Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Bristol-Myers Squibb 3, Rue Joseph Monier - BP 325, Rueil-Malmaison, 92506, France	Etopophos	100 mg	Pó para solução injetável	viaintravenosa
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29, Munique, 80636, Germany	Etopophos	100 mg	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29, Munique, 80636, Germany	Etopophos	1000 mg	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Suécia	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Etopofos	100 mg	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Limited Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, UB8 1 DH, United Kingdom	Etopophos	100 mg	Pó para solução injetável	viaintravenosa

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O fosfato de etoposido injetável é fornecido na forma de um pó liofilizado não pirogénico para reconstituição e/ou diluição com um veículo parentérico adequado antes de administração intravenosa (IV) e está disponível como frasco estéril de dose única de 114 mg de fosfato de etoposido (equivalente a 100 mg de etoposido) e como frasco para várias doses de 1140 mg de fosfato de etoposido (equivalente a 1000 mg de etoposido) (apenas na Alemanha).

O Etopophos contém fosfato de etoposido, um pró-fármaco do etoposido que é rapidamente convertido em etoposido *in vivo*. O etoposido é um derivado semissintético da podofilotoxina, que quebra o ADN de cadeia dupla através de uma interação com a topoisomerase de ADN II ou através da formação de radicais livres. O etoposido é utilizado no tratamento de várias doenças neoplásicas. A primeira aprovação europeia foi na Suécia em 12 de abril de 1996. O Etopophos encontra-se aprovado nos seguintes países: DE, FR, SE e UK.

O Etopophos e nomes associados foi incluído na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM), redigida pelo CMDh, nos termos do artigo 30.º, n.º 2, da Diretiva 2001/83/CE.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento supramencionado, a Comissão Europeia notificou o CHMP/a Agência Europeia de Medicamentos, em 14 de outubro de 2015, relativamente a um procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE para o Etopophos e nomes associados, com vista a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos autorizados a nível nacional e, assim, harmonizar a informação do medicamento em toda a UE.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

As indicações revistas na secção 4.1 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) são:

- Cancro testicular: primeira linha, cancro testicular recorrente ou refratário
- Cancro do pulmão de pequenas células
- Linfoma Hodgkin
- Linfoma não-Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda
- Neoplasia trofoblástica gestacional
- Cancro dos ovários: cancro dos ovários não epitelial e cancro dos ovários epitelial resistente/refratário à platina

Foram acordadas indicações pediátricas nas seguintes indicações:

- Linfoma Hodgkin
- Linfoma não-Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda

Relativamente à posologia, secção 4.2 do RCM, as doses foram harmonizadas para todas as indicações e populações de doentes — adultos e pediátricos.

A dose recomendada em doentes adultos é de 50 a 100 mg/m^2/dia nos dias 1 a 5 de acordo com as atuais diretrizes da prática clínica; contudo, quando administrada em três dias (p. ex. dias 1, 3 e 5), a

dose diária que é mais frequentemente utilizada pode ser de 100 a 120 mg/m^2 a cada 3 a 4 semanas em associação com outros medicamentos indicados na doença a tratar.

Em doentes pediátricos diagnosticados com linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin ou leucemia mieloide aguda, o CHMP recomendou o intervalo de 75 a 150 mg/m^2/dia durante 2 a 5 dias em associação com outros agentes antineoplásicos, conforme sustentado por estudos realizados por grupos internacionais importantes como o Grupo de Estudo da Doença de Hodgkin da Sociedade Alemã de Oncologia Pediátrica e Hematologia, o Grupo de Cancro Infantil (*The Children's Cancer Group*) e o Grupo de Leucemia Infantil da Organização Europeia de Investigação e Tratamento do Cancro, entre outros. No entanto, o regime de tratamento e a posologia nestas indicações pediátricas devem ser escolhidos de acordo com o padrão de cuidados local.

Em doentes com insuficiência renal, o CHMP concordou em não recomendar uma redução da dose quando a depuração da creatinina é > 50 ml/min, conforme sustentado pela literatura disponível[1][2][3][4][5]. Na insuficiência renal (depuração da creatinina [CrCl] de 15-50 ml/min), é recomendada uma redução da dose de 25 %. O titular da AIM também discutiu uma redução da dose para doentes com doença renal terminal (CrCl < 15 ml/min). Os dados da literatura para doentes com CrCl inferior a 15 ml/min e sob diálise sugerem fortemente que é necessária uma maior redução da dose nestes doentes, tal como revisto por Inoue et al. (2004)[6]. Isto foi abordado através de uma advertência na secção 4.2 do RCM.

A hipersensibilidade foi adicionada como uma contraindicação na secção 4.3 do RCM, de acordo com a diretriz relativa aos RCM. Dado que a imunossupressão é um efeito secundário muito frequente do etoposido, o uso concomitante de vacinas vivas foi adicionado como uma contraindicação, o que também está de acordo com a diretriz relativa aos RCM. Por fim, o aleitamento também foi incluído como uma contraindicação, com uma referência à secção 4.6 do RCM onde o aleitamento é descrito em maior detalhe.

As seguintes advertências e precauções especiais de utilização foram harmonizadas na secção 4.4, estando já incluídas em alguns ou na maioria dos RCM nacionais: mielossupressão, leucemia secundária, hipersensibilidade, reação no local da injeção, baixa albumina sérica, insuficiência renal e hepática, síndrome de lise tumoral e potencial mutagénico.

Na secção 4.5 do RCM, as interações que foram documentadas na maioria dos RCM nacionais atuais foram mantidas no texto harmonizado.

No que respeita à fertilidade, gravidez e aleitamento (secção 4.6 do RCM), foi incluída informação dirigida a mulheres em idade fértil relativamente à contraceção em homens e mulheres. A secção relativa à gravidez foi revista de acordo com a diretriz relevante[7]. No que respeita ao aleitamento, foi adicionada informação sobre o facto de o etoposido ser excretado no leite (Medications and Mothers' Milk [medicamentos e leite materno]: Thomas W. Hale). Dado que as mulheres a amamentar podem substituir a amamentação por produtos lácteos para alimentar o seu bebé, o texto foi alterado em

---

[1] Kreusser W, Herrmann R, Tschope W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. Contr Nephrol. 1982;33:223-238.
[2] Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. Journal of Clinical Oncology 1986; 4(11): 1690-1695.
[3] Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. Clin Pharmacokinet 2004; 43 (7): 441-446.
[4] Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. Cancer Treatment Reviews 1995;21:33-64.
[5] Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. Renal Disease in Cancer Patients 2014, Chapter 15, pp.251-269.
[6] Inoue, A. et al, Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. Ann. Oncol. 15, 51–54 (2004).
[7] Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMEA/CHMP/203927/2005).

conformidade. O CHMP também observou que o etoposido poderá diminuir a fertilidade masculina. Foi incluído nesta secção um texto para se considerar a conservação de esperma.

Foram incluídas alterações menores nas restantes secções do RCM. As alterações introduzidas no RCM foram refletidas consistentemente na rotulagem, quando relevantes. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional. As alterações no RCM, quando relevantes para o utilizador, foram também refletidas no FI e aprovadas pelo CHMP.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O âmbito da consulta foi a harmonização da informação do medicamento.
- A informação do medicamento proposta pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado foi avaliada com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité.
- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Etopophos e nomes associados, bem como nas restantes secções da informação do medicamento.
- O Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM em apoio à harmonização proposta da informação do medicamento.
- O Comité aprovou a informação do medicamento harmonizada para o Etopophos e nomes associados.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais a informação do medicamento se encontra estabelecida no Anexo III para o Etopophos e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Etopophos e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota:

Este Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo são o resultado do procedimento de arbitragem relacionado com esta decisão da Comissão.

As informaçaões do medicamento pode ser subsequentemente atualizadas pelas autoridades competentes dos Estados Membros, em concordância com o Estado Membro de Referencia, se apropriado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ETOPOPHOS e nomes associados (ver Anexo 1) 100 mg pó para solução para perfusão
ETOPOPHOS e nomes associados (ver Anexo 1) 1000 mg pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 113,6 mg de fosfato de etoposido equivalente a 100 mg de etoposido.
Cada frasco para injetáveis contém 1136 mg de fosfato de etoposido equivalente a 1000 mg de etoposido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser preenchido nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro testicular

ETOPOPHOS e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de primeira linha de cancro testicular recorrente ou refratário em adultos.

Cancro do pulmão de pequenas células

ETOPOPHOS e nomes associado é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de cancro do pulmão de pequenas células em adultos.

Linfoma de Hodgkin

ETOPOPHOS e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de linfoma Hodgkin em doentes adultos e pediátricos.

Linfoma não-Hodgkin

ETOPOPHOS e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de linfoma não Hodgkin em doentes adultos e pediátricos.

Leucemia mieloide aguda

ETOPOPHOS e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de leucemia mieloide aguda em doentes adultos e pediátricos.

Neoplasia trofoblástica gestacional

ETOPOPHOS e nomes associados é indicado para a terapêutica de primeira e segunda linha, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em adultos.

Cancro no ovário

ETOPOPHOS e nomes associado é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de cancro no ovário não epitelial em adultos.

ETOPOPHOS e nomes associados é indicado para o tratamento de cancro no ovário epitelial resistente/refratário a platina em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

ETOPOPHOS e nomes associados só deve ser administrado e monitorizado sob a supervisão de um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos (ver secção 4.4).

População adulta

A dose recomendada de ETOPOPHOS e nomes associados em doentes adultos é de 50 a 100 mg/m^2/dia (equivalente ao etoposido) nos dias 1 a 5 ou 100 a 120 mg/m^2 nos dias 1, 3 e 5 a cada 3 a 4 semanas em combinação com outros medicamentos indicados na doença a ser tratada. A posologia deve ser alterada para ter em consideração os efeitos mielossupressores de outros medicamentos na combinação ou efeitos de radioterapia ou quimioterapia anterior (ver secção 4.4), que pode ter comprometido a reserva de medula óssea. Após a dose inicial, as doses devem ser ajustadas caso a contagem de neutrófilos seja inferior a 500 $células/mm^3$ durante mais de 5 dias. Adicionalmente, a dose deverá ser ajustada em caso de ocorrência de febre, infeções ou contagem de trombócitos inferior a 25.000 $células/mm^3$, o que não é provocado pela doença. As doses de seguimento devem ser ajustadas em caso de ocorrência de toxicidades de grau 3 ou 4 ou se a depuração de creatinina renal estiver abaixo de 50 ml/min. É recomendada uma redução da dose em 25% em caso de diminuição da depuração de creatinina de 15 para 50 ml/min.

Precauções na administração: Como com outros componentes potencialmente tóxicos, deve ter-se cuidado no manuseamento e preparação da solução de ETOPOPHOS e nomes associados. Podem ocorrer reações cutâneas associadas com exposição acidental a ETOPOPHOS e nomes associados. É recomendado o uso de luvas. Se a solução de ETOPOPHOS e nomes associados entrar em contacto com a pele ou mucosa, lave imediatamente a pele com sabão e água e enxague a mucosa com água (ver secção 6.6).

População idosa

Não é necessário ajustamento posológico em doentes idosos (idade > 65 anos de idade), além do ajustamento baseado na função renal (ver secção 5.2).

População pediátrica

<u>Linfoma de Hodgkin; linfoma não-Hodgkin; leucemia mieloide aguda</u>

ETOPOPHOS e nomes associados Foi utilizado em doentes pediátricos no intervalo de 75 a 150 mg/m^2/d (equivalente ao etoposido) durante 2 a 5 dias em combinação com outros agentes antineoplásicos. O regime de tratamento deve ser escolhido de acordo com os protocolos e orientações especializados atuais.

<u>Cancro no ovário; cancro do pulmão de pequenas células; neoplasia trofoblástica gestacional; cancro testicular</u>

A segurança e eficácia de ETOPOPHOS e nomes associados em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal, deverá ser considerada a seguinte alteração à dose inicial com base na depuração de creatinina medida.

Depuração de creatinina medida	Dos de fosfato de etoposido
> 50 ml/min	100% da dose
15-50 ml/min	75% da dose

Em doentes com depuração de creatinina inferior a 15 ml/min e em diálise, é provável que seja necessária uma redução adicional na dose, pois a depuração de etoposido é ainda mais reduzida nestes doentes (ver secção 4.4). A posologia posterior no compromisso renal moderado a grave deverá então basear-se na tolerância do doente e efeito clínico (ver secção 4.4). Como o etoposido e os seus metabolitos não são dialisáveis, pode ser administrado antes ou depois da hemodiálise (ver secção 4.9).

Modo de administração

O fosfato de etoposido é administrado por perfusão intravenosa lenta (normalmente ao longo de um período de 30 a 60 minutos) (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização concomitante da vacina para a febre amarela ou outras vacinas vivas é contraindicada em doentes imunocomprometidos (ver secção 4.5).

Aleitamento (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

ETOPOPHOS e nomes associados só deve ser administrado e monitorizado sob a supervisão de um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos. Em todas as situações em que a utilização do ETOPOPHOS e nomes associados é considerada para quimioterapia, o médico deve avaliar a necessidade e utilidade do medicamento em relação ao risco de reações adversas. A maioria destas reações adversas são reversíveis se detetadas em fase inicial. Caso ocorram reações adversas, a dose do medicamento deverá ser reduzida ou interrompida e devem ser tomadas as medidas corretivas adequadas, de acordo com o parecer clínico do médico. A reinstituição da terapêutica com ETOPOPHOS e nomes associados deverá ser realizada com cuidado e devidas considerações em relação a necessidade adicional do medicamento e acompanhamento atento em relação a possível recorrência de toxicidade.

Mielossupressão

A supressão de medula óssea limitadora da dose é a toxicidade mais significativa associada à terapêutica com ETOPOPHOS e nomes associados. Foi notificada mielossupressão fatal após administração de fosfato de etoposido. Os doentes a serem tratados com ETOPOPHOS e nomes associados devem ser observados atentamente em relação à mielossupressão e, frequentemente, tanto

durante como após a terapêutica. Os seguintes parâmetros hematológicos devem ser medidos no início da terapêutica e antes de cada dose posterior de ETOPOPHOS e nomes associados: contagem de plaquetas, hemoglobina, contagem de leucócitos e diferencial. Se tiver sido administrada radioterapia ou quimioterapia antes de iniciar o tratamento com etoposido, deverá ser permitido um intervalo adequado para permitir a recuperação da medula óssea. O ETOPOPHOS e nomes associados não deve ser administrado a doentes com contagem de neutrófilos inferior a 1500 células/mm^3 ou contagem de plaquetas for inferior a 100.000 células/mm^3, exceto quando causado por doença maligna. As doses posteriores à dose inicial deverão ser ajustadas se ocorrer contagem de neutrófilos for inferior a 500 células/mm^3 durante mais de 5 dias ou se for associada a febre ou infeção, se ocorrer contagem de plaquetas inferior a 25.000 células/mm^3, se se desenvolver qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 ou se a depuração renal for inferior a 50 ml/min.

Pode ocorrer mielossupressão grave com infeção ou hemorragia resultantes. As infeções bacterianas devem ser controladas antes do tratamento com ETOPOPHOS e nomes associados.

Leucemia secundária

A ocorrência de leucemia aguda, que pode ocorrer com ou sem a síndrome mielodiplásica, foi descrita em doentes que foram tratados com etoposido contendo regimes quimioterapêuticos. Nem o risco cumulativo nem os fatores de predisposição relacionados com o desenvolvimento de leucemia secundária são conhecidos. Foram sugeridas contribuições de ambos os regimes de administração e doses cumulativas de etoposido, mas não foram claramente definidas.

Foi observada uma anomalia do cromossoma 11q23 em alguns casos de leucemia secundária em doentes que receberam epipodofilotoxinas. Esta anomalia foi também observada em doentes a desenvolverem leucemia secundária depois de terem sido tratados com regimes de quimioterapia não contendo epipodofilotoxinas e na leucemia ocorrendo de novo. Outra característica que foi associada a leucemia secundária em doentes que tenham recebido epipodofilotoxinas parece ser um período de latência curto, com uma média de mediana de tempo até ao desenvolvimento de leucemia de aproximadamente 32 meses.

Hipersensibilidade

Os médicos devem ter conhecimento da possível ocorrência de uma reação anafilática com ETOPOPHOS e nomes associados, manifestada por arrepios, pirexia, taquicardia, broncospasmo, dispneia e hipotensão, que pode ser fatal. O tratamento é sintomático. O ETOPOPHOS e nomes associados deve ser terminado imediatamente, seguido de administração de agentes pressores, corticosteroides, anti-histamínicos ou expansores de volume de acordo com os critérios do médico.

Hipotensão

ETOPOPHOS e nomes associados deve ser apenas administrado por perfusão intravenosa lenta (normalmente ao longo de um período de 30 a 60 minutos), pois foi notificada hipotensão como um possível efeito secundário de injeção intravenosa rápida.

Reação no local de injeção

Podem ocorrer reações no local da injeção durante a administração de ETOPOPHOS e nomes associados. Dada a possibilidade de extravasamento, é recomendada a monitorização atenta do local da perfusão em relação a uma possível infiltração durante a administração do medicamento.

Albumina sérica baixa

A albumina sérica baixa está associada ao aumento da exposição ao etoposido. Assim, os doentes com albumina sérica baixa podem ter um risco maior de toxicidades associadas ao etoposido.

Função renal insuficiente

Em doentes com insuficiência renal moderada (CrCl = 15 a 50 ml/min) ou grave (CrCl <15 ml/min) em hemodiálise, o etoposido deverá ser administrado com uma dose reduzida (ver secção 4.2). Os parâmetros hematológicos devem ser medidos e os ajustamentos posológicos nos ciclos seguintes considerados com base na toxicidade hematológica e efeito clínicos nos doentes com insuficiência renal moderada e grave.

Função hepática comprometida

Os doentes com a função hepática comprometida deverão ter a função hepática monitorizada devido ao risco de acumulação.

Síndrome da lise tumoral

A síndrome da lise tumoral (por vezes fatal) foi notificada após utilização de etoposido em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos. É necessária monitorização atenta para detetar os sinais iniciais de síndrome da lise tumoral, especialmente em doentes com fatores de risco como tumores volumosos sensíveis ao tratamento e insuficiência renal. Deverão ser também consideradas medidas preventivas adequadas em doentes em risco desta complicação da terapêutica.

Potencial mutagénico

Dado o potencial mutagénico de etoposido, é necessária uma contraceção eficaz tanto para doentes do sexo masculino como feminino, durante o tratamento e até 6 meses após o fim do tratamento. É recomendada consulta genética caso o doente pretenda ter filhos após terminar o tratamento. Como o etoposido pode diminuir a fertilidade masculina, pode ser considerada a preservação de esperma para fins de procriação posterior (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de fosfato de etoposido

A dose alta de ciclosporina, resultando em concentrações plasmáticas acima de 2000 ng/ml, administrada com etoposido oral levou a um aumento de 80% na exposição o etoposido (AUC) com uma diminuição de 38% na depuração corporal total de etoposido em comparação com etoposido isolada.

A terapêutica concomitante de cisplatina está associada à redução de depuração corporal total de etoposido.

A terapêutica concomitante de fenitoína está associada ao aumento da depuração de etoposido e eficácia reduzida e outra terapêutica antiepilética indutora de enzima pode ser associada ao aumento de depuração de ETOPOPHOS e nomes associados e a eficácia reduzida.

Como o fosfato de etoposido é convertido *in vivo* para etoposido por fosforilação, deverá ter-se cuidado na administração de fosfato de etoposido com medicamentos que se sabem inibir a atividade de fosfatase, pois esta combinação pode reduzir a eficácia do fosfato de etoposido.

A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é de 97%. A fenilbutazona, salicilato de sódio e aspirina podem afastar o etoposido da ligação proteica do plasma.

Efeitos de fosfato de etoposido na farmacocinética de outros medicamentos

A coadministração de medicamentos antiepiléticos e ETOPOPHOS e nomes associados pode levar a uma diminuição no controlo de convulsões devido a interações farmacocinéticas entre os medicamentos.

A coadministração de varfarina e etoposido pode resultar numa razão normalizada internacional (RNI) elevada. É recomendada monitorização rigorosa da RNI.

Interações farmacodinâmicas

Existe risco aumentado de doença vacinal sistémica fatal com a utilização da vacina para a febre amarela. As vacinas vivas são contraindicadas em doentes imunocomprometidos (ver secção 4.3).

Prevê-se que utilização anterior ou concomitante de outros medicamentos com ação mielossupressora similar possa ter efeitos aditivos ou sinergéticos (ver secção 4.4).
A resistência cruzada entre antraciclinas e etoposido foi notificada em experiências pré-clínicas.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar deverão usar as medidas contracetivas adequadas para evitar engravidarem durante a terapêutica com etoposido. O etoposido revelou ser teratogénico em ratinhos e ratos (ver secção 5.3). Dado o potencial mutagénico de etoposido, é necessária uma contraceção eficaz tanto para doentes do sexo masculino como feminino durante o tratamento e até 6 meses após o final do tratamento (ver secção 4.4). É recomendada consulta genética caso o doente pretenda ter filhos após terminar o tratamento.

Gravidez

Não existem, ou existem dados limitados, sobre a utilização de fosfato de etoposido em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Em geral, o etoposido pode provocar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas. ETOPOPHOS e nomes associados não deve ser usado durante a gravidez, exceto quando a condição clínica da mulher exige tratamento com etoposido. As mulheres com potencial para engravidar deverão ser alertadas para que evitem engravidar. As mulheres com potencial para engravidar têm de usar contraceção eficaz durante e até 6 meses após o tratamento. Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a receber este medicamento, a doente deverá ser informada sobre os potenciais riscos para o feto.

Aleitamento

Etoposido é excretado no leite materno. Existe possibilidade de reações adversas graves em crianças a amamentar com ETOPOPHOS e nomes associados. Deverá ser tomada uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar o ETOPOPHOS e nomes associados, tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapêutica para a mulher (ver secção 4.3).

Fertilidade

Como o etoposido pode diminuir a fertilidade masculina, pode ser considerada a preservação de esperma para fins de procriação posterior.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O fosfato de etoposido pode provocar reações adversas que afetam a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, como fadiga, sonolência, náuseas, vómitos, cegueira cortical, hipersensibilidade, reações de hipersensibilidade com hipotensão. Os doentes que observem estas reações adversas deverão ser alertados para evitarem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A supressão de medula óssea limitadora da dose é a toxicidade mais significativa associada à terapêutica com ETOPOPHOS e nomes associados. Em estudos clínicos nos quais ETOPOPHOS e nomes associados foi administrado como agente único de uma dose total de ≥ 450 mg/m^2, as reações adversas mais frequentes de qualquer gravidade foram leucopenia (91%), neutropenia (88%), anemia (72%), trombocitopenia (23%), astenia (39%), náuseas e/ou vómitos (37%), alopecia (33%) e arrepios e/ou febre (24%).

Tabela de resumo das reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas com o ETOPOPHOS e nomes associados em estudos clínicos e pós-introdução no mercado. Estas reações adversas são apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência, definida pelas seguintes categorias: *muito frequente* (≥1/10), *frequente* (≥1/100, <1/10), *pouco frequente* (≥1/1, 000, <1/100), *rara* (≥1/10, 000, <1/1,000), *desconhecida* (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	**Frequência**	**Reação adversa (Termos MedDRA)**
Infeções e infestações	frequente	infeção
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	frequente	leucemia aguda
Doenças do sangue e do sistema linfático	muito frequente	anemia, leucopenia, mielossupressão*, neutropenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	frequente	reações anafiláticas**
	desconhecida	angioedema, broncospasmo
Doenças do metabolismo e da nutrição	desconhecida	síndrome da lise tumoral
Doenças do sistema nervoso	frequente	tonturas
	pouco frequente	neuropatia periférica
	rara	cegueira cortical passageira, neurotoxicidades (*por exemplo*, sonolência e fadiga), neurite ótica, convulsão***
Cardiopatias	frequente	arritmia, enfarte do miocárdio

Vasculopatias	frequente	hipertensão, hipotensão sistólica passageira após administração intravenosa rápida
	pouco frequente	hemorragia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	rara	pneumonite intersticial, fibrose pulmonar
	desconhecida	broncoespasmo
Doenças gastrointestinais	muito frequente	dor abdominal, anorexia, obstipação, náuseas e vómitos
	frequente	diarreia, mucosite (incluindo estomatite e esofagite)
	rara	disgeusia, disfagia
Afeções hepatobiliares	muito frequente	aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento do aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina, hepatotoxicidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequente	alopecia, pigmentação
	frequente	prurido, erupção cutânea, urticária
	rara	dermatite induzida pela radiação, síndrome Stevens-Johnsons, necrólise epidérmica tóxica
Doenças dos órgãos genitais e da mama	desconhecida	infertilidade
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequente	astenia, mal-estar
	frequente	extravasamento****, flebite
	rara	pirexia
* Foi notificada mielossupressão com resultados fatais ** As reações anafiláticas podem ser fatais *** Convulsão ocasionalmente associada a reações alérgicas. **** As complicações pós-introdução no mercado notificadas para extravasamento incluíram toxicidade dos tecidos moles locais, inchaço, dor, celulite e necrose, incluindo necrose da pele.		

<u>Descrição de reações adversas selecionadas</u>

Nos parágrafos abaixo, as incidências de acontecimentos adversos, apresentados como a percentagem média, derivam de estudos que utilizaram a terapêutica com ETOPOPHOS e nomes associados como agente isolado.

Toxicidade hematológica

Foi notificada mielossupressão (ver secção 4.4) com resultados fatais após administração com fosfato de etoposido. A mielossupressão é maioritária e frequentemente de limitação da dose. A recuperação da medula óssea está normalmente concluída ao dia 20 e não foi notificada qualquer toxicidade cumulativa. Os nadirs de granulócitos e plaquetas tendem a ocorrer aproximadamente nos 10 a 14 dias após administração de fosfato de etoposido, dependendo da via de administração e esquema de tratamento. Os nadirs tendem a ocorrer mais cedo com a administração intravenosa em comparação com a administração oral. Foi observada leucopenia e leucopenia grave (menos de 1000 células/mm^3) em 91% e 17%, respetivamente, para o fosfato de etoposido. Foi observada trombocitopenia e trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm^3) em 23 a 9%, respetivamente, para o fosfato de etoposido. Foram também muito frequentes as notificações de febre e infeção em doentes com neutropenia tratados com fosfato de etoposido. Foi notificada hemorragia.

Toxicidade gastrointestinal

A náusea e os vómitos são as principais toxicidades gastrointestinais de fosfato de etoposido. A náusea e vómitos podem ser normalmente controlados por terapêutica antiemética.

Alopecia

A alopecia reversível, por vezes com progressão para calvície total, foi observada em até 44% dos doentes tratados com fosfato de etoposido.

Hipotensão

Foi notificada hipotensão passageira após administração intravenosa rápida em doentes tratados com fosfato de etoposido e não foi associada a toxicidade cardíaca ou alterações eletrocardiográficas. A hipotensão responde normalmente à cessação da perfusão de fosfato de etoposido e/ou outra terapêutica de apoio, conforme adequado. Deve ser usada uma velocidade de administração mais lenta no reinício da perfusão. Não foi observada hipotensão retardada.

Hipertensão

Nos estudos clínicos que envolvem fosfato de etoposido, foram notificados episódios de hipertensão. Se ocorrer hipertensão clinicamente significativa em doentes a receberem fosfato de etoposido, deverá ser iniciada a terapêutica de apoio adequada.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações anafiláticas a ocorrerem durante ou imediatamente após a administração intravenosa de fosfato de etoposido. O papel que essa concentração ou velocidade de perfusão desempenha no desenvolvimento de reações anafiláticas não está estabelecido. A pressão arterial normaliza normalmente algumas horas após cessação da perfusão. Podem ocorrer reações anafiláticas com a dose inicial de fosfato de etoposido.

As reações anafiláticas (ver secção 4.4), manifestadas por arrepios, taquicardia, broncospasmo, dispneia, diaforese, pirexia, prurido, hipertensão ou hipotensão, síncope, náuseas e vómitos foram notificadas em 3% (7 de 245 doentes tratados com ETOPOPHOS e nomes associados em 7 estudos clínicos) dos doentes tratados com ETOPOPHOS e nomes associados. O rubor facial foi notificado em 2% dos doentes e as erupções cutâneas em 3%. Normalmente, estas reações responderam prontamente à cessação da perfusão e administração de agentes pressores, corticosteroides, anti-histamínicos e expansores de volume, conforme adequado.

Foram notificadas também reações fatais agudas associadas a broncospasmo com o fosfato de etoposido. Foi também notificada apneia com restabelecimento da respiração após cessação da perfusão.

Complicações metabólicas

A síndrome da lise tumoral (por vezes fatal) foi notificada após utilização de fosfato de etoposido em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos (ver secção 4.4).

População pediátrica

Prevê-se que o perfil de segurança entre doentes pediátricos e adultos seja o mesmo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

As doses totais de 2,4 g/m^2 a 3,5 g/m^2 administradas por via intravenosa ao longo de três dias resultaram em mucosite e mielotoxicidade graves. Foram notificados casos de acidose metabólica e de toxicidade hepática grave em doentes a receberem doses de etoposido por via intravenosa superiores às recomendadas. Podem ser esperadas toxicidades similares com a formulação oral. Não está disponível um antídoto específico. O tratamento deve ser então sintomático e de apoio, e os doentes deverão ser atentamente monitorizados. O etoposido e os seus metabolitos não são dialisáveis.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Citostáticos, alcaloides vegetais e outros produtos naturais, derivados de podofilotoxina, Código ATC: L01CB01

Mecanismo de ação

O fosfato de etoposido é metabolizado *in vivo* na substância ativa etoposido por um processo de desfosforilação. O mecanismo de ação do fosfato de etoposido é considerado ser o mesmo do que o do etoposido.

O principal efeito do etoposido parece ocorrer na parte posterior S e inicial G_2 do ciclo celular em células de mamífero. Foram observadas duas respostas dependentes da dose: Em concentrações elevadas (10 mcg/ml ou mais), as células que entram na mitose são lisadas; em concentrações baixas (0,3 a 10 mcg/ml), as células são inibidas de entrarem em prófase. Não é afetada a montagem microtubular. O efeito macromolecular predominante de etoposido parece ser a rutura do cordão duplo por uma interação com a topoisomerase do ADN II ou formação de radicais livres. O etoposido revelou provocar fixação de metafase em fibroblastos de frangos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a perfusão intravenosa ou a administração oral de cápsulas, os valores $C_{máx}$ e AUC revelam variabilidade acentuada intra e inter-participantes.

Distribuição

Os volumes de distribuição médios em estado de equilíbrio recaem no intervalo de 18 a 29 litros. O etoposido revela baixa penetração no CSF. *In vitro*, o etoposido é altamente ligado às proteínas (97%) no caso das proteínas plasmáticas humanas.

A taxa de ligação do etoposido é diretamente correlacionada com a albumina sérica em doentes com cancro e voluntários normais (ver secção 4.4). A parte não ligada de etoposido correlaciona-se significativamente com a bilirrubina em doentes com cancro.

Biotransformação

O metabolito de hidroxiácio [4'-dimetil-ácido epipodofílico-9-(4,6-0- etilideno-β-D-glicopiranosídeo], formado pela abertura do anel lactona, é detetado na urina de adultos e crianças. Está também presente no plasma humano, presumivelmente como transisómero. A glucoronida e/ou conjugados de sulfatos de etoposido são também excretados na urina humana. Adicionalmente, a O-desmetilação do anel dimetoxifenol ocorre através da via da isoenzima CYP450 3A4 para produzir o catecol correspondente.

Eliminação

Na administração intravenosa, a disposição de etoposido é melhor descrita como um processo bifásico com uma semivida de distribuição de cerca de 1,5 horas e semivida de eliminação terminal que varia entre 4 e 11 horas. Os valores de depuração corporal total variam entre 33 e 48 ml/min ou 16 a 36 $ml/min/m^2$ e, como a semivida de eliminação terminal, são independentes da dose num intervalo de 100 a 600 mg/m^2. Após administração intravenosa de ^{14}C etoposido (100 a 124 mg/m^2), a recuperação média de radioatividade na urina foi de 56% (45% da dose foi excretada como etoposido) e a recuperação fecal de radioatividade foi 44% da dose administrada às 120 horas.

Linearidade/não linearidade

A depuração corporal total e a semivida de eliminação terminal são independentes da dose num intervalo de 100 a 600 mg/m^2. No mesmo intervalo de dose, as áreas sob as curvas de concentração plasmática em comparação com as curvas temporais (AUC) e os valores de concentração plasmática máximos (C_{max}) aumentam linearmente com a dose.

Compromisso renal

Os doentes com função renal insuficiente a receberem etoposido revelaram depuração corporal total reduzida, aumento na AUC e volume de distribuição em estado de equilíbrio mais elevado (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Nos doentes adultos com cancro com disfunção hepática, a depuração corporal total de etoposido não é reduzida.

População idosa

Embora tenham sido observadas diferenças menores nos parâmetros de farmacocinética entre doentes ≤ 65 anos e > 65 anos, estas não são consideradas clinicamente significativas.

População pediátrica

Nas crianças, aproximadamente 55% da dose é excretada na urina como etoposido em 24 horas. A depuração renal média de etoposido é 7 a 10 ml/min/m^2 ou cerca de 35% da depuração corporal total num intervalo de dose de 80 a 600 mg/m^2. O etoposido é, desta forma, depurado tanto por processos renais como não renais, isto é, metabolismo e excreção biliar. O efeito na doença renal na depuração plasmática do etoposido não é conhecido nas crianças. Nas crianças, os níveis elevados de SGPT são associados a depuração corporal total reduzida do medicamento. A utilização anterior de cisplatina pode também provocar uma diminuição da depuração corporal total de etoposido em crianças.

Foi verificada uma relação inversa entre os níveis de albumina no plasma e depuração renal de etoposido em crianças.

Sexo

Embora tenham sido observadas diferenças menores nos parâmetros de farmacocinética entre ambos os sexos, estas não são consideradas clinicamente significativas.

Interações medicamentosas

Num estudo sobre os efeitos de outros agentes terapêuticos na ligação in vitro do ^{14}C etoposido às proteínas séricas humanas, apenas a fenilbutazona, salicilato de sódio e aspirina afastaram o etoposido ligado a proteína em concentrações geralmente alcançadas in vivo (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade crónica

Foram observados casos de anemia, leucopenia e trombocitopenia em ratos e ratinhos, enquanto os cães tiveram deterioração reversível ligeira das funções hepáticas e renais. A dose múltipla (com base nas doses mg/m^2) para estes resultados ao nível de efeito adverso não observado nos estudos pré-clínicos foram de, aproximadamente, $\geq$ 0,05 vezes em comparação com a dose clínica mais alta. Historicamente, as espécies pré-clínicas têm sido mais sensíveis em comparação com os humanos em relação aos agentes citotóxicos. Foram notificados casos de atrofia testicular, fixação espermatogénese e retardamento de crescimento em ratos e ratinhos.

Mutagenicidade

O etoposido é mutagénico em células de mamíferos.

Toxicidade reprodutiva

Nos estudos em animais, o etoposido foi associado a embriotoxicidade relacionada com a dose e teratogenicidade.

Potencial carcinogénico

Dado o seu mecanismo de ação, o fosfato de etoposido deverá ser considerado um carcinogéneo possível em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Dextran 40

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Devem ser seguidos os devidos procedimentos para o manuseamento e eliminação de medicamentos contra o cancro.

Deve ter-se cuidado sempre que se manuseiam produtos citostáticos. Tome sempre medidas para prevenir a exposição. Como com outros componentes potencialmente tóxicos, deve ter-se cuidado no manuseamento e preparação das soluções de ETOPOPHOS e nomes associados. Podem ocorrer reações cutâneas associadas com exposição acidental a ETOPOPHOS e nomes associados. É recomendado o uso de luvas. Caso o fosfato de etoposido entre em contacto com a pele ou mucosa, lave imediatamente a pele com sabão e água e enxague a mucosa ou olhos com água.

As soluções com ETOPOPHOS e nomes associados devem ser preparadas em condições asséticas.

Preparação de ETOPOPHOS e nomes associados 100 mg pó para solução para perfusão

Antes da utilização, o conteúdo de cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 5 ml ou 10 ml de:

- água para injeções ou,
- 5% de solução de glucose ou,
- 0,9% de solução de cloreto de sódio.

Isto irá resultar numa solução de reserva reconstituída contendo 20 mg/ml ou 10 mg/ml de etoposido.

Após reconstituição, a solução pode ser administrada sem diluição adicional ou pode ser diluída adicionalmente com solução de 5% de glucose ou 0,9% de solução de cloreto de sódio para obter concentrações tão baixas como 0,1 mg/ml de etoposido.

Os produtos administrados por via parenteral devem ser examinados visualmente em relação a quaisquer partículas ou descoloração antes da administração. Caso seja observada qualquer descoloração ou matéria de partículas, a solução reconstituída deve ser eliminada.

ETOPOPHOS e nomes associados destina-se apenas a utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Preparação de ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg pó para solução para perfusão

ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg destina-se a ser manuseado pela equipa farmacêutica em unidades hospitalares centrais para preparação de citostáticos. Todos os passos da preparação devem ser realizados em condições de fluxo de ar laminar. As soluções devem ser preparadas em condições asséticas. A tampa do frasco para injetáveis deve ser perfurada apenas uma vez e deverá ser usado um conjunto de transfusão estéril ou qualquer outro dispositivo auxiliar para retirada da solução. Se forem usadas ponteiras, estas devem ser equipadas com filtros de partículas ou deverão ser tomadas outras medidas (*por exemplo*, filtros em linha) para garantir que só são administradas soluções isentas de partículas.

O conteúdo de cada frasco para injetáveis de ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg tem de ser diluído em 100 ml de:

- água para injeções ou,
- 5% de solução de glucose ou,
- 0,9% de solução de cloreto de sódio.

Isto irá resultar numa solução de reserva reconstituída contendo 10 mg/ml de etoposido.

A solução de reserva resultante pode ser administrada sem diluição adicional ou pode ser diluída adicionalmente com solução de 5% de glucose ou 0,9% de solução de cloreto de sódio para obter concentrações tão baixas como 0,1 mg/ml de etoposido.

A solução de reserva deve ser retirada em condições asséticas de acordo com a prescrição do médico e transferida para os frascos de perfusão e/ou seringas para os doentes individuais. Deverá ser garantida a medição exata para retirada. A solução de reserva deverá ser usada tão brevemente quanto possível (ver secção 6.3).

Os produtos administrados por via parenteral devem ser examinados visualmente em relação a quaisquer partículas ou descoloração antes da administração. Caso seja observada qualquer descoloração ou matéria de partículas, a solução reconstituída deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Data da primeira autorização: { DD de mês de AAAA }>
<Data da última renovação: { DD de mês de AAAA }>

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>
<{DD/MM/AAAA}>
<{DD de mês de AAAA}>

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da [nome da Agência link].

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DO RÓTULO DA EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ETOPOPHOS e nomes associados 100 mg pó para solução para perfusão
ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoposido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém etoposido 100 mg (como fosfato)
Cada frasco para injetáveis contém etoposido 1000 mg (como fosfato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio
Dextrano 40

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico. Manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

Val. Data

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis (100 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ETOPOPHOS e nomes associados 100 mg pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoposido

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

3. PRAZO DE VALIDADE

Prazo de validade

4. NÚMERO DO LOTE

N.º do lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

Apenas para utilização única.
Citotóxico. Manusear com cuidado.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis (1000 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoposido (como fosfato)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.

3. PRAZO DE VALIDADE

Prazo de validade

4. NÚMERO DO LOTE

N.º do lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

Citotóxico. Manusear com cuidado.

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

ETOPOPHOS e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg pó para solução para perfusão
ETOPOPHOS e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg pó para solução para perfusão

Fosfato de etoposido

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ETOPOPHOS e nomes associados e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ETOPOPHOS e nomes associados
3. Como lhe será administrado ETOPOPHOS e nomes associados
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ETOPOPHOS e nomes associados
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ETOPOPHOS e nomes associados e para que é utilizado

O nome deste medicamento é ETOPOPHOS e nomes associados. Cada frasco para injetáveis contém fosfato de etoposido equivalente a 100 mg ou 1000 mg de etoposido como componente ativo.

O etoposido pertence ao grupo de medicamentos designado por citostáticos, usados no tratamento do cancro.

ETOPOPHOS e nomes associados é usado no tratamento de determinados tipos de cancro em adultos:

- cancro testicular
- cancro do pulmão de pequenas células
- cancro do sangue (leucemia mieloide aguda)
- tumor no sistema linfático (linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin)
- cancros do sistema reprodutivo (neoplasia trofoblástica gestacional e cancro no ovário)

ETOPOPHOS e nomes associados é usado no tratamento de determinados tipos de cancro em crianças:

- cancro do sangue (leucemia mieloide aguda)
- tumor no sistema linfático (linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin)

O motivo exato pelo qual lhe foi prescrito ETOPOPHOS e nomes associado é melhor esclarecido pelo seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ETOPOPHOS e nomes associados

Não tome ETOPOPHOS e nomes associados

- Se tem alergia ao etoposido ou a quaisquer outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tiver recebido recentemente uma vacina viva, incluindo vacina da febre amarela.
- Se estiver a amamentar ou a planear amamentar

Se qualquer um dos fatores acima o afetarem, ou se não tiver a certeza de que o afetem, fale com o seu médico que poderá aconselhá-lo.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber ETOPOPHOS e nomes associados

- se tiver quaisquer **infeções**.
- se tiver realizado **radioterapia ou quimioterapia** recentemente.
- se tiver níveis baixos de uma proteína designada por **albumina** no sangue.
- se tiver problemas hepáticos ou renais.

O tratamento anti-cancro eficaz pode destruir as células cancerígenas rapidamente e em grande número. Em ocasiões muito raras, pode provocar quantidades nocivas libertadas para o sangue de substâncias destas células cancerígenas. Se tal acontecer, pode provocar problemas com o fígado, rim, coração ou sangue, o que poderá resultar em morte se não for tratado.

De forma a prevenir isto, o seu médico terá de realizar análises ao sangue regulares para monitorizar o nível destas substâncias durante o tratamento com este medicamento.

Este medicamento pode provocar uma redução no nível de algumas células sanguíneas, o que poderá fazer com que sofra de infeções, ou o seu sangue poderá não coagular tão bem quanto deveria caso se corte. Serão realizadas análises ao sangue no início do tratamento e antes de cada dose que tomar, para garantir que tal não está a acontecer.

Se tiver função hepática ou renal reduzida, o seu médico poderá querer fazer-lhe análises ao sangue regulares para monitorizar estes níveis.

Outros medicamentos e ETOPOPHOS e nomes associados

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante

- se estiver a tomar um medicamento designado por ciclosporina (um medicamento usado para reduzir a atividade do sistema imunitário).
- se estiver a ser tratado com cisplatina (um medicamento usado para tratar o cancro).
- se estiver a tomar fenitoína ou quaisquer outros medicamentos usados para tratar a epilepsia.
- se estiver a tomar varfarina (um medicamento usado para prevenir a formação de coágulos de sangue).
- se tiver recebido recentemente quaisquer vacinas vivas.
- se estiver a tomar fenilbutazona, salicilato de sódio ou aspirina.
- se estiver a tomar quaisquer antraciclinas (um grupo de medicamentos usados para tratar o cancro).

- se estiver a tomar quaisquer medicamentos com um mecanismo de ação similar ao ETOPOPHOS e nomes associados.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O ETOPOPHOS e nomes associados não deve ser usado durante a gravidez, exceto quando claramente indicado pelo seu médico.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar ETOPOPHOS e nomes associados.

Tantos os doentes do sexo masculino como as doentes do sexo feminino em idade fértil deverão usar um método contracetivo eficaz (*por exemplo*, método-barreira ou preservativos) durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses após o fim do tratamento com ETOPOPHOS e nomes associados.

Os doentes do sexo masculino tratados com ETOPOPHOS e nomes associados são aconselhados a não serem pais durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento. Adicionalmente, os homens são aconselhados a obterem aconselhamento sobre a preservação de esperma antes de iniciarem o tratamento.

Tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino que estejam a pensar ter um filho depois do tratamento com ETOPOPHOS e nomes associados deverão falar sobre isso com o médico ou enfermeiro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, caso se sinta cansado, indisposto ou com tonturas, não deverá fazê-lo até falar sobre isso com o seu médico.

ETOPOPHOS e nomes associados contém

A ser completado nacionalmente

3. Como lhe será administrado ETOPOPHOS e nomes associados

ETOPOPHOS e nomes associados ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro. Este será administrado como perfusão lenta numa veia. Poderá demorar entre 30 e 60 minutos.

A dose que recebe será específica para si, que o médico irá calcular. A dose normal, com base no etoposido, é 50 a 100 mg/m^2 de área de superfície corporal, diariamente durante 5 dias consecutivos ou 100 a 120 mg/m^2 de área de superfície corporal nos dias 1, 3 e 5. Este curso de tratamento pode ser então repetido, dependendo dos resultados nas análises ao sangue, mas não nos 21 dias, no mínimo, após o primeiro curso de tratamento.

Para crianças a serem tratadas para o cancro no sangue ou sistema linfático, a dose usada é 75 a 150 mg/m^2 de área de superfície corporal durante 2 a 5 dias.

O médico pode prescrever, por vezes, uma dose diferente, em especial se estiver a receber, ou tiver recebido, outros tratamentos para o cancro ou se tiver problemas renais.

Se lhe for administrado mais ETOPOPHOS e nomes associados do que deveria

Como o ETOPOPHOS e nomes associados é administrado por um médico ou enfermeiro, a sobredosagem é pouco provável. Porém, caso tal aconteça, o seu médico irá tratar quaisquer sintomas que ocorram.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico caso observe qualquer um dos seguintes sintomas: inchaço da língua ou garganta, dificuldades em respirar, batimento cardíaco rápido, rubor da pele ou erupção cutânea. Estes podem ser sinais de uma reação adversa grave.

Foram por vezes observados **danos hepáticos, renais ou cardíacos** graves de uma condição designada por síndrome da lise tumoral, provocada por quantidades nocivas de substâncias de células cancerígenas que entram no fluxo sanguíneo, quando o ETOPOPHOS e nomes associados é tomado em conjunto com outros medicamentos usados para tratar o cancro.

Efeitos secundários possíveis observados com ETOPOPHOS e nomes associados que são:

Efeitos secundários muito frequentes (que afetam mais do que 1 em 10 pessoas)

- perturbações no sangue (é por isso que irá realizar análises ao sangue entre os cursos de tratamento)
- perda de cabelo temporária
- náuseas e vómitos
- dores abdominais
- perda de apetite
- alterações na cor da pele (pigmentação)
- obstipação
- sensação de fraqueza (astenia)
- sentimento de indisposição geral (mal estar)
- danos no fígado (hepatoxicidade)
- aumento nas enzimas hepáticas
- aumento da bilirrubina

Efeitos secundários frequentes (que afetam entre 1 em 10 e 1 em 100 pessoas)

- leucemia aguda
- batimento cardíaco irregular (arritmia) ou ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
- tonturas
- diarreia
- reações no local da perfusão
- reações alérgicas graves
- pressão arterial alta
- pressão arterial baixa
- feridas nos lábios, boca ou úlceras na garganta
- problemas de pele como comichão ou erupção cutânea
- inflamação de uma veia
- infeção

Efeitos secundários pouco frequentes (que afetam entre 1 em 100 e 1 em 1000 pessoas)

- formigueiro ou dormência nas mãos e nos pés
- hemorragia

Efeitos secundários raros (que afetam entre 1 em 1000 e 1 em 10 000 pessoas)

- refluxo ácido
- rubor
- dificuldade em engolir líquidos
- alteração no paladar
- reações alérgicas graves
- convulsões
- febre
- sonolência ou cansaço
- problemas em respirar
- cegueira temporária
- reações graves na pele e/ou membranas da mucosa que podem incluir bolhas com dor e febre, incluindo descamação extensa da pele (síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)
- erupção semelhante a insolação que pode ocorrer na pele que tenha sido anteriormente exposta a radioterapia e que pode ser grave (dermatite induzida pela radiação)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- síndrome da lise tumoral (complicações de substâncias libertadas por células cancerígenas tratadas que entram no sangue)
- inchaço do rosto e língua
- infertilidade
- dificuldade em respirar

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ETOPOPHOS e nomes associados

A ser completado nacionalmente

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que ETOPOPHOS e nomes associados contém

- A substância ativa é fosfato de etoposido. Cada frasco para injetáveis contém fosfato de etoposido equivalente a 100 mg ou 1000 mg de etoposido.
- Os outros ingredientes são citrato de sódio e Dextran 40.

A ser completado nacionalmente

Qual o aspeto de ETOPOPHOS e nomes associados e conteúdo da embalagem

ETOPOPHOS e nomes associados é um pó seco branco a esbranquiçado. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha em butilo e selo de alumínio amovível (flip-off).

A ser preenchido ao nível do país

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

A ser completado nacionalmente

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação da solução intravenosa

Devem ser seguidos os devidos procedimentos para o manuseamento e eliminação de medicamentos contra o cancro.

As soluções com ETOPOPHOS e nomes associados devem ser preparadas em condições asséticas.

Antes da utilização, o conteúdo de cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 5 ml ou 10 ml de:

- água para injeções ou,
- 5% de solução de glucose ou,
- 0,9% de solução de cloreto de sódio.

Isto irá resultar numa solução de reserva reconstituída contendo 20 mg/ml ou 10 mg/ml de etoposido. Após reconstituição, a solução pode ser administrada sem diluição adicional ou pode ser diluída adicionalmente com solução de 5% de glucose ou 0,9% de solução de cloreto de sódio para obter concentrações tão baixas como 0,1 mg/ml de etoposido.

Utilize apenas soluções translúcidas. As soluções turvas ou sem cor devem ser eliminadas.

ETOPOPHOS e nomes associados destina-se apenas a utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Preparação de ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg pó para solução para perfusão

ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg destina-se a ser manuseado pela equipa farmacêutica em unidades hospitalares centrais para preparação de citostáticos. Todos os passos da preparação devem ser realizados em condições de fluxo de ar laminar. As soluções devem ser preparadas em condições asséticas. A tampa do frasco para injetáveis deve ser perfurada apenas uma vez e deverá ser usado um conjunto de transfusão estéril ou qualquer outro dispositivo auxiliar para retirada da solução. Se forem usadas ponteiras, estas devem ser equipadas com filtros de partículas ou deverão ser tomadas outras medidas (*por exemplo*, filtros em linha) para garantir que só são administradas soluções isentas de partículas.

O conteúdo de cada frasco para injetáveis de ETOPOPHOS e nomes associados 1000 mg tem de ser diluído em 100 ml de:

- água para injeções ou,

- 5% de solução de glucose ou,
- 0,9% de solução de cloreto de sódio.

Isto irá resultar numa solução de reserva reconstituída contendo 10 mg/ml de etoposido.

A solução de reserva resultante pode ser administrada sem diluição adicional ou pode ser diluída adicionalmente com solução de 5% de glucose ou 0,9% de solução de cloreto de sódio para obter concentrações tão baixas como 0,1 mg/ml de etoposido.

A solução de reserva deve ser retirada em condições asséticas de acordo com a prescrição do médico e transferida para os frascos de perfusão e/ou seringas para os doentes individuais. Deverá ser garantida a medição exata para retirada. A solução de reserva deverá ser usada tão brevemente quanto possível.

ETOPOPHOS e nomes associados devem ser fisicamente misturados com quaisquer outros medicamentos.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Administração e posologia

ETOPOPHOS e nomes associados é administrado por perfusão intravenosa lenta. (normalmente ao longo de um período de 30 a 60 minutos) (ver secção 4.4). ETOPOPHOS e nomes associados NÃO DEVE SER ADMINISTRADO POR INJEÇÃO INTRAVENOSA RÁPIDA.

A dose recomendada de ETOPOPHOS e nomes associados é de 50 a 100 mg/m^2/dia (equivalente ao etoposido) nos dias 1 a 5 ou 100 a 120 mg/m^2 nos dias 1, 3 e 5 a cada 3 a 4 semanas em combinação com outros medicamentos indicados na doença a ser tratada. A posologia deve ser alterada para ter em consideração os efeitos mielossupressores de outros medicamentos na combinação ou efeitos de radioterapia ou quimioterapia anterior, que pode ter comprometido a reserva de medula óssea.

Precauções na administração: Como com outros componentes potencialmente tóxicos, deve ter-se cuidado no manuseamento e preparação da solução de ETOPOPHOS e nomes associados. Podem ocorrer reações cutâneas associadas com exposição acidental a ETOPOPHOS e nomes associados. É recomendado o uso de luvas. Se a solução de ETOPOPHOS e nomes associados entrar em contacto com a pele ou mucosa, lave imediatamente a pele com sabão e água e enxague a mucosa com água.

Deve ser tido cuidado para evitar o extravasamento.

Idosos

Não é necessário ajustamento posológico em doentes idosos (idade > 65 anos de idade), além do ajustamento baseado na função renal.

Utilização pediátrica

Foi usado ETOPOPHOS e nomes associados em doentes pediátricos no intervalo de 75 a 150 mg/m^2/d (equivalente ao etoposido) durante 2 a 5 dias em combinação com outros agentes antineoplásicos. Os protocolos e orientações especializados atuais deverão ser consultados em relação ao regime de tratamento adequado.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal, deverá ser considerada a seguinte alteração à dose inicial com base na depuração de creatinina medida.

Depuração de creatinina medida	Dose de fosfato de etoposido
> 50 ml/min	100% da dose
15-50 ml/min	75% da dose

A dose seguinte deverá basear-se na tolerância do doente e efeito clínico. Nos doentes com depuração da creatinina inferior a 15 ml/min e em diálise, deverá ser considerada redução adicional da dose.