# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etoposide Accord 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 20 mg di Etoposide.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 100 mg di Etoposide.
Ogni flaconcino da 10 ml contiene 200 mg di Etoposide.
Ogni flaconcino da 12,5 ml contiene 250 mg di Etoposide.
Ogni flaconcino da 20 ml contiene 400 mg di Etoposide.
Ogni flaconcino da 25 ml contiene 500 mg di Etoposide.
Ogni flaconcino da 50 ml contiene 1000 mg di Etoposide.

Eccipienti con effetti noti:
Alcol benzilico: 30 mg/ml
Etanolo anidro: 240,64 mg/ml

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il prodotto si presenta come una soluzione limpida, da incolore a colore giallo chiaro, praticamente priva di particelle.

pH: 3,0 – 4,0

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Etoposide Accord è indicato negli adulti per il trattamento di:

- tumori del testicolo resistenti non seminomatosi, in associazione con altri agenti chemioterapici
- carcinoma polmonare a piccolo cellule, in associazione con altri agenti chemioterapici
- leucemia monoblastica acuta (AML M5) e leucemia acuta mielomonocitica (AML M4), quando la terapia di induzione standard si sia rivelata inefficace (in associazione con altri agenti chemioterapici).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con etoposide deve essere iniziato unicamente da, o sotto la supervisione di, un medico esperto di chemioterapia antitumorale.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Etoposide Accord viene somministrato per infusione endovenosa lenta. Etoposide non deve essere somministrato per iniezione endovenosa rapida.

Posologia:
Adulti
La dose raccomandata di etoposide è 60-120 mg/m$^2$ al giorno, per via endovenosa, per 5 giorni consecutivi. Poiché etoposide causa mielosoppressione, il ciclo di trattamento non deve essere ripetuto a intervalli con frequenza inferiore a 10-20 giorni. Per le indicazioni non–ematologiche, i cicli non possono essere ripetuti prima che siano trascorsi 21 giorni. La somministrazione di cicli ripetuti di infusioni di etoposide non deve essere effettuata prima che il quadro ematico non sia stato controllato per eventuali segnali di mielosoppressione e sia ritenuto soddisfacente.
Nel complesso, gli schemi posologici più frequentemente usati sono quelli di 100 mg/m² per 5 giorni o di 120 mg/m² a giorni alterni o nei giorni 1, 3 e 5.

La dose necessaria di etoposide deve essere diluita in una soluzione di glucosio al 5% o in una soluzione di sodio cloruro allo 0,9%, per ottenere una concentrazione finale di 0,2-0,4 mg/ml di etoposide (cioè 1 ml o 2 ml di concentrato in 100 ml di diluente per raggiungere una concentrazione rispettivamente di 0,2 mg/ml e 0,4 mg/ml). Questa soluzione viene somministrata come soluzione endovenosa per un periodo non inferiore a 30 minuti e non superiore a 2 ore.

**Precauzioni per la somministrazione:**
E' stata segnalata ipotensione dopo la somministrazione endovenosa rapida. Pertanto si raccomanda che la somministrazione di etoposide avvenga in un arco di tempo compreso tra 30 e 60 minuti. Possono essere necessari tempi di infusione più lunghi in base alla tolleranza del paziente. Come per altri composti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiare e preparare la soluzione di etoposide. Possono verificarsi infatti reazioni cutanee associate all'esposizione accidentale all'etoposide. Si raccomanda l'uso di guanti. In caso di contatto di Etoposide Accord con pelle o mucose, lavare immediatamente e accuratamente la pelle o la mucosa con acqua e sapone.

**Adattamento della dose:**
Il dosaggio di etoposide deve essere adattato tenendo conto degli effetti mielosoppressivi degli altri farmaci impiegati in associazione o degli effetti di precedenti trattamenti con terapia radiante con chemioterapia, che possono aver compromesso la riserva midollare. Non devono essere iniziati cicli di trattamento con etoposide se la conta dei neutrofili è inferiore a 1.500 cellule/mm³ o la conta piastrinica è inferiore a 100.000 cellule/mm³, a meno che non siano causate da malattia maligna.

Le dosi successive alla dose iniziale devono essere adattate in caso di presenza di una conta dei neutrofili inferiore a 500 cellule/mm³ per più di 5 giorni o se tale condizione è associata a febbre o infezione, se la conta piastrinica risulta inferiore a 25.000 cellule/mm³, se si sviluppa qualsiasi altra tossicità di grado 3 o 4 o se la clearance è inferiore a 50 ml/min.

In caso di terapia combinata, il dosaggio di etoposide deve essere adattato al relativo schema terapeutico utilizzato.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

La durata del trattamento con etoposide viene stabilita dal medico tenendo conto della malattia di base, dell'eventuale somministrazione di una terapia combinata (se rilevante) e della situazione terapeutica individuale. La somministrazione di etoposide deve essere interrotta in caso di mancata risposta del tumore al trattamento e/o qualora si manifestasse una progressione della malattia o in presenza di effetti indesiderati intollerabili.

L'iniezione paravenosa deve essere attentamente evitata. Etoposide non può essere somministrato come iniezione intra-arteriosa e intracavitaria.

Popolazione pediatrica:
La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Pazienti anziani
Non è richiesto un adattamento del dosaggio.

Pazienti con grave compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa deve essere considerato il seguente adattamento iniziale della dose, sulla base dei valori di clearance della creatinina.

| Clearance della creatinina (ml/min) | Dose |
|---|---|
| > 50 | 100% della dose |
| 15-50 | 75% della dose |

Il dosaggio successivo deve basarsi sulla tolleranza del paziente e sull'efficacia clinica. Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min e per questi pazienti devono essere considerate ulteriori riduzioni della dose.

Per le istruzioni relative alla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## 4.3 Controindicazioni

Etoposide è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Ipersensibilità a etoposide, a podofillotossina o a derivati della podofillotossina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- Grave mielosoppressione.
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).
- L'uso concomitante del vaccino per la febbre gialla o di altri vaccini vivi è controindicato nei pazienti immunodepressi (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Etoposide deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato esperto nell'uso di agenti chemioterapici antitumorali. I medici devono essere consapevoli che il trattamento con etoposide può portare alla insorgenza di una reazione anafilattica, che si manifesta con brividi, febbre, vampate, tachicardia,



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

broncospasmo, dispnea e ipotensione che possono risultare fatali (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento è sintomatico. L'infusione deve essere interrotta immediatamente e fatta seguire, secondo il parere del medico, dalla somministrazione di agenti pressori, corticosteroidi, antistaminici o espansori del volume. Durante la somministrazione del farmaco possono verificarsi reazioni nel sito di iniezione.

Quando la somministrazione di etoposide viene effettuata per via endovenosa, occorre cautela per evitare una somministrazione paravenosa. Durante la somministrazione del farmaco si raccomanda di monitorare attentamente il sito di infusione per possibili infiltrazioni. Per ora non è noto alcun trattamento specifico per le reazioni da stravaso.

Può verificarsi grave mielosoppressione con conseguente infezione o sanguinamento. Dopo la somministrazione di etoposide sono stati segnalati casi di mielosoppressione fatale. I pazienti in trattamento con etoposide devono essere strettamente e frequentemente monitorati per la mielosoppressione sia durante che dopo la terapia. La soppressione dose-limitante del midollo osseo è la forma più significativa di tossicità associata alla terapia con etoposide. L'osservazione dei seguenti parametri deve essere eseguita all'inizio della terapia e prima di ogni successiva somministrazione di etoposide: conta piastrinica, emoglobina, conta totale e differenziale dei leucociti. Se prima dell'inizio del trattamento con etoposide è stata somministrata radioterapia o chemioterapia, deve intercorrere un intervallo di tempo adeguato per consentire il recupero della funzionalità midollare.

Dopo la dose iniziale, le dosi successive devono essere adattate 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 qualsiasi altro effetto tossico di grado 3 o 4 o se la clearance renale è inferiore a 50 ml/min. Il dosaggio deve essere adattato in maniera tale da tenere conto degli effetti mielosoppressivi degli eventuali altri farmaci somministrati in associazione o degli effetti di precedenti terapie radianti o della chemioterapia, che possono aver compromesso la riserva del midollo osseo.

In pazienti trattati con etoposide in associazione con altri farmaci antineoplastici, sono stati segnalati rari casi di insorgenza di leucemia acuta, che può manifestarsi con o senza una fase pre–leucemica.

Non sono noti né il rischio cumulativo né i fattori predisponenti correlati allo sviluppo della leucemia secondaria. Si è ipotizzato un ruolo assunto dai regimi di somministrazione e dalle dosi cumulative di etoposide, ma non è stato chiaramente definito.

In alcuni casi di leucemia secondaria in pazienti che avevano ricevuto epipodofillotossine è stata osservata un'anomalia cromosomica 11q23. Questa 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 insorta *de novo*. Un'altra caratteristica che è stata associata alla leucemia secondaria nei pazienti che avevano ricevuto epipodofillotossine sembra essere un periodo di latenza breve, con un tempo mediano medio di sviluppo della leucemia pari a circa 32 mesi.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

I medici devono essere consapevoli che il trattamento con etoposide può portare a una reazione anafilattica che si manifesta con brividi, febbre, vampate, tachicardia, broncospasmo, dispnea e ipotensione che posso risultare fatali (vedere il paragrafo 4.8). Il trattamento è sintomatico. L'infusione deve essere interrotta immediatamente e fatta seguire, secondo il parere del medico, dalla somministrazione di agenti pressori, corticosteroidi, antistaminici o espansori del volume.

Prima di iniziare il trattamento con etoposide le infezioni batteriche devono essere tenute sotto controllo.

L'infusione deve avvenire lentamente, in un arco di tempo compreso tra 30 e 60 minuti, allo scopo di evitare ipotensione o broncospasmo.
In tutti i casi in cui, per la chemioterapia, viene preso in considerazione l'uso di etoposide, il medico è tenuto a valutare la necessità e l'utilità del farmaco contro il rischio di reazioni avverse. La maggior parte di tali reazioni avverse è reversibile, se tempestivamente rilevata. Se si verificano reazioni gravi, il dosaggio del farmaco deve essere ridotto o la somministrazione interrotta e devono essere adottate adeguate misure correttive in base al giudizio clinico del medico. La ripresa della terapia con etoposide deve essere effettuata con cautela, considerando in modo appropriato l'ulteriore necessità del farmaco e con particolare attenzione al possibile ripetersi della tossicità.

Nei pazienti con bassi livelli sierici di albumina il rischio di tossicità associata a etoposide può essere elevato. Prima e durante la terapia e prima di ogni ciclo di trattamento devono essere controllati una serie di parametri relativi al sangue periferico (globuli bianchi, piastrine, emoglobina), funzionalità renale e funzionalità epatica, nonché l'accertamento delle funzioni neurologiche. Generalmente i cicli di terapia con etoposide devono essere effettuati solo se il paziente presenta una funzionalità epatica e renale normale. Se il paziente soffre di una disfunzione epatica o renale, la funzionalità epatica e renale deve essere regolarmente monitorata, a causa del rischio di accumulo. Inoltre, cicli di terapia con etoposide devono essere effettuati solo se il sistema nervoso periferico funziona normalmente.

L'etoposide è mutageno e cancerogeno. Di ciò occorre tener conto quando si eseguono trattamenti di lunga durata.

Considerato il potenziale mutageno di etoposide, è richiesta una contraccezione efficace da parte dei pazienti di entrambi i sessi durante il trattamento e nei 6 mesi successivi.
Si raccomanda una consulenza genetica se il paziente desidera procreare dopo la fine del trattamento. Poiché etoposide può diminuire la fertilità maschile, si può prendere in considerazione la conservazione del seme ai fini di una successiva paternità (vedere paragrafo 4.6).

<u>Popolazione pediatrica</u>
La sicurezza e l'efficacia di etoposide nei bambini non sono state studiate in maniera sistematica.

Reazioni anafilattiche sono state evidenziate in pazienti pediatrici trattati con Etoposide Accord.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Eccipiente(i) con effetti di cui i medici devono essere consapevoli:

Etanolo
Etoposide Accord contiene il 30,5% di alcol (etanolo), che corrisponde a 240,64 mg di etanolo per ml di concentrato, cioè fino a 1,2 g di etanolo per flaconcino da 5 ml, equivalenti a 30 ml di birra o 12,55 ml di vino e fino a 3 g di etanolo per flaconcino da 12,5 ml, equivalenti a 75 ml di birra o 31,4 ml di vino.

Tra gli altri, sussiste un rischio per la salute di pazienti con funzionalità epatica compromessa, alcolisti, epilettici, pazienti con malattie organiche cerebrali, donne gravide, donne in allattamento e bambini. Gli effetti degli altri farmaci possono risultare ridotti o aumentati.

Alcol benzilico
A causa della presenza di alcol benzilico, Etoposide Accord non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati. Il farmaco può infatti causare reazioni tossiche e allergiche nei lattanti e nei bambini fino a 3 anni.

Polisorbato 80
Etoposide Accord contiene polisorbato 80. Nei neonati, un prodotto iniettabile a base di vitamina E contenente polisorbato 80 è stato associato a una sindrome epatica potenzialmente fatale associata a colestasi, insufficienza epatica e renale, deterioramento polmonare, trombocitopenia e ascite.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di elevate dosi di ciclosporina (concentrazioni sieriche maggiori di 2000 ng/ml) ed etoposide per via orale ha determinato valori di AUC per etoposide superiori dell'80% e una riduzione della clearance del 38%, rispetto alla monoterapia con etoposide.

Il trattamento concomitante con cisplatino è associato alla riduzione della clearance corporea totale di etoposide.

La terapia concomitante con fenitoina o con fenobarbitale è associata ad un aumento della clearance dell'etoposide e ad una riduzione della sua efficacia.

In caso di precedente o concomitante uso di altri farmaci ad azione mielosoppressiva, simile a quella di etoposide, si possono prevedere effetti additivi o sinergici.

Con l'uso del vaccino contro la febbre gialla, esiste un aumento del rischio che si manifesti la malattia vaccinica sistemica fatale. L'uso di vaccini vivi è controindicato nei pazienti immunodepressi (vedere paragrafo 4.3).

*In vitro*, il legame con le proteine plasmatiche è del 97%. Fenilbutazone, sodio salicilato e acido acetilsalicilico possono spostare il legame proteico di etoposide.

La terapia concomitante con warfarin può causare un aumento del valore del rapporto internazionale normalizzato (INR). Si raccomanda uno stretto monitoraggio dell'INR.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Nelle sperimentazioni precliniche è stata evidenziata resistenza crociata tra antracicline ed etoposide.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza**

Etoposide può causare danni fetali quando somministrato durante la gravidanza. Etoposide è stato mostrato essere teratogeno nel topo e nel ratto. Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono essere avvertite di evitare una gravidanza. Qualora il farmaco venga usato durante la gravidanza o se la paziente si scopre in stato di gravidanza durante il trattamento, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

In considerazione del potenziale mutageno di etoposide, i pazienti di entrambi i sessi devono ricorrere ad un'efficace contraccezione durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la sua conclusione. Si raccomanda una consulenza genetica qualora il paziente desideri procreare dopo la fine del trattamento.

**Allattamento**
Non è noto se etoposide venga escreto nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte umano e a causa delle potenziali gravi reazioni avverse causate da etoposide nei neonati, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere l'assunzione del farmaco, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

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

**Fertilità**
Poiché l'etoposide può diminuire la fertilità maschile, si può prendere in considerazione la conservazione del seme ai fini di una successiva paternità.

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

Non sono stati effettuati studi con etoposide sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Affaticamento, sonnolenza, nausea, vomito e reazioni acute di ipersensibilità possono verificarsi a seguito di un calo della pressione arteriosa, e ciò può compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti eventi avversi sono stati evidenziati in associazione con la terapia a base di etoposide:

Le frequenze sono state definite usando la seguente convenzione:
Molto comune (≥ 1/10)
Comune (≥ 1/100, <1/10)
Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)
Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

| **Classificazione per Sistemi e Organi** | Molto comune (≥ 1/10) | Comune (≥ 1/100,<1/10) | Non comune (≥ 1/1.000, <1/100) | Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000) | Molto raro (<1/10.000) | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | | Leucemia acuta | | | | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Mielosoppressione, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia | | | | | |
| Patologie cardiache | | Infarto miocardico, aritmia | | | | |
| Disturbi del sistema immunitario | | Reazioni similanafilattiche, come febbre, tremore, tachicardia, broncospasmo, dispnea ed ipotonia | | | | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | | Iperuricemia | | |
| Patologie del sistema nervoso | | Capogiri | Neuropatia periferica | Convulsioni, neurite ottica, cecità corticale transitoria, neurotossicità (ad es. sonnolenza, affaticamento) | | |
| Patologie dell'occhio | | | | Transitoria perdita della vista, neurite ottica | | |
| Patologie vascolari | | Ipotensione sistolica transitoria in seguito a rapida somministrazione endovenosa, ipertensione | | | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | Fibrosi polmonare, polmonite interstiziale | | |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale, stipsi, nausea e vomito, anoressia | Mucosite (incluse stomatite ed esofagite), diarrea | | Disfagia, disgeusia | | |
| Patologie epatobiliari | Epatotossicità | | | | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Alopecia, pigmentazione | Rash, orticaria, prurito | | Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite di rievocazione di radiazioni | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Astenia, malessere | Stravaso, flebite | | | | |



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

***Tossicità Ematologica:***
L'effetto dose-limitante dell'etoposide è la mielosoppressione. Il recupero del midollo osseo si completa in genere entro il giorno 20 e non è stata osservata alcuna tossicità cumulativa.

La riduzione di granulociti e piastrine tende a manifestare il suo minimo circa 10–14 giorni dopo la somministrazione di etoposide, a seconda della via di somministrazione e del regime posologico. Tali minimi tendono a verificarsi più precocemente in seguito a somministrazione per via endovenosa rispetto alla somministrazione per via orale.

E' stata osservata leucopenia nel 60–91% e leucopenia grave nel 7–17% dei pazienti (< 1.000/µl), mentre è stata osservata trombocitopenia nel 28–41% e trombocitopenia grave nel 4–20% dei pazienti (< 50.000/µl). Molto comunemente sono state osservate febbre ed infezioni nei pazienti con neutropenia trattati con etoposide.

***Tossicità gastrointestinale***
Nausea e vomito rappresentano i principali effetti indesiderati gastrointestinali e si verificano nel 31–43% dei pazienti trattati con etoposide per via endovenosa. Nel 10–13% dei pazienti è stata osservata perdita di appetito.

Stomatite è stata segnalata in circa l'1–6% dei pazienti, mentre la diarrea è stata osservata nell'1-13% di tali pazienti.

***Alopecia:***
In una percentuale fino al 66% dei pazienti è stata osservata alopecia reversibile, talvolta degenerante fino a calvizie totale.

***Modifiche della pressione sanguigna***

**Ipotensione:**
Nei pazienti trattati con etoposide con somministrazione rapida, è stata osservata ipotensione transitoria non associata a tossicità cardiaca o ad alterazioni elettrocardiografiche. L'ipotensione generalmente risponde alla cessazione dell'infusione di etoposide e/o di altre terapie di supporto, secondo necessità. Quando si riprende l'infusione deve essere adottata una più lenta velocità di somministrazione. Non è stata osservata alcuna ipotensione ritardata.

**Ipertensione:**
Negli studi clinici che prevedevano l'uso di etoposide per via iniettabile, sono stati segnalati episodi di ipertensione. Se nei pazienti trattati con Etoposide Accord si verifica una ipertensione clinicamente significativa, deve essere iniziata un'adeguata terapia di supporto.

**Reazioni allergiche:**
Sono state osservate anche reazioni di tipo anafilattico, verificatesi durante o subito dopo la somministrazione di etoposide per via endovenosa. Il ruolo che la concentrazione o la velocità di infusione rivestono nello sviluppo di reazioni di tipo anafilattico è incerto. La pressione arteriosa si normalizza di solito entro poche ore dal termine dell'infusione. Le reazioni di tipo anafilattico possono verificarsi anche con la dose iniziale di etoposide.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Con etoposide sono state osservate reazioni fatali associate a broncospasmo. Nel 2% dei pazienti sono state osservate vampate alla faccia e nel 3% dei pazienti trattati sono state osservati esantemi della cute.

**Complicanze metaboliche:**
In seguito all'uso di etoposide in associazione con altri farmaci chemioterapici è stata osservata sindrome da lisi tumorale (talvolta fatale).

**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

Il sovradosaggio può condurre nell'arco di una-due settimane a grave mielosoppressione. Dosaggi totali di etoposide pari a 2,4–3,5 g/m² somministrati per via endovenosa nell'arco di 3 giorni hanno causato mucosite e mielotossicità. Acidosi metabolica e grave tossicità epatica sono state osservate dopo la somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate. Non è disponibile un antidoto specifico. Devono essere impiegate terapie sintomatiche e di supporto e i pazienti devono essere strettamente monitorati.

# 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici—derivati della podofillotossina
Codice ATC: L01CB01

Etoposide è un derivato semisintetico della podofillotossina. Il suo principale effetto sembra manifestarsi durante la fase $G_2$ del ciclo cellulare. Si possono manifestare due effetti dose dipendenti: a concentrazioni elevate (maggiori di 10 µg/ml) si può osservare una lisi delle cellule che entrano in mitosi, mentre a basse concentrazioni (0,3-10 µg/ml) è inibita l'entrata della cellule nella profase. L'effetto macromolecolare predominante sembra l'inibizione della sintesi del DNA.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito all'infusione endovenosa, i livelli plasmatici di etoposide declinano in modo bi-esponenziale con un'emivita di distribuzione di circa 1,5 ore seguita da un'emivita di eliminazione terminale compresa tra 4-11 ore. I valori di clearance corporea totale sono compresi tra 16-36 ml/minuto/$m^2$ e sono indipendenti dalla dose nell'intervallo di dosaggio compreso tra 100-600 mg/$m^2$. L'emivita terminale è indipendente dalla dose nell'ambito del medesimo intervallo di dosaggio. Etoposide non si accumula nel plasma dopo somministrazione endovenosa giornaliera di 100 mg/$m^2$ per 4-6 giorni. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è compreso nell'intervallo 7-17 l/$m^2$. La distribuzione a livello del liquor cerebrospinale (LCS) è



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

bassa e variabile. Studi *in vitro* mostrano che etoposide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche umane (97%).

Etoposide è eliminato sia per via renale che per via non renale. Dopo somministrazione endovenosa di $^{3}$H-etoposide (70-290 mg/m$^{2}$), il 42-67% della dose si ritrova nelle urine mentre lo 0-16% si trova nelle feci. L'8-35% della dose viene escreto nelle urine in forma immodificata entro le 24 ore. La principale via di eliminazione non renale dell'etoposide è il metabolismo. Meno del 6% della dose somministrata viene escreto nella bile. Negli adulti la clearance corporea totale dell'etoposide è correlata alla clearance della creatinina, alla bassa concentrazione dell'albumina sierica e alla clearance non-renale. Nei bambini, livelli elevati di GPT nel siero sono associati a una ridotta clearance di etoposide. La compromissione della funzionalità epatica o renale può aumentare la concentrazione di etoposide nei tessuti, a causa delle vie metaboliche e di escrezione.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In esperimenti nel ratto e nel topo etoposide si è mostrato embriotossico e teratogeno. Test *in vitro* e *in vivo* hanno fornito risultati positivi in merito alle mutazioni genetiche e cromosomiche causate da etoposide. Tali risultati giustificano il sospetto di un suo effetto mutageno sull'uomo. Non sono stati effettuati studi sugli animali per determinare la cancerogenicità di etoposide. Etoposide è considerato un farmaco potenzialmente cancerogeno in base al suo effetto dannoso a livello del DNA e al suo potenziale mutageno.

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico anidro
Alcol benzilico
Polisorbato 80
Macrogol 300
Etanolo anidro

## 6.2 Incompatibilità

Etoposide Accord non deve essere miscelato con altri medicinali durante la sua somministrazione.

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

## 6.3 Periodo di validità

**Flaconcino integro:** 3 anni

**Dopo diluizione:**
La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione diluita alle concentrazioni di 0,2 mg/ml e 0,4 mg/ml sono state dimostrate con una soluzione iniettabile di sodio



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

cloruro (0,9 % p/v) e una soluzione iniettabile di glucosio (5% p/v) rispettivamente fino a 96 ore e a 48 ore rispettivamente, ad una temperatura di 20°- 25° C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'utilizzo rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore. Non conservare il prodotto diluito in frigorifero (2-8°C), poiché potrebbe verificarsi precipitazione.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare o congelare.

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

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il concentrato è contenuto in flaconcini di vetro trasparente da 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml o 50 ml chiusi con tappi di gomma rivestiti in Teflon e sigilli a strappo in alluminio.

Formati delle confezioni:
1 flaconcino × 5 ml
1 flaconcino × 10 ml
1 flaconcino × 12,5 ml
1 flaconcino × 20 ml
1 flaconcino × 25 ml
1 flaconcino × 50 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Etoposide Accord deve essere manipolato in accordo con quanto previsto dalle linee guida per le sostanze citotossiche.

Se la soluzione mostra segni di precipitazione o contiene particelle visibili deve essere scartata.

Etoposide Accord deve essere diluito prima dell'uso con una soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 % p/v) o con una soluzione iniettabile di destrosio (5% p/v) per ottenere concentrazioni comprese tra 0,2 mg/ml (cioè 1 ml di concentrato in 100 ml di diluente) e 0,4 mg/ml (cioè 2 ml di concentrato in 100 ml di diluente). La concentrazione di soluzione diluita non deve superare 0,4 mg/ml a causa del rischio di precipitazione.

Per lo smaltimento dei rifiuti e informazioni sulla sicurezza si devono rispettare le direttive di sicurezza relative alla manipolazione dei farmaci antineoplastici.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Evitare qualsiasi contatto con la soluzione. Durante la preparazione e la ricostituzione si deve osservare una tecnica operativa scrupolosamente asettica; le misure protettive prevedono anche l'uso di guanti, mascherina, occhiali e abbigliamento protettivi. Devono essere utilizzate cappe a flusso laminare verticale (LAF).

Durante la somministrazione devono essere indossati i guanti. Le procedure di smaltimento devono tenere conto della natura citotossica della sostanza.

I composti citotossici non devono essere maneggiati da personale in stato di gravidanza.

In caso di contatto di etoposide con la pelle, le mucose o gli occhi, sciacquare immediatamente e accuratamente con acqua. Per pulire la pelle si può utilizzare un sapone.

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

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

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow,
HA1 4HF, Middlesex,
Regno Unito

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

AIC. 042673018: "20mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 mg/5ml
AIC. 042673020: "20mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 250 mg/12,5ml
AIC. 042673032: "20mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml
AIC. 042673044: "20mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 20 ml
AIC. 042673057: "20mg/ml concentrato per soluzione per infusione " 1 flaconcino in vetro da 25ml
AIC. 042673069: "20mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 ml

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

4 Febbraio 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2016



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco