposide è da 7 a 10 ml/min/m² o circa il 35% della clearance corporea totale in un range di dosi da 80 a 600 mg/m². Pertanto, l'etoposide viene eliminato sia per via renale che non renale, cioè metabolismo ed escrezione biliare. L'effetto di patologia renale sulla clearance plasmatica di etoposide non è noto nei bambini. Nei bambini, livelli elevati di alanina aminotransferasi (ALT) sono associati a una ridotta clearance corporea 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 sieriche umane, solo il fenilbutazone, il salicilato di sodio e l'acido acetilsalicilico hanno spiazzato l'etoposide legato alle proteine a 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 di assenza di effetto avverso osservato negli studi pre-clinici era circa $\geq 0,05$ 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 di mammifero.

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
Alcol benzilico
Polisorbato 80
Glicole polietilenico
Etanolo 96%

6.2 Incompatibilità

Etoposide Hikma non deve essere miscelato con altri medicinali quando viene somministrato. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 2 anni

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica della soluzione in uso diluita a una concentrazione di 0,2 mg/ml è stata dimostrata in iniezione di cloruro di sodio (0,9% p/v) e in iniezione di glucosio (5% p/v) fino a 24 ore a temperatura ambiente.

La stabilità chimica e fisica della soluzione in uso diluita a una concentrazione di 0,4 mg/ml è stata dimostrata in iniezione di cloruro di sodio (0,9% p/v) e in iniezione di glucosio (5% p/v) fino a 12 ore a temperatura ambiente.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore per la concentrazione di 0,2 mg/ml e le 12 ore per la concentrazione di 0,4 mg/ml.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione della soluzione dopo la diluizione, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino di vetro tipo I a capacità nominale di 6, 10, 20, 25 e 50 ml, con tappo in gomma clorobutilica e capsula flip-off fornito in confezioni da un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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 prevenire l'esposizione. Come per altri composti potenzialmente tossici, occorre prestare attenzione quando si manipolano e si preparano le soluzioni di etoposide. Possono verificarsi reazioni cutanee associate all'esposizione accidentale a etoposide. Si raccomanda l'uso di guanti. In caso di contatto di etoposide con la pelle o le mucose, lavare immediatamente la pelle con acqua e sapone e sciacquare le mucose con acqua.

Se la soluzione mostra segni di precipitazione o contiene particelle visibili, deve essere eliminata. Etoposide Hikma deve essere diluito prima dell'uso con iniezione di cloruro di sodio (0,9% p/v) o iniezione di glucosio (5% p/v) alla concentrazione da 0,2 mg/ml (cioè 1 ml di concentrato in 100 ml di diluente) a 0,4 mg/ml (cioè 2 ml di concentrato in 100 ml di diluente).

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, n°8, 8A/8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048368017 - "20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLACONCINO IN VETRO DA 5 ML

048368029 - "20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLAONCINO IN VETRO DA 10 ML

048368031 - "20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLAONCINO IN VETRO DA 20 ML

048368043 - "20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLAONCINO IN VETRO DA 25 ML

048368056 - "20 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLAONCINO IN VETRO DA 50 M

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'
AUTORIZZAZIONE**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco