

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etoposide Kabi 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 100 mg di etoposide.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 200 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:

alcool benzilico 30 mg/ml

etanolo: 241,4 mg/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida da giallo chiaro a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Etoposide è indicato negli adulti per il trattamento di:

- tumori testicolari non seminomatosi resistenti in associazione con altri agenti chemioterapici
- cancro del polmone a piccole cellule, in associazione con altri agenti chemioterapici
- leucemia monoblastica acuta (AML M5) e leucemia mielomonoblastica acuta (AML M4) quando la terapia standard di induzione ha fallito (in associazione con altri agenti chemioterapici).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'etoposide deve essere somministrato solo sotto stretta osservazione da un medico specializzato in oncologia, preferibilmente in strutture specializzate in tali terapie.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di etoposide è 60-120 mg/m² ev al giorno per 5 giorni successivi. Poiché etoposide causa mielosoppressione, il ciclo di trattamento non deve essere ripetuto più spesso ad intervalli da 10 a 20 giorni. Per le indicazioni non-ematologiche i cicli non possono essere ripetuti più frequentemente di 21 giorni d'intervallo. Cicli ripetuti di trattamento con infusione di etoposide non devono essere

NL-H-2469-01-DC

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

somministrati prima che il quadro ematico sia stato controllato per i segni di mielosoppressione e non sia stato trovato soddisfacente.

Nel complesso, uno schema di dosaggio usato più frequentemente è di 100 mg / m² per 5 giorni o 120 mg / m² a giorni alterni nei giorni 1, 3 e 5 .

Aggiustamenti del dosaggio:

Il dosaggio di etoposide deve essere modificato per tener conto degli effetti mielosoppressori di altri farmaci in associazione o degli effetti di una precedente terapia con raggi X o di una chemioterapia i quali possono aver compromesso la riserva midollare.

I pazienti non devono iniziare un nuovo ciclo di trattamento con etoposide se la conta dei neutrofili è inferiore a 1.500 cellule/mm³ o la conta delle piastrine è inferiore a 100.000 cellule/mm³, almeno che non causati da malattia maligna.

Dosi successive alla dose iniziale devono essere modificate se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/mm³ per più di 5 giorni o è associata a febbre o infezione, se la conta piastrinica è inferiore a 25.000 cellule/mm³, se si sviluppa una tossicità di 3 o 4 grado o se la clearance renale è inferiore a 50 ml / min.

Pazienti anziani

Il dosaggio non necessita di un aggiustamento.

Insufficienza renale

In pazienti con funzione renale compromessa, la dose iniziale deve essere considerata la seguente modifica iniziale di dosaggio 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

Il dosaggio successivo deve essere basato sulla tolleranza del paziente e l'effetto clinico. Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina <15 ml / min e pertanto in questi pazienti devono essere considerate ulteriori riduzioni del dosaggio.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei bambini.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso. Etoposide non può essere somministrato come iniezione intra arteriosa e intracavitaria.

Etoposide è somministrato per infusione endovenosa lenta . Etoposide NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO MEDIANTE INIEZIONE ENDOVENOSA RAPIDA.

Etoposide deve essere diluito immediatamente prima dell'uso o con 50 mg / ml (5 %) di destrosio in acqua, o con 9 mg / ml (0,9%) di una soluzione di cloruro di sodio per ottenere una concentrazione finale da 0,2 mg / ml fino a 0,4 mg / ml . A concentrazioni più elevate si può verificare la precipitazione di etoposide .

Precauzione per la somministrazione: è stata segnalata ipotensione a seguito di somministrazione endovenosa rapida . Pertanto, si raccomanda che la soluzione di etoposide venga somministrata in un periodo da 30 a 60 minuti. Tempi di infusione più lunghi possono essere necessari in base alla tolleranza del paziente . Come con altri composti potenzialmente tossici , si deve usare cautela nel maneggiare e preparare la soluzione di etoposide . Possono verificarsi reazioni cutanee associate all'esposizione accidentale ad etoposide . Si raccomanda l'uso di guanti . Se la pelle o le mucose vengono a contatto con una soluzione di etoposide, lavare immediatamente la pelle o la mucosa accuratamente con acqua e sapone .

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'etoposide, podofillotossine o derivati delle podofillotossine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Grave compromissione epatica
- Mielosoppressione grave
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'uso concomitante di vaccino contro la febbre gialla o di altri vaccini vivi è controindicato in pazienti immunodepressi (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'etoposide deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il cancro. Durante la somministrazione di etoposide possono verificarsi reazioni nel sito di iniezione. Data la possibilità di stravasamento, si raccomanda di monitorare attentamente il sito di infusione per possibili infiltrazioni durante la somministrazione del farmaco. Non è ancora noto un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento.

L'iniezione di etoposide deve essere somministrata solo per infusione endovenosa lenta (di solito per un periodo da 30 a 60 min) poiché l'ipotensione è stata segnalata come un possibile effetto indesiderato di iniezione endovenosa rapida.

Reazione anafilattica

I medici devono essere consapevoli della possibile comparsa di una reazione anafilattica con etoposide (frequenza: comune) , manifestata con brividi , febbre ,

tachicardia , broncospasmo , dispnea e ipotensione, che può essere fatale (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento è sintomatico . L'infusione deve essere interrotta immediatamente , seguita dalla somministrazione di agenti pressori , corticosteroidi , antistaminici o espansori di volume a discrezione del medico .

Può verificarsi mielosoppressione grave con conseguente infezione o sanguinamento.

E' stata riportata dopo somministrazione di etoposide una mielosoppressione fatale. I pazienti in trattamento con etoposide devono essere osservati accuratamente per la mielosoppressione e frequentemente durante e dopo la terapia. La tossicità più significativa associata alla terapia con etoposide è la dose-limitante la soppressione del midollo osseo . Le seguenti analisi devono essere disponibili all'inizio della terapia e prima di ogni successiva dose di etoposide: conta delle piastrine, emoglobina, globuli bianchi e. conta differenziale Se prima dell'inizio del trattamento con etoposide si è stati sottoposti ad una radioterapia o chemioterapia, deve essere consentito un intervallo adeguato per permettere al midollo di recuperare.

Etoposide non deve essere somministrato a pazienti con conta dei neutrofilo inferiore a 1.500 cell/mm^3 o conta piastrinica inferiore a $100.000 \text{ cellule/mm}^3$, a meno che non siano causate da malattia maligna.

Le dosi successive alla dose iniziale devono essere modificate se la conta dei neutrofilo è inferiore a 500 cellule/mm^3 per più di 5 giorni o è associata a febbre o infezione , se la conta piastrinica è inferiore a $25.000 \text{ cellule/mm}^3$, se si sviluppa una tossicità di 3 o 4 grado o se la clearance renale è inferiore a 50 ml / min . Il dosaggio deve essere modificato per tener conto degli effetti mielosoppressori di altri farmaci in associazione o degli effetti della radioterapia o chemioterapia preventiva che possano aver compromesso la riserva midollare .

Il verificarsi di leucemia acuta , che può manifestarsi con o senza sindrome mielodisplastica , è stato descritto in pazienti che sono stati trattati con etoposide comprendenti regimi chemioterapici . Né il rischio cumulativo, né i fattori predisponenti legati allo sviluppo di leucemia secondaria sono noti . Sono stati suggeriti ruoli di entrambi gli schemi di somministrazione e le dosi cumulative di etoposide, ma non sono stati chiaramente definiti .

Una anomalia cromosomica 11q23 è stata osservata in alcuni casi di leucemia secondaria in pazienti che hanno ricevuto epipodofillotossine . Questa anomalia è vista anche nei pazienti che sviluppano leucemia secondaria dopo essere stati trattati con regimi chemioterapici contenenti epipodofillotossine e nella leucemia che si verificano *de novo*. Un'altra caratteristica che è stata associata con la leucemia secondaria in pazienti che hanno ricevuto epipodofillotossine sembra essere un breve periodo di latenza , con tempo medio di sviluppo della leucemia di circa 32 mesi.

In tutti i casi in cui è considerato l' uso di etoposide per la chemioterapia , il medico deve valutare la necessità e l'utilità del farmaco contro il rischio di reazioni avverse . La maggior parte di tali reazioni avverse sono reversibili , se diagnosticate precocemente . Se si verificano reazioni gravi , il farmaco deve essere ridotto in dosaggio o interrotto e devono essere prese le opportune misure correttive in base al giudizio clinico del medico . La ripresa della terapia con etoposide deve essere

effettuata con cautela e con un'adeguata considerazione dell'ulteriore necessità di farmaco e con molta attenzione alla possibile recidiva della tossicità .

I pazienti con bassi livelli di albumina sierica possono essere ad aumentato rischio di tossicità associata a etoposide. I pazienti con insufficienza epatica e renale devono avere la loro funzione renale ed epatica monitorata regolarmente a causa del rischio di accumulo.

Le infezioni batteriche devono essere poste sotto controllo prima del trattamento con etoposide.

Dato il potenziale mutageno di etoposide, è necessaria una contraccezione efficace sia per i pazienti di sesso maschile che femminile durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. Una consulenza genetica è raccomandata se il paziente vuole avere figli dopo la fine del trattamento. Poiché etoposide può diminuire la fertilità maschile, può essere considerata la conservazione di sperma per una paternità in seguito (vedere 4.6 Gravidanza e allattamento).

Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di etoposide in pazienti pediatrici non sono state studiate sistematicamente.

Etanolo

Questo medicinale contiene 30,5% v / v di etanolo (alcool), che corrisponde a 241,4 mg di etanolo per ml di concentrato cioè

fino a 1,2 g di etanolo per flaconcino da 5 ml, equivalenti a 24,1 ml di birra, 10,1 ml di vino.

fino a 2,4 g di etanolo per flaconcino da 10 ml, equivalenti a 48,3 ml di birra, 20,1 ml di vino.

fino a 6,0 g di etanolo per flaconcino da 25 ml, equivalente a 120,7 ml di birra, 50,3 ml di vino.

fino a 12,1 g di etanolo per flaconcino da 50 ml, equivalente a 214,4 ml di birra, 100,6 ml di vino.

Dannoso per chi soffre di alcolismo.

Da prendere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, bambini e gruppi ad alto rischio come i pazienti con malattia epatica o epilessia.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene 30 mg / ml di alcool benzilico. Non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e allergiche nei neonati e nei bambini fino a 3 anni.

Polisorbato 80

L'iniezione di etoposide contiene polisorbato 80. Nei neonati prematuri il trattamento con un prodotto iniettabile di vitamina E contenente polisorbato 80 è stato associato ad una sindrome da insufficienza epatica e renale pericolosa per la vita, deterioramento polmonare, trombocitopenia ed ascite.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ciclosporine ad alte dosi, con conseguenti concentrazioni superiori a 2000 ng / ml, somministrate con etoposide orale hanno portato ad un aumento dell'80 % dell'esposizione ad etoposide (AUC), con una diminuzione del 38 % della clearance totale di etoposide rispetto alla sola etoposide.

Una terapia concomitante con cisplatino è associata a una ridotta clearance totale di etoposide.

Una terapia concomitante con fenitoina è associata all'aumento della clearance di etoposide e ridotta efficacia.

Una terapia concomitante con warfarin può causare un elevato rapporto internazionale normalizzato (INR). Si raccomanda un attento monitoraggio del INR.

C'è un aumentato rischio di malattia vaccinica sistemica fatale con l'uso del vaccino della febbre gialla. I vaccini vivi sono controindicati nei pazienti immunodepressi. (Vedere 4.3 Controindicazioni).

Un utilizzo in precedenza o concomitante di altri farmaci ad azione simile ai mielosoppressori come etoposide / etoposide fosfato può avere effetti additivi o sinergici (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

In vitro, il legame alle proteine plasmatiche è del 97%. Fenilbutazone, salicilato di sodio, e acido acetilsalicilico possono spostare etoposide dal legame alle proteine plasmatiche.

In esperimenti preclinici è stata riportata resistenza crociata tra antracicline e etoposide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Etoposide può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza. Etoposide è dimostrato essere teratogeno in topi e ratti. Non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono essere avvertite di evitare una gravidanza. Se questi farmaci vengono utilizzati durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante il trattamento con questi farmaci, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se questi farmaci vengono escreti nel latte umano. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte umano ea causa della possibilità di gravi reazioni avverse nei lattanti dovute ad etoposide, deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere l'assunzione del farmaco, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

Fertilità

Dato il potenziale mutageno di etoposide, è necessaria un contraccettivo efficace sia per i pazienti di sesso maschile che femminile durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. Una consulenza genetica è raccomandata se il paziente vuole avere figli dopo la fine del trattamento. Poiché etoposide può diminuire la fertilità maschile, può essere presa in considerazione la conservazione di sperma allo scopo di una paternità successiva.

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.

Se il paziente sente effetti indesiderati quali affaticamento e sonnolenza deve evitare la guida dei veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca gli effetti indesiderati suddivisi per classe sistemico-organica e frequenza definita dalle seguenti categorie: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Molto rara ($< 1/10.000$).

EFFETTI INDESIDERATI RIPORTATI con Etoposide (Termini MedDRA)		
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Comune	Leucemia acuta
<i>Patologie del Sistema emolinfopoietico*</i>	Non comune	Mielosoppressione*, Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Comune	Reazioni tipo anafilattiche**
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Vertigini
	Non comune	Neuropatia periferica
	Rara	Convulsioni***, neurite ottica, cecità corticale transitoria, neurotossicità (e.g., sonnolenza, affaticamento)
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Infarto miocardico, aritmia
<i>Patologie vascolari</i>	Comune	Ipotensione sistolica transitoria a seguito di somministrazione endovenosa rapida, ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Rara	Fibrosi polmonare, polmonite interstiziale
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Dolore addominale, costipazione, nausea e vomito, anoressia
	Comune	Mucositi (comprese stomatiti ed esofagiti), diarrea
	Rara	Disfagia, disgeusia

<i>Patologie epatobiliari</i>	Molto comune	Epatotossicità
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Molto comune	Alopecia, pigmentazione
	Comune	Rash, orticaria, prurito
	Rara	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite di richiamo di radiazione
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Astenia, malessere
	Comune	Stravaso****, flebite

* E' stata riportata mielosoppressione con esito fatale.

** Reazioni di tipo anafilattico possono essere fatali.

***Convulsioni sono occasionalmente associate a reazioni allergiche.

**** Complicazioni postmarketing riportate per lo stravaso includevano tossicità locale ai tessuti molli, gonfiore, dolore, cellulite, e necrosi inclusa la necrosi cutanea.

Nei paragrafi che seguono l'incidenza di eventi avversi, data come percentuale media, derivata da studi che utilizzavano una terapia con etoposide come agente singolo.

Tossicità ematologica:

Mielosoppressione con esito fatale è stata riportata dopo somministrazione di etoposide. La mielosoppressione è più spesso dose-limitante. Il recupero del midollo osseo di solito è completo al giorno 20, e nessuna tossicità cumulativa è stata riportata.

I nadir dei granulociti e delle piastrine tendono a verificarsi circa 10-14 giorni dopo la somministrazione di etoposide o etoposide fosfato a seconda della via di somministrazione e dello schema di trattamento. Il nadir tende a verificarsi prima con somministrazione endovenosa rispetto alla somministrazione orale.

Leucopenia e leucopenia grave (meno di 1.000 cellule/mm³) sono state osservate nel 60-91% e 7 - 17%, rispettivamente, per etoposide / etoposide fosfato. Trombocitopenia e trombocitopenia grave (meno di 50.000 piastrine/mm³) sono state osservate nel 28-41% e 4 - 20%, rispettivamente, per etoposide / etoposide fosfato. Segnalazioni di febbre e infezione erano molto comuni anche nei pazienti con neutropenia trattati con etoposide / etoposide fosfato.

Tossicità gastrointestinale:

Nausea e vomito sono le principali tossicità gastrointestinali di etoposide. La nausea e il vomito possono solitamente essere controllati dalla terapia antiemetica. Sono stati notati nel 31- 43% dei pazienti trattati con etoposide per via endovenosa. L'anoressia è stata riscontrata nel 10-13% dei pazienti e la stomatite nell' 1- 6% di quei pazienti trattati con etoposide per via endovenosa. Diarrea è stata riscontrata nell' 1-13% di questi pazienti.

Alopecia:

Alopecia reversibile, che a volte procede alla calvizie totale, è stata osservata fino al 66% dei pazienti trattati con etoposide.

Cambiamenti di pressione sanguigna

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 alterazioni elettrocardiografiche. L'ipotensione di solito risponde all'interruzione dell'infusione di etoposide e / o ad altre appropriate terapie di supporto. Quando si riprende l'infusione, deve essere utilizzata una velocità di somministrazione più lenta.

Non si è verificata ipotensione ritardata.

Ipertensione:

Negli studi clinici che coinvolgono etoposide, sono stati segnalati episodi di ipertensione. Se l'ipertensione clinicamente significativa si verifica nei pazienti trattati con etoposide, deve essere iniziata un'appropriata terapia di supporto.

Reazioni allergiche:

Reazioni di tipo anafilattico si sono verificate anche durante o immediatamente dopo la somministrazione endovenosa di etoposide. Il ruolo che la concentrazione o velocità di infusione gioca nello sviluppo di reazioni di tipo anafilattico è incerto. La pressione sanguigna di solito si normalizza entro poche ore dopo la cessazione dell'infusione. Le reazioni di tipo anafilattico possono verificarsi con la dose iniziale di etoposide. Con etoposide sono state riportate reazioni fatali acute associate a broncospasmo.

Complicanze metaboliche:

Sindrome da lisi tumorale (talvolta fatale) è stata riportata in seguito all'uso di etoposide in associazione con altri farmaci chemioterapici.

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 totali di 2,4 g/m² fino a 3,5 g/m² somministrate per via endovenosa nell'arco di tre giorni hanno provocato mucositi gravi e mielotossicità.

Acidosi metabolica e casi di grave tossicità epatica sono state riportate in pazienti trattati con dosi superiori a quelle raccomandate di etoposide per via endovenosa. Un antidoto specifico non è disponibile. Il trattamento deve quindi essere sintomatico e di supporto, ed i pazienti devono essere attentamente monitorati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali; derivati delle podofillotossine

Codice ATC: L01CB01

Meccanismo d'azione

Etoposide è un derivato semisintetico della podofillotossina utilizzato nel trattamento di alcune malattie neoplastiche. Le podofillotossine inibiscono la mitosi bloccando l'assemblaggio microtubulare. Etoposide inibisce la progressione del ciclo cellulare in una fase premitotica (tarda S e G2).

Non interferisce con la sintesi degli acidi nucleici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

La concentrazione di etoposide nel sangue e organi è bassa con valori massimi in fegato e reni. Il legame alle proteine può essere alto circa il 98%.

Biotrasformazione

Con una somministrazione endovenosa, la disponibilità di etoposide è meglio descritta come un processo bifasico, con un'emivita iniziale di circa 1,5 ore. Dopo la distribuzione, l'emivita è di circa 40 ore. L'emivita terminale è di 6-8 ore.

Eliminazione

A seguito di una singola dose endovenosa etoposide viene escreto nelle urine per circa il 63% e nelle feci per circa il 31% dopo 80 ore.

Etoposide è controllato da entrambi i processi renali e non renali cioè il metabolismo e l'escrezione biliare. In pazienti con disfunzione renale la clearance plasmatica di etoposide è diminuita.

Negli adulti, la clearance totale di etoposide è correlata alla clearance della creatinina, alla concentrazione sierica di albumina e alla clearance non renale. Nei bambini, elevati livelli sierici di ALT sono associati con una ridotta clearance corporea totale del farmaco. Un precedente uso di cisplatino può risultare in una diminuzione di clearance totale di etoposide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Etoposide ha dimostrato di essere embriotossico e teratogeno in esperimenti su animali con topi e ratti.

Ci sono risultati positivi in test in vitro e in vivo per quanto riguarda le mutazioni genetiche e cromosomiche indotte da etoposide. I risultati giustificano il sospetto di un effetto mutageno negli esseri umani.

Non sono stati effettuati test su animali per quanto riguarda la cancerogenicità. Basato sull'effetto lesivo sul DNA e le proprietà mutagene, etoposide è potenzialmente cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 300

Polisorbato 80 (E433)
Alcool benzilico (E1519)
Etanolo
Acido citrico anidro (E 330)

6.2 Incompatibilità

I dispositivi di plastica prodotti con polimeri acrilici o ABS si incrinano quando sono utilizzati con etoposide non diluito. Questo effetto non è stato segnalato con etoposide dopo diluizione del concentrato per soluzione per infusione secondo le istruzioni.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli riportati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino prima dell'apertura

2 anni

Dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita ad una concentrazione di 0,2 mg / ml o 0,4 mg / ml è stata dimostrata fino a 24 ore a 15 ° C -25 ° C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 12 ore a 15 ° C - 25 ° C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni controllate e convalidate di asepsi .

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Non congelare. Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare il prodotto diluito in frigorifero (2°C - 8°C), in quanto ciò può causare la precipitazione.

Non devono essere utilizzate soluzioni che mostrano segno di precipitazione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I.chiaro stampato da 5 ml, 10 ml, 30 ml e 50 ml chiusi con tappo in gomma bromobutilica da 20 millimetri sigillato con ghiere in alluminio di tipo flip-off da 20 millimetri (verde, blu, rossa e gialla, rispettivamente).

Confezioni: etoposide è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino da 5 ml, 10 ml, 25 ml e 50 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Etoposide non deve essere utilizzato senza diluizione . Diluire con 9 mg / ml (0,9%) di una soluzione di cloruro di sodio o 50 mg / ml (5 %)di destrosio . Non devono essere utilizzate soluzioni che mostrano segni di precipitazione .

Per informazioni sulla sicurezza e lo smaltimento dei rifiuti , devono essere seguite le linee guida in materia di sicurezza dei farmaci antineoplastici. Qualsiasi contatto con il fluido deve essere evitato . Durante la preparazione e la ricostituzione deve essere utilizzata una tecnica di lavorazione rigorosamente asettica; le misure di protezione devono includere l'uso di guanti , mascherina , occhiali e indumenti protettivi . Si raccomanda l'uso di una cappa a flusso d'aria laminare verticale (LAF).

I guanti devono essere indossati durante la somministrazione . I citotossici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza .Le procedure di smaltimento dei rifiuti devono tenere conto della natura citotossica di questa sostanza .

Se la pelle , le mucose o gli occhi vengono a contatto con etoposide , lavare immediatamente con abbondante acqua . Il sapone può essere utilizzato per la pulizia della pelle .

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road
Bordon, Hampshire GU35 0NF
Regno Unito

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

AIC n. 043309018 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 Flaconcino in vetro da 5 ml

AIC n. 043309020 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 Flaconcino in vetro da 10 ml

AIC n. 043309032 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 Flaconcino in vetro da 25 ml

AIC n. 043309044 - "20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 Flaconcino in vetro da 50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO