

Allegato III

Informazioni sul prodotto

Nota:

queste informazioni sul prodotto sono il risultato della procedura di deferimento correlata alla Decisione della Commissione.

Le informazioni sul prodotto sono state successivamente aggiornate dalle autorità competenti dello Stato membro, in collaborazione con lo Stato membro di riferimento, a seconda dei casi, in conformità con le procedure descritte nel Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ETOPOPHOS e denominazioni associate (vedere Allegato 1) polvere per soluzione per infusione 100 mg

ETOPOPHOS e denominazioni associate (vedere Allegato 1) polvere per soluzione per infusione 1000 mg

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna fiala contiene 113,6 mg di etoposide fosfato equivalenti a 100 mg di etoposide.

Ciascuna fiala contiene 1136 mg di etoposide fosfato equivalenti a 1000 mg di etoposide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

[Da completare a livello nazionale]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro del testicolo

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, 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

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule negli adulti.

Linfoma di Hodgkin

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del linfoma di Hodgkin nei pazienti adulti e pediatrici.

Linfoma non Hodgkin

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del linfoma non Hodgkin nei pazienti adulti e pediatrici.

Leucemia mieloide acuta

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento della leucemia mieloide acuta nei pazienti adulti e pediatrici.

Neoplasia gestazionale trofoblastica

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, 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

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è indicato in combinazione con altri agenti chemioterapici approvati per il trattamento del cancro dell'ovaio non epiteliale negli adulti.

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è indicato per il trattamento del cancro dell'ovaio epiteliale refrattario/resistente al platino negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Adulti

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

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Linfoma di Hodgkin; linfoma non Hodgkin; leucemia mieloide acuta

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

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

La sicurezza e l'efficacia di VEPESID e denominazioni associate nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Insufficienza renale

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

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

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Mielosoppressione

La soppressione del midollo osseo dose-limitante rappresenta la tossicità più significativa associata alla terapia a base di ETOPOPHOS, e denominazioni associate. In seguito alla somministrazione di etoposide fosfato, è stata riportata mielosoppressione fatale. Nei pazienti trattati con ETOPOPHOS, e denominazioni associate, 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 ETOPOPHOS, e denominazioni associate: 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. ETOPOPHOS, e denominazioni associate, non deve essere somministrato a pazienti con conta dei neutrofili inferiore a 1.500 cellule/mm³ oppure conta piastrinica inferiore a 100.000 cellule/mm³, a meno che queste non siano dovute a malattia maligna. Le dosi successive a quella iniziale devono essere aggiustate se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/mm³ per più di 5 giorni o è associata a febbre o infezione, se la conta piastrinica è inferiore a 25.000 cellule/mm³, se si sviluppa una qualsiasi tossicità di grado 3 o 4 oppure se la clearance renale è inferiore a 50 ml/min.

Può verificarsi una mielosoppressione grave con conseguente infezione o emorragia. Le infezioni batteriche devono essere tenute sotto controllo prima del trattamento con ETOPOPHOS, e denominazioni associate.

Leucemia secondaria

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

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

Ipersensibilità

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

Ipotensione

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, 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 ETOPOPHOS, e denominazioni associate, possono verificarsi reazioni nel sito di iniezione. Data la possibilità di stravasamento, si raccomanda di monitorare attentamente il sito di infusione per rilevare possibili infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale.

Livelli bassi di albumina nel siero

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

Funzionalità renale compromessa

Nei pazienti affetti da insufficienza renale moderata (CrCl =15 - 50 ml/min) o severa (CrCl <15ml/min) sottoposti a emodialisi, l'etoposide deve essere somministrato a un dosaggio ridotto (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti affetti da insufficienza 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 affetti da insufficienza epatica devono essere monitorati regolarmente a causa del rischio di accumulo.

Sindrome da lisi tumorale

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

Potenziale mutageno

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di etoposide fosfato

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

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

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

Dato che etoposide fosfato viene convertito *in vivo* in etoposide mediante fosforilazione, occorre prestare attenzione quando si somministra etoposide fosfato insieme a medicinali che inibiscono l'attività di fosfatasi in quanto tali combinazioni possono ridurre l'efficacia di etoposide fosfato.

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

Effetto di etoposide fosfato sulla farmacocinetica di altri medicinali

La co-somministrazione di medicinali antiepilettici e ETOPOPHOS, e denominazioni associate, può causare una riduzione del controllo delle crisi convulsive pre via delle interazioni farmacocinetiche tra i medicinali.

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

Interazioni farmacodinamiche

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

L'uso precedente o concomitante di altri medicinali con azione mielosoppressiva simile all'etoposide può causare effetti aggiuntivi o sinergici (vedere paragrafo 4.4).

È stata segnalata resistenza crociata tra antracicline ed etoposide negli studi pre-clinici.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

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

Gravidanza

I dati sull'uso di etoposide fosfato 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. ETOPOPHOS, e denominazioni associate, non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con l'etoposide. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare il concepimento di un figlio. Le donne in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 6 mesi successivi alla fine dello stesso. In caso di utilizzo di questo medicinale durante la gravidanza o di concepimento di un figlio durante il trattamento con questo medicinale, la paziente deve essere informata del potenziale pericolo per il feto.

Allattamento

L'etoposide viene escreto nel latte materno. I neonati allattati da donne che hanno assunto ETOPOPHOS, o denominazioni associate, corrono il rischio di sviluppare reazioni avverse gravi.

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La soppressione del midollo osseo dose-limitante rappresenta la tossicità più significativa associata alla terapia a base di ETOPOPHOS, e denominazioni associate. Negli studi clinici nei quali ETOPOPHOS, e denominazioni associate, 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 ETOPOPHOS, e denominazioni associate. Queste reazioni avverse vengono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, che viene definita dalle seguenti categorie: *molto comune* ($\geq 1/10$), *comune* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *non comune* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *raro* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *non nota* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa (termini MedDRA)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	comune	infezione
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	comune	leucemia acuta
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	molto comune	anemia, leucopenia, mielosoppressione*, neutropenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	comune	reazioni anafilattiche**
	non nota	angioedema, broncospasmo
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	non nota	sindrome da lisi tumorale
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	comune	capogiro

	non comune	neuropatia periferica
	raro	cecità corticale transitoria, neurotossicità (<i>ad es.</i> , sonnolenza e affaticamento), neurite ottica, crisi epilettiche***
<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	aumento di alanina aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubina, 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	infertilità
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	molto comune	astenia, malessere
	comune	stravaso****, flebite
	raro	piressia
<p>*Sono stati riportati casi di mielosoppressione con esito fatale. **Le reazioni anafilattiche possono essere fatali. ***La crisi convulsiva è occasionalmente associata a reazioni allergiche. ****Le complicanze post-marketing riportate per lo stravaso comprendevano tossicità del tessuto molle locale, gonfiore, dolore, cellulite e necrosi, tra cui necrosi cutanea.</p>		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Tossicità ematologica

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

Tossicità gastrointestinale

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

Alopecia

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

Ipotensione

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

Ipertensione

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

Ipersensibilità

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

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 ETOPOPHOS, e denominazioni associate, in 7 studi clinici) dei pazienti trattati con ETOPOPHOS e denominazioni associate. 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 fosfato sono state riportate anche reazioni acute fatali associate a broncospasmo. Inoltre, sono stati riportati casi di apnea con ripresa spontanea della respirazione alla cessazione dell'infusione.

Complicanze metaboliche

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione elencato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'etoposide fosfato viene metabolizzato *in vivo* nel principio attivo etoposide mediante un processo di defosforilazione. Il meccanismo d'azione di etoposide fosfato è lo stesso di etoposide.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Insufficienza 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).

Insufficienza epatica

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

Popolazione anziana

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

Popolazione pediatrica

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

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

Genere

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

Interazioni con altri medicinali

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

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

Mutagenicità

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

Tossicità riproduttiva

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

Potenziale carcinogeno

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Dextran 40

[Da completare a livello nazionale]

6.2 Incompatibilità

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

[Da completare a livello nazionale]

6.3 Periodo di validità

[Da completare a livello nazionale]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Da completare a livello nazionale]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[Da completare a livello nazionale]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Seguire le procedure vigenti per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali oncologici.

Prestare attenzione quando si maneggiano prodotti citostatici. Adottare sempre le misure necessarie per evitare l'esposizione. Come per altri composti potenzialmente tossici, occorre prestare attenzione quando si manipolano e si preparano le soluzioni di ETOPOPHOS e denominazioni associate. Possono verificarsi reazioni cutanee associate all'esposizione accidentale a ETOPOPHOS e denominazioni associate. Si raccomanda l'uso di guanti. In caso di contatto tra etoposide fosfato e la pelle o le mucose, lavare immediatamente la pelle con acqua e sapone e sciacquare le mucose con acqua.

Le soluzioni di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, devono essere preparate in condizioni asettiche.

Preparazione di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, 100 mg polvere per soluzione per infusione

Prima dell'uso, il contenuto di ogni fiala deve essere ricostituito con 5 ml o 10 ml di:

- acqua per preparazioni iniettabili o,
- soluzione glucosata al 5% o,
- soluzione di sodio cloruro allo 0,9%.

Questo produrrà una soluzione madre ricostituita contenente 20 mg/ml oppure 10 mg/ml di etoposide.

Dopo la ricostituzione, la soluzione può essere somministrata senza ulteriore diluizione oppure può essere ulteriormente diluita con una soluzione glucosata al 5% o una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per ottenere concentrazioni inferiori che possono arrivare fino allo 0,1 mg/ml di etoposide.

I prodotti somministrati per via parenterale devono essere esaminati visivamente per controllare l'eventuale presenza di particolato o cambiamento di colore prima della somministrazione. Qualora si riscontri uno di questi due fenomeni, la soluzione ricostituita deve essere scartata.

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è un prodotto esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione di ETOPOPHOS e denominazioni associate 1000 mg polvere per soluzione per infusione

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, da 1000 mg è destinato a essere manipolato da parte di personale farmaceutico nei reparti ospedalieri per la preparazione di citostatici. Tutte le fasi della preparazione devono essere eseguite in condizioni di circolazione d'aria a flusso laminare. Le soluzioni devono essere preparate in condizioni asettiche. Il tappo della fiala deve essere forato solo una volta e per l'infusione della soluzione deve essere utilizzato un set sterile per trasfusioni o qualsiasi altro dispositivo ausiliario. Se vengono impiegati dei perforatori, questi devono essere dotati di filtri antiparticolato o devono essere adottate altre misure (*ad es.*, filtri in linea) per garantire che vengano somministrate solo soluzioni prive di particelle.

Il contenuto di ogni fiala per iniezione di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, da 1000 mg deve essere diluito in 100 ml di:

- acqua per preparazioni iniettabili o,
- soluzione glucosata al 5% o,
- soluzione di sodio cloruro allo 0,9%.

Questo produrrà una soluzione ricostituita contenente 10 mg/ml di etoposide.

La soluzione madre risultante può essere somministrata senza ulteriore diluizione oppure può essere ulteriormente diluita con una soluzione glucosata al 5% o una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per ottenere una concentrazione finale di 0,1 mg/ml di etoposide.

La soluzione madre deve essere prelevata in condizioni asettiche in base alla prescrizione del medico e trasferita nei flaconi per infusione e/o nelle siringhe dei singoli pazienti. Per il prelievo occorre garantire una misurazione precisa. La soluzione madre deve essere utilizzata il prima possibile (vedere paragrafo 6.3).

I prodotti somministrati per via parenterale devono essere esaminati visivamente per controllare l'eventuale presenza di particolato o cambiamento di colore prima della somministrazione. Qualora si riscontri uno di questi due fenomeni, la soluzione ricostituita deve essere scartata.

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

[Vedere Allegato 1 - da completare a livello nazionale]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Da completare a livello nazionale]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: <{GG mese AAAA}>;

Data del rinnovo più recente: <{GG mese AAAA}>;

[Da completare a livello nazionale]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

[Da completare a livello nazionale]

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito internet di [collegamento all'agenzia di ricerca di mercato].

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE SECONDARIA E SULLA CONFEZIONE PRIMARIA

TESTO DELL'ETICHETTA DEL CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ETOPOPHOS e denominazioni associate 100 mg Polvere per soluzione per infusione
ETOPOPHOS e denominazioni associate 1000 mg Polvere per soluzione per infusione

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

Etoposide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala contiene 100 mg di etoposide (come fosfato)
Ogni fiala contiene 1000 mg di etoposide (come fosfato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio citrato
Dextran 40

[Da completare a livello nazionale]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Da completare a livello nazionale]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico. Maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Da completare a livello nazionale]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Da completare a livello nazionale]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Da completare a livello nazionale]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Da completare a livello nazionale]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completare a livello nazionale]

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della fiala (100 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ETOPOPHOS e denominazioni associate 100 mg Polvere per soluzione per infusione

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

Etoposide

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Da completare a livello nazionale]

6. ALTRO

Esclusivamente monouso.
Citotossico. Maneggiare con cautela.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della fiala (1000 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ETOPOPHOS e denominazioni associate 1000 mg Polvere per soluzione per infusione

[Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale]

Etoposide (come fosfato)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Da completare a livello nazionale]

6. ALTRO

Citotossico. Maneggiare con cautela.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

ETOPOPHOS e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg Polvere per soluzione per infusione

ETOPOPHOS e denominazioni associate (vedere Allegato 1) 1000 mg Polvere per soluzione per infusione

Etoposide fosfato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ETOPOPHOS, e denominazioni associate, e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ETOPOPHOS, e denominazioni associate
3. Come le verrà somministrato ETOPOPHOS e denominazioni associate
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ETOPOPHOS e denominazioni associate
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ETOPOPHOS, e denominazioni associate, e a cosa serve

Il nome di questo medicinale è ETOPOPHOS e denominazioni associate. Ogni fiala contiene etoposide fosfato equivalente a etoposide 100 mg o 1000 mg come principio attivo.

L'etoposide appartiene a un gruppo di medicinali chiamati citostatici che vengono usati nel trattamento dei tumori.

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, viene utilizzato nel trattamento di alcuni tipi di tumori nei pazienti adulti:

- tumore testicolare
- carcinoma polmonare a piccole cellule
- tumore del sangue (leucemia mieloide acuta)
- tumori del sistema linfatico (linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin)
- tumori dell'apparato riproduttivo (neoplasia gestazionale trofoblastica e tumore ovarico)

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, viene utilizzato nel trattamento di alcuni tipi di tumori nei pazienti pediatrici:

- tumore del sangue (leucemia mieloide acuta)
- tumori del sistema linfatico (linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin)

Il motivo per cui Le è stato prescritto ETOPOPHOS, e denominazioni associate, va discusso con il medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere ETOPOPHOS, e denominazioni associate

Non prenda ETOPOPHOS e denominazioni associate

- se è allergico a etoposide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se le è stato da poco somministrato un vaccino vivo, incluso quello per la febbre gialla;
- se sta allattando o ha in programma di allattare.

Se uno dei casi qui sopra la riguardano, o se non ne è sicuro, si rivolga al medico che saprà consigliarla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere ETOPOPHOS e denominazioni associate

- se ha delle **infezioni in corso**;
- se si è sottoposto di recente a **radioterapia o chemioterapia**;
- se ha livelli bassi nel sangue di una proteina chiamata **albumina**;
- se ha problemi al fegato o ai reni.

Un trattamento oncologico efficace può distruggere le cellule tumorali rapidamente e in grande quantità. Molto raramente, questo può far sì che vengano rilasciate nel sangue quantità dannose di sostanze derivanti da queste cellule tumorali. In tal caso, possono manifestarsi problemi al fegato, ai reni, al cuore o al sangue, che possono essere fatali se non vengono trattati.

Per evitare ciò, il medico dovrà sottoporla a esami del sangue regolari per monitorare il livello di queste sostanze durante il trattamento con questo medicinale.

Questo medicinale può causare una riduzione del livello di alcune cellule sanguigne, che potrebbe portare a infezioni, oppure far sì che il sangue non coaguli come dovrebbe, qualora si tagli. Per essere sicuri che ciò non avvenga, verrà sottoposto a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento e prima dell'assunzione di ogni dose.

Se è affetto da funzionalità epatica o renale ridotta, il medico potrebbe decidere di sottoporla a esami del sangue regolari per monitorare tali funzionalità.

Altri medicinali e ETOPOPHOS e denominazioni associate

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha assunto di recente o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è particolarmente importante

- se sta assumendo un medicinale chiamato ciclosporina (un medicinale utilizzato per ridurre l'attività del sistema immunitario);
- se si sta sottoponendo a una terapia a base di cisplatino (un medicinale utilizzato per trattare i tumori);
- se sta assumendo fenitoina o altri medicinali per l'epilessia;
- se sta assumendo warfarin (un medicinale utilizzato per prevenire la formazione di coaguli nel sangue);
- se le sono stati somministrati di recente dei vaccini vivi;
- se sta assumendo fenilbutazone, salicilato di sodio o acido acetilsalicilico;
- se sta assumendo delle antracicline (una categoria di medicinali antitumorali);

- se sta prendendo dei medicinali con un meccanismo d'azione simile a quello di ETOPOPHOS e denominazioni associate.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non chiaramente indicato dal medico.

Durante l'assunzione di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, non è consentito allattare al seno.

I pazienti di sesso maschile e femminile in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo efficace (*ad es.*, metodo di barriera o preservativo) durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento con ETOPOPHOS e denominazioni associate.

Ai pazienti di sesso maschile in trattamento con ETOPOPHOS, e denominazioni associate, si raccomanda di NON concepire figli durante il trattamento e nei 6 mesi dopo la fine del trattamento. Inoltre, si consiglia ai pazienti di sesso maschile di richiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

I pazienti di sesso maschile e femminile che intendono avere dei figli dopo il trattamento con ETOPOPHOS, e denominazioni associate, devono discuterne con il loro medico o il personale infermieristico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di etoposide sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, se si sente stanco, se ha la nausea, le vertigini o una sensazione di testa leggera, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari prima di averne parlato con il medico.

ETOPOPHOS e denominazioni associate contiene

Da completare a livello nazionale

3. Come le verrà somministrato ETOPOPHOS e denominazioni associate

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, le verrà somministrato da un medico o un infermiere, sotto forma di un'infusione venosa lenta. Questa potrebbe richiedere da 30 a 60 minuti.

La dose è personalizzata e verrà calcolata dal medico. La dose abituale, basata su etoposide, è da 50 mg/m² di superficie corporea al giorno a 100 mg/m² di superficie corporea al giorno somministrata per 5 giorni di seguito oppure la dose può essere compresa tra 100 mg/m² di superficie corporea e 120 mg/m² di superficie corporea da somministrare nei giorni 1, 3 e 5. Il ciclo di trattamento può essere ripetuto in base ai risultati degli esami del sangue, ma si dovranno attendere almeno 21 giorni dal primo ciclo di trattamento.

Nei bambini che vengono trattati per un tumore del sangue o del sistema linfatico la dose utilizzata è compresa tra 75 mg/m² di superficie corporea al giorno a 150 mg/m² di superficie corporea al giorno per una durata da 2 a 5 giorni.

Il medico può a volte prescrivere una dose diversa in particolare se sta ricevendo, o ha ricevuto, altri trattamenti per il tumore oppure se ha problemi ai reni.

Se le viene somministrata una quantità di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, superiore a quella necessaria

Dato che ETOPOPHOS, e denominazioni associate, le verrà somministrato da un medico o un infermiere, il sovradosaggio è improbabile. Tuttavia, in questo caso il medico tratterà i sintomi che compariranno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico o l'infermiere immediatamente se sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi: gonfiore della lingua o della gola, difficoltà di respirazione, battito accelerato, rossore della pelle o irritazione cutanea. Questi potrebbero essere segni di una reazione allergica grave.

A volte è stato riscontrato un danno grave **al fegato, ai reni o al cuore** per via di una condizione chiamata sindrome da lisi tumorale, dovuta a quantità dannose di sostanze rilasciate nel flusso sanguigno dalle cellule tumorali, quando il paziente ha assunto ETOPOPHOS, e denominazioni associate, insieme ad altri medicinali per trattare il tumore.

Possibili effetti indesiderati riferiti con ETOPOPHOS e denominazioni associate sono;

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- malattie del sangue (per questo motivo verranno eseguiti esami del sangue tra i cicli del trattamento)
- perdita temporanea dei capelli
- nausea e vomito
- dolore addominale
- perdita di appetito
- variazioni nel colore della pelle (pigmentazione)
- stipsi
- sensazione di debolezza (astenia)
- malessere generale
- danni al fegato (epatotossicità)
- enzimi del fegato aumentati
- aumento della bilirubina (ittero)

Effetti indesiderati comuni (possono colpire da 1-10 a 1-100 persone)

- leucemia acuta
- battito cardiaco irregolare (aritmia) o attacco di cuore (infarto miocardico)
- capogiro
- diarrea
- reazioni nel sito di infusione
- reazioni allergiche gravi
- pressione sanguigna elevata
- pressione sanguigna bassa
- ulcere alle labbra, alla bocca o alla gola
- problemi cutanei come prurito o irritazione
- infiammazione di una vena
- infezione

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire da 1-100 a 1-1000 persone)

- formicolio o intorpidimento alle mani e ai piedi
- sanguinamento

Effetti indesiderati rari (possono colpire da 1-1.000 a 1-10.000 persone)

- reflusso acido
- cecità temporanea

- arrossamento
- difficoltà a deglutire
- alterazione del senso del gusto
- reazioni allergiche gravi
- convulsioni
- febbre
- sonnolenza o stanchezza
- problemi respiratori
- reazioni gravi della pelle e/o delle mucose che possono comprendere vesciche dolorose e febbre, oltre a distacco esteso della pelle (sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)
- un'irritazione simile a un'ustione solare può verificarsi sulla pelle precedentemente esposta a radioterapia e può essere di grave entità (dermatite da recall di radiazioni)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- sindrome da lisi tumorale (complicanze dovute a sostanze rilasciate nel sangue dalle cellule tumorali)
- gonfiore del viso e della lingua
- infertilità
- difficoltà respiratoria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. In alternativa, può segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione [nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ETOPOPHOS e denominazioni associate

Da completare a livello nazionale

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sulla fiala dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ETOPOPHOS e denominazioni associate

- Il principio attivo è etoposide fosfato. Ciascuna fiala contiene 100 mg o 1000 mg di etoposide fosfato.
- Gli altri ingredienti sono sodio citrato e Dextran 40.

Da completare a livello nazionale

Descrizione dell'aspetto di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, e contenuto della confezione

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è una polvere secca di colore da bianco a bianco sporco. Viene fornita in una fiala di vetro con un tappo di gomma butilica e un sigillo flip-off di alluminio.

Da completare a livello nazionale

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Vedere Allegato I - da completare a livello nazionale

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italy
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

Da completare a livello nazionale

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione della soluzione endovenosa

Seguire le procedure vigenti per la corretta manipolazione e lo smaltimento dei medicinali oncologici.

Le soluzioni di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, devono essere preparate in condizioni asettiche.

Prima dell'uso, il contenuto di ogni fiala deve essere ricostituito con 5 ml o 10 ml di:

- acqua per preparazioni iniettabili o,
- soluzione glucosata al 5% o,
- soluzione di sodio cloruro allo 0,9%.

Questo produrrà una soluzione madre ricostituita contenente 20 mg/ml oppure 10 mg/ml di etoposide. Dopo la ricostituzione, la soluzione può essere somministrata senza ulteriore diluizione oppure può essere ulteriormente diluita con una soluzione glucosata al 5% o una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per ottenere concentrazioni inferiori che possono arrivare fino allo 0,1 mg/ml di etoposide.

Utilizzare solo soluzioni limpide. Le soluzioni torbide o che presentano un cambiamento di colore devono essere scartate.

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è un prodotto esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione di ETOPOPHOS e denominazioni associate 1000 mg Polvere per soluzione per infusione

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, da 1000 mg è destinato a essere manipolato da parte di personale farmaceutico nei reparti ospedalieri per la preparazione di citostatici. Tutte le fasi della preparazione devono essere eseguite in condizioni di circolazione d'aria a flusso laminare. Le soluzioni devono essere preparate in condizioni asettiche. Il tappo della fiala deve essere forato solo una volta e per l'infusione della soluzione deve essere utilizzato un set sterile per trasfusioni o qualsiasi altro dispositivo ausiliario. Se vengono impiegati dei perforatori, questi devono essere dotati di filtri antiparticolato o devono essere adottate altre misure (*ad es.*, filtri in linea) per garantire che vengano somministrate solo soluzioni prive di particelle.

Il contenuto di ogni fiala per iniezione di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, da 1000 mg deve essere diluito in 100 ml di:

- acqua per preparazioni iniettabili o,
- Soluzione glucosata al 5% o

- soluzione di sodio cloruro allo 0,9%.

Questo produrrà una soluzione ricostituita contenente 10 mg/ml di etoposide.

La soluzione madre risultante può essere somministrata senza ulteriore diluizione oppure può essere ulteriormente diluita con una soluzione glucosata al 5% o una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per ottenere una concentrazione finale di 0,1 mg/ml di etoposide.

La soluzione madre deve essere prelevata in condizioni asettiche in base alla prescrizione del medico e trasferita nei flaconi per infusione e/o nelle siringhe dei singoli pazienti. Per il prelievo occorre garantire una misurazione precisa. La soluzione madre deve essere utilizzata il prima possibile.

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, non deve essere fisicamente mescolato con altri medicinali.

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

Somministrazione e dosaggio

ETOPOPHOS e denominazioni associate viene somministrato per infusione endovenosa lenta. (solitamente nell'arco di 30 - 60 minuti) (vedere paragrafo 4.4). ETOPOPHOS, e denominazioni associate, **NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO PER INIEZIONE ENDOVENOSA RAPIDA.**

La dose raccomandata di ETOPOPHOS, e denominazioni associate, è da 50 mg/m²/die a 100 mg/m²/die (equivalente a etoposide) somministrata dal giorno 1 al giorno 5 oppure può essere compresa tra 100 mg/m² e 120 mg/m² da somministrare nei giorni 1, 3 e 5, ogni 3 - 4 settimane in combinazione con altri medicinali indicati nella malattia da trattare. La dose deve essere modificata per tenere conto degli effetti mielosoppressivi di altri medicinali presenti nella combinazione oppure degli effetti delle radio o chemioterapia precedente, che possono aver compromesso la riserva midollare.

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

Prestare attenzione per evitare lo stravasamento.

Pazienti anziani

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

Uso pediatrico

ETOPOPHOS, e denominazioni associate, nei pazienti pediatrici è stato utilizzato alle dosi comprese tra 75 mg/m²/die e 150 mg/m²/die (equivalente a etoposide) per 2 - 5 giorni in combinazione con altri agenti antineoplastici. Le linee guida e i protocolli specializzati correnti devono essere consultati per adottare il regime terapeutico appropriato.

Insufficienza renale

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

**Clearance della creatinina
misurata**

>50 ml/min

15-50 ml/min

Dose di etoposide fosfato

100% della dose

75% della dose

Il dosaggio successivo deve basarsi sulla tolleranza del paziente e sull'effetto clinico. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min e in dialisi, occorre prendere in considerazione un'ulteriore riduzione della dose.