

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etopósido Tevagen 20mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de etopósido.

Cada vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de etopósido.
Cada vial con 25 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 500 mg de etopósido.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 150 mg de alcohol bencílico.
Cada vial con 25 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 750 mg de alcohol bencílico.
Esto es equivalente a 30 mg/ml de concentrado.

Cada vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1,2 g de etanol.
Cada vial con 25 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 g de etanol.
Esto es equivalente a 243 mg/ml de concentrado.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido amarillento, viscoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer testicular

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento de primera línea, del cáncer testicular recurrente o refractario en adultos.

Cáncer de pulmón de células pequeñas

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas en adultos.

Linfoma de Hodgkin

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en pacientes adultos y pediátricos.

Linfoma no Hodgkin

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del linfoma no Hodgkin en pacientes adultos y pediátricos.

Leucemia mieloide aguda

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes adultos y pediátricos.

Neoplasia trofoblástica gestacional

Etopósido está indicado para el tratamiento de primera y segunda línea en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para la neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo en adultos.

Cáncer de ovario

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer de ovario no epitelial en adultos.

Etopósido está indicado para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial resistente/refractario a platino en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Etopósido se debe administrar y controlar únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos (ver sección 4.4).

Adultos

La dosis recomendada de etopósido en pacientes adultos es de 50 a 100 mg/m²/día en los días 1 al 5 del ciclo, o de 100 a 120 mg/m² durante los días 1, 3 y 5 del ciclo cada 3-4 semanas en combinación con otros medicamentos indicados para el tratamiento de la enfermedad. La dosis debe modificarse teniendo en cuenta los efectos mielosupresivos de otros medicamentos de la combinación o los efectos de radioterapia o quimioterapia previa (ver sección 4.4) que pueden haber comprometido la reserva de médula ósea. Las dosis después de la dosis inicial deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ durante más de 5 días. Además, la dosis debe ajustarse en caso de aparición de fiebre, infecciones o un recuento de trombocitos inferior a 25.000 células/mm³, que no esté causado por la enfermedad. Las dosis de seguimiento deben ajustarse en caso de aparición de toxicidades de grado 3 o 4 o si el aclaramiento renal de creatinina es inferior a 50 ml/min. Con una disminución del aclaramiento de creatinina de 15 a 50 ml/min se recomienda una reducción de dosis del 25%.

Precauciones de administración:

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar la solución de etopósido. Pueden producirse reacciones en la piel asociadas a la exposición accidental a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de etopósido entra en contacto con la piel o las mucosas, lave inmediatamente la piel con agua y jabón y enjuague las mucosas con agua (ver sección 6.6).

Población de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (más de 65 años), excepto en base a la función renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia mieloide aguda

En pacientes pediátricos se ha utilizado etopósido en el intervalo de 75 a 150 mg/m²/día durante 2 a 5 días en combinación con otros agentes antineoplásicos. El régimen de tratamiento se debe elegir de acuerdo con el estándar local de atención.

Cáncer de ovario; cáncer de pulmón de células pequeñas; neoplasia trofoblástica gestacional; cáncer testicular

No se ha establecido la seguridad y eficacia de etopósido en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal se debe considerar la siguiente modificación de la dosis inicial basada en el aclaramiento de creatinina.

Aclaramiento de creatinina	Dosis de Etopósido
>50 ml/min	100 % de la dosis
15-50 ml/min	75 % de la dosis

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min y en diálisis, es posible que sea necesaria una reducción adicional de la dosis, ya que el aclaramiento de etopósido se reduce aún más en estos pacientes (ver sección 4.4). La dosificación posterior en insuficiencia renal moderada y grave debe basarse en la tolerancia del paciente y el efecto clínico (ver sección 4.4). Dado que el etopósido y sus metabolitos no son dializables, pueden administrarse antes y después de la hemodiálisis (ver sección 4.9).

Forma de administración

Etopósido se administra por perfusión intravenosa lenta (generalmente durante un periodo de 30 a 60 minutos) (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de dilución y reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1

En pacientes inmunodeprimidos está contraindicado el uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla u otras vacunas vivas (ver sección 4.5).

Lactancia (ver sección 4.6).

Este medicamento contiene alcohol bencílico. No se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Etopósido se debe administrar y controlar únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. En todos los casos en los que se considere el uso de etopósido para la quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y utilidad del medicamento frente al riesgo de reacciones adversas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si se detectan de forma temprana. Si se producen reacciones graves, debe reducirse o interrumpir la dosis del medicamento y

tomarse las medidas correctivas adecuadas conforme al criterio clínico del médico. La reinstauración del tratamiento con etopósido debe llevarse a cabo con precaución, teniendo en cuenta debidamente la necesidad de seguir recibiendo el fármaco y prestando una atención estrecha a la posible reaparición de la toxicidad.

Mielosupresión

La supresión de la médula ósea como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más relevante asociada al tratamiento con etopósido.

Tras la administración de etopósido, se han notificado casos fatales de mielosupresión. Los pacientes tratados con etopósido deben ser objeto de una vigilancia estrecha y frecuente debido a la posible aparición de mielosupresión durante el tratamiento y después del mismo.

Deben determinarse los siguientes parámetros hematológicos al inicio del tratamiento y antes de cada dosis subsiguiente de etopósido: recuento de plaquetas, determinación de hemoglobina, recuento de leucocitos y diferencial. Si antes de iniciar el tratamiento con etopósido se ha administrado radioterapia o quimioterapia, debe dejarse un intervalo de tiempo adecuado para que se recupere la médula ósea.

Etopósido no debe administrarse a pacientes con recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³ o si los recuentos de plaquetas son inferiores a los 100.000 células/mm³, a menos que sea producido por la enfermedad. Deben ajustarse las dosis subsiguientes si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ durante más de 5 días o está asociado con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor a 25.000 células/mm³ o si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 ó 4 o si el aclaramiento renal es inferior a 50 ml/min.

Puede producirse una mielosupresión grave con infección o hemorragia resultantes. Las infecciones bacterianas deben estar controladas antes del tratamiento con etopósido.

Leucemia secundaria

Se ha descrito aparición de leucemia aguda, que puede darse con o sin síndrome mielodisplásico, en pacientes tratados con regímenes quimioterápicos que contenían etopósido.

No se conoce el riesgo acumulado ni los factores de predisposición relacionados con el desarrollo de leucemia secundaria. Se han sugerido una relación cony con las dosis acumuladas de etopósido, pero no se ha definido con claridad.

Se ha observado una anomalía en el cromosoma 11q23 en algunos casos de leucemia secundaria en pacientes que han recibido epipodofilotoxinas. También se ha detectado esta anomalía en pacientes que han desarrollado leucemia secundaria después de ser tratados con quimioterapia que no contenía epipodofilotoxinas y en leucemia *de novo*. Otra característica asociada con leucemia secundaria en pacientes que habían recibido epipodofilotoxinas parece ser un periodo de latencia corto, con una media de tiempo de desarrollo de leucemia de aproximadamente 32 meses.

Hipersensibilidad

El médico debe tener en cuenta la posible aparición de una reacción anafiláctica con etopósido, que se manifiesta por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión, que pueden ser fatales. El tratamiento es sintomático. Etopósido debe interrumpirse inmediatamente, iniciándose la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos y/o expansores de volumen plasmático, según criterio médico.

Hipotensión

Etopósido debe administrarse mediante perfusión intravenosa (normalmente durante un periodo de 30 a 60 minutos), ya que se ha notificado hipotensión como un posible efecto adverso de la inyección intravenosa rápida.

Reacción en el lugar de la inyección

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de etopósido. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar de cerca el lugar de perfusión para determinar la posible infiltración durante la administración del medicamento.

Niveles bajos de albúmina sérica

Los niveles bajos de albúmina sérica se asocian con un aumento de la exposición a etopósido. Por tanto, los pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden tener un mayor riesgo de presentar toxicidad asociada con etopósido.

Insuficiencia renal aguda

Se ha notificado insuficiencia renal aguda reversible, sobre todo en niños, cuando se utilizaron dosis altas (2220 mg/m² o 60 mg/kg) de etopósido e irradiación corporal total para el trasplante de células madre hematopoyéticas. Se debe evaluar la función renal antes y después de la administración de etopósido hasta la recuperación completa de la función renal (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 15 a 50 ml/min) o grave (CrCl <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis, etopósido debe administrarse a dosis reducida (ver sección 4.2). Deben determinarse los parámetros hematológicos deben ser medidos y habrá que considerar ajustes de dosis en los ciclos posteriores en función de la toxicidad hematológica y el efecto clínico en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática debe controlarse la función hepática de manera regular debido al riesgo de acumulación.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (a veces mortal) tras el uso de etopósido en asociación con otros medicamentos quimioterapéuticos. Es necesaria una vigilancia estrecha de los pacientes para detectar signos tempranos de síndrome de lisis tumoral, especialmente en pacientes con factores de riesgo tales como tumores voluminosos sensibles al tratamiento e insuficiencia renal. También deben considerarse las medidas preventivas apropiadas en pacientes con riesgo de esta complicación del tratamiento.

Potencial mutagénico

Teniendo en cuenta el potencial mutagénico de etopósido, es necesario el uso de métodos anticonceptivos efectivos por parte de los pacientes de ambos sexos, hombres y mujeres, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar con el mismo. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento. Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, podrá considerarse la conservación de esperma para tener hijos en un futuro (ver sección 4.6).

Excipientes

Polisorbato 80

Etopósido inyectable contiene polisorbato 80. En niños prematuros se ha asociado un producto inyectable de vitamina E que contiene polisorbato 80 a un síndrome de riesgo vital, consistente en fallo hepático y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis.

Etanol

Este producto contiene el 30% vol de etanol.

Una dosis de 150 mg/m² de este medicamento administrado a un adulto que pese 70 kg provocaría la exposición a 47 mg/kg de etanol, lo que puede causar un aumento en la concentración de alcohol en la sangre (BAC) de aproximadamente 8 mg/100 ml.

En comparación, para un adulto que bebe una copa de vino o 500 ml de cerveza, es probable que el BAC sea de aproximadamente 50 mg/100 ml.

La administración conjunta con medicamentos que contienen p. ejemplo propilenglicol o etanol puede conducir a la acumulación de etanol e inducir efectos adversos, en particular en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

Debido a que este medicamento generalmente se administra lentamente durante 30-60 minutos, los efectos del alcohol pueden reducirse.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

Se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en el cuerpo y causar efectos secundarios (acidosis metabólica). Usar con precaución y solo si es necesario, especialmente en sujetos con insuficiencia hepática o renal y en mujeres embarazadas.

No se debe usar durante más de una semana en niños pequeños (menores de 3 años), debido a un mayor riesgo debido a la acumulación.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves, incluidos problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños pequeños.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de etopósido

Dosis elevadas de ciclosporina, que alcancen concentraciones plasmáticas superiores a 2000 ng/ml, administradas conjuntamente con etopósido oral han provocado un incremento del 80% de la exposición de etopósido (AUC) y un descenso del 38% del aclaramiento total de etopósido comparado con la administración en monoterapia.

El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado con una reducción del aclaramiento corporal total de etopósido.

El tratamiento concomitante con fenitoína se asocia con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia, y otro tratamiento antiepiléptico inductor de enzimas puede estar asociado con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia.

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es del 97%. Fenilbutazona, salicilato sódico y ácido acetilsalicílico pueden desplazar a etopósido de su unión a proteínas plasmáticas.

Efecto de etopósido sobre la farmacocinética de otros medicamentos

La administración conjunta de medicamentos antiepilépticos y etopósido puede conducir a un menor control de las convulsiones debido a las interacciones farmacocinéticas entre los medicamentos.

La administración conjunta de warfarina y etopósido puede producir un aumento en la razón Normalizada Internacional (INR). Se recomienda una monitorización estrecha del INR.

Interacciones farmacodinámicas

Existe un aumento de riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal con el uso de la vacuna de la fiebre amarilla. En pacientes inmunodeprimidos están contraindicadas las vacunas vivas (ver sección 4.3).

Puede esperarse un efecto aditivo o sinérgico de etopósido con el uso previo o simultáneo con otros medicamentos con efecto mielosupresor similar (ver sección 4.4).

Se ha descrito la resistencia cruzada entre antraciclinas y etopósido en experimentos preclínicos.

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con etopósido. Se ha demostrado que etopósido es teratógeno en ratones y ratas (ver sección 5.3).

Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz (ver sección 4.4). Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o son limitados sobre el uso de etopósido en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). En general, etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Etopósido no debe usarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con etopósido. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedarse embarazadas. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Etopósido se excreta en la leche humana. Existe el potencial de reacciones adversas graves en lactantes por etopósido. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o interrumpir el etopósido, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer (ver sección 4.3).

Fertilidad

Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de esperma para el propósito de concepción posterior.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Etopósido puede causar reacciones adversas que afecten a la capacidad para conducir o utilizar máquinas, tales como fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos, ceguera cortical, reacciones de hipersensibilidad con hipotensión. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten estas reacciones adversas que eviten conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La supresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con etopósido. En los estudios clínicos en los que se administró etopósido en monoterapia a una dosis total de $\geq 450 \text{ mg/m}^2$, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier gravedad fueron leucopenia (91%), neutropenia (88%), anemia (72%) trombocitopenia (23%), astenia (39%), náuseas y/o vómitos (37%), alopecia (33%) y escalofríos y/o fiebre (24%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se notificaron en los estudios clínicos con etopósido y durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas se presentan según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia, que se define por las siguientes categorías: *muy frecuente* ($\geq 1/10$), *frecuente* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *poco frecuente* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *raro* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa (Términos MedDRA)
Infecciones e infestaciones	frecuentes	infección
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	frecuentes	leucemia aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes	anemia, leucopenia, mielosupresión*, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	frecuentes	reacciones anafilácticas**
	no conocida	angioedema, broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	no conocida	síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	mareos
	poco frecuentes	neuropatía periférica
	raras	ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad (como somnolencia y fatiga), neuritis óptica, convulsiones***

Trastornos cardíacos	frecuentes	arritmia, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	frecuentes	hipertensión, hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida
	poco frecuentes	hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	raras	neumonía intersticial, fibrosis pulmonar
	no conocida	broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos
	frecuentes	diarrea, mucositis (incluyendo estomatitis y esofagitis)
	raras	disgeusia, disfagia
Trastornos hepatobiliares	muy frecuentes	aumento de alanina aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de bilirrubina, hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuentes	alopecia, pigmentación
	frecuentes	prurito, erupción, urticaria
	raras	dermatitis de recuerdo a radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	no conocida	insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	no conocida	infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes	astenia, malestar
	frecuentes	extravasación****, flebitis
	raras	pirexia
<p>*Se ha notificado mielosupresión con desenlace fatal</p> <p>**Las reacciones anafilácticas pueden ser fatales</p> <p>***Las convulsiones están asociadas de forma ocasional con las reacciones alérgicas</p> <p>****Las complicaciones por extravasación notificadas posteriormente a la comercialización incluyen toxicidad local del tejido blando, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis incluyendo necrosis tisular</p>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los párrafos siguientes, la incidencia de efectos adversos, expresados como porcentaje medio, se derivan de estudios que utilizaron etopósido en monoterapia.

Toxicidad hematológica

Se ha notificado mielosupresión (ver sección 4.4) con desenlace fatal tras la administración de etopósido. La mielosupresión es limitante de dosis con mucha frecuencia. La recuperación de la médula ósea es normalmente completa el día 20 y no se ha notificado toxicidad acumulativa.

El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a aparecer a aproximadamente 10 a 14 días después de la administración de etopósido dependiendo de la forma de administración y el esquema de tratamiento. Los nadires tienden a aparecer antes con la administración intravenosa comparado con la administración oral. Se observó leucopenia y leucopenia grave (menos de 1.000 células/mm³) en el 91% y 17% respectivamente para etopósido. Se observó trombocitopenia y trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) en el 23% y 9% respectivamente para etopósido. En pacientes con neutropenia tratados con etopósido fueron muy frecuentes notificaciones de fiebre e infección. Se ha notificado hemorragia.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y vómitos son las principales reacciones de toxicidad gastrointestinal de etopósido. Las náuseas y vómitos normalmente pueden controlarse con antieméticos.

Alopecia

Se observó alopecia reversible, a veces progresando hasta calvicie total hasta en el 44% de los pacientes tratados con etopósido.

Hipotensión

Se ha notificado hipotensión transitoria tras la administración rápida intravenosa en pacientes tratados con etopósido que no se ha asociado con toxicidad cardíaca o cambios electrocardiográficos. La hipotensión normalmente responde al interrumpirse la perfusión de etopósido y/o otras medidas de soporte según sea necesario. Cuando se reinicia la perfusión, deberá realizarse una administración más lenta. No se ha detectado hipotensión retardada.

Hipertensión

En estudios clínicos que incluyen etopósido, se han notificado episodios de hipertensión. Si la hipertensión es clínicamente significativa en pacientes con etopósido, deberá iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.

Hipersensibilidad

Además se han descrito reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de etopósido. No está claro el papel de la concentración o velocidad de perfusión en el desarrollo de reacciones anafilácticas. La presión sanguínea habitualmente se normaliza a las pocas horas de la interrupción de la perfusión. Se pueden producir reacciones anafilácticas con la dosis inicial de etopósido.

Se han notificado reacciones anafilácticas (ver sección 4.4) caracterizadas por escalofríos, taquicardia, broncoespasmo, disnea, diaforesis, pirexia, prurito, hipertensión o hipotensión, síncope, náuseas y vómitos en el 3% (7 de 245 pacientes tratados con etopósido en 7 estudios clínicos) de pacientes tratados con etopósido. En el 2% de los pacientes se notificó rubor facial y erupciones cutáneas en el 3%. Estas reacciones generalmente han respondido rápidamente al cese de la perfusión y administración de agentes supresores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen, según sea apropiado.

Se han notificado reacciones agudas fatales que incluyen broncoespasmo con etopósido. También se ha notificado apnea con reanudación espontánea de la respiración tras el cese de la perfusión.

Complicaciones metabólicas

Se ha descrito síndrome de lisis tumoral (en algunos casos fatal) tras la administración de etopósido en combinación con otros fármacos quimioterápicos (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal aguda

En la experiencia postcomercialización se ha notificado insuficiencia renal aguda reversible (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Se espera que el perfil de seguridad entre pacientes pediátricos y adultos sea similar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Dosis totales de 2,4 g/m² a 3,5 g/m² administradas por vía intravenosa durante 3 días han dado lugar a mucositis y mielotoxicidad grave. Se ha notificado acidosis metabólica y casos de hepatotoxicidad grave en pacientes que recibían dosis intravenosas de etopósido más altas que las recomendadas. Con la formulación oral cabe esperar una toxicidad similar.

No se dispone de ningún antídoto específico. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. Etopósido y sus metabolitos no son dializables.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, derivados de podofilotoxina. Código ATC: L01CB01

Mecanismo de acción

El efecto principal de etopósido parece situarse en la fase tardía S e inicial de G₂ del ciclo celular, en células de mamífero. Se observan dos respuestas dosis-dependientes: a concentraciones elevadas (10 mcg/ml o superior), se produce la lisis de las células que entran en mitosis; a concentraciones bajas (0,3 a 10 mcg/ml), las células se inhiben y no entran en profase. El ensamblaje microtubular no se ve afectado. El efecto macromolecular predominante de etopósido parece ser la ruptura de la doble hebra por una interacción con ADN- topoisomerasa II o por la formación de radicales libres. Se ha demostrado que etopósido causa la interrupción de la metafase en fibroblastos de pollo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la perfusión intravenosa o de la administración de cápsulas orales, los valores de C_{max} y AUC presentan una marcada variabilidad intra e inter-sujetos.

Distribución

Los volúmenes medios de distribución en estado estacionario oscilan entre 18 y 29 litros. Etopósido muestra baja penetración en el LCR. *In vitro*, etopósido está altamente unido a proteínas plasmáticas humanas (97%).

La relación de unión de etopósido se correlaciona directamente con la albúmina sérica en pacientes con cáncer y voluntarios normales (ver sección 4.4). La fracción no unida de etopósido se correlaciona significativamente con la bilirrubina en pacientes con cáncer.

Biotransformación

El metabolito hidroxiaácido [4' dimetil-epipodofílico ácido-9-(4,6 0-etilideno-β-D- glucopiranosido)], formado por la apertura del anillo de lactona, se encuentra en la orina de adultos y niños. También está presente en el plasma humano, presumiblemente como el isómero trans. Los conjugados glucurónico y/o sulfato de etopósido también se excretan en la orina humana. Además, la O-desmetilación del anillo dimetoxifenol se produce a través de la isoenzima CYP450 3A4 para producir el catecol correspondiente.

Eliminación

En administración intravenosa, la disposición de etopósido se describe mejor como un proceso bifásico con una vida media de distribución de aproximadamente 1,5 horas y una vida media de eliminación final en el intervalo de 4 a 11 horas. Los valores del aclaramiento total corporal están en el intervalo de 33 a 48 ml/min o de 16 a 36 ml/min/m² y, al igual que la vida media de eliminación final, son independientes de las dosis en un intervalo de 100 a 600 mg/m². Después de la administración intravenosa de ¹⁴C etopósido (de 100 a 124 mg/m²), la recuperación media de la radiactividad en la orina fue del 56% (45% de la dosis se excretó como etopósido) y la recuperación fecal de radiactividad fue del 44% de la dosis administrada a las 120 horas.

Linealidad/No linealidad

El aclaramiento total del cuerpo y la semivida de eliminación terminal son independientes de la dosis en un intervalo de 100 a 600 mg/m². En el mismo intervalo de dosis, los valores de las áreas bajo la concentración plasmática frente a las curvas de tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumentan linealmente con la dosis.

Insuficiencia renal

Los pacientes con función renal deteriorada que recibieron etopósido han mostrado un aclaramiento corporal total reducido, un AUC aumentado y un mayor volumen de distribución en estado estacionario (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes adultos con cáncer con disfunción hepática, el aclaramiento corporal total de etopósido no se reduce.

Población de edad avanzada

Aunque se han observado diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes ≤65 años de edad y los >65 años de edad, estos no se consideran clínicamente significativos.

Población pediátrica

En niños, aproximadamente el 55% de la dosis se excreta en la orina como etopósido en 24 horas. El aclaramiento medio renal de etopósido es de 7 a 10 ml/min/m² o aproximadamente el 35% del aclaramiento corporal total en un intervalo de dosis de 80 a 600 mg/m². Etopósido, por lo tanto, es eliminado tanto por procesos renales como no renales, es decir, metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la enfermedad renal sobre el aclaramiento plasmático de etopósido en niños. En niños, los niveles elevados de GPT se asociaron con una reducción del aclaramiento corporal total del medicamento. El uso previo de cisplatino también puede provocar una disminución del aclaramiento corporal total de etopósido en niños.

Se observa una relación inversa entre los niveles de albúmina plasmática y el aclaramiento renal de etopósido en niños.

Género

Aunque se han observado diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre géneros, estas no se consideran clínicamente significativas.

Interacciones medicamentosas

En un estudio de los efectos de otros agentes terapéuticos sobre la unión in vitro de etopósido ¹⁴C a proteínas de suero humano, sólo fenilbutazona, salicilato de sodio y ácido acetilsalicílico desplazaron a etopósido unido a proteínas en concentraciones generalmente conseguidas in vivo (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Se observó anemia, leucopenia y trombocitopenia en ratas y ratones, mientras que los perros tuvieron un leve deterioro reversible de las funciones hepática y renal. La dosis múltiple (basada en las dosis de mg/m²) para estos hallazgos en el nivel de efecto adverso no observado en los estudios preclínicos fue aproximadamente $\geq 0,05$ veces en comparación con la dosis clínica más alta. Históricamente, las especies preclínicas han sido más sensibles en comparación con los seres humanos frente a los agentes citotóxicos. Se notificó atrofia testicular, detención de la espermatogénesis y retraso del crecimiento en ratas y ratones.

Mutagenicidad

Etopósido es mutagénico en las células de mamíferos.

Toxicidad reproductiva

En estudios con animales, etopósido se asoció con embriotoxicidad y teratogenicidad relacionadas con la dosis.

Potencial carcinogénico

Dado su mecanismo de acción, etopósido debe considerarse como un posible carcinógeno en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Macrogol 300, polisorbato 80, alcohol bencílico, etanol, ácido cítrico.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Se ha comunicado que los dispositivos de plástico fabricados con polímeros acrílicos o ABS se agrietan cuando se usan con Etopósido Tevagen 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión sin diluir. No se ha comunicado este efecto con el etopósido después de la dilución del concentrado para solución para perfusión siguiendo las instrucciones.

6.3. Periodo de validez

Antes de abrir el vial

3 años.

Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida hasta una concentración de 0,2 mg/ml o 0,4 mg/ml durante 24 horas a 15-25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. En caso contrario, los tiempos de conservación para uso y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y en condiciones normales no deberían ser superiores a 12 horas a 15-25°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C, protegido de la luz (conservar los viales en el embalaje exterior). No congelar.

Soluciones diluidas: ver sección 6.3.

No almacene el producto diluido en un refrigerador (2-8°C) ya que podría producirse su precipitación.

No se deben usar las soluciones con indicios de precipitación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio transparente con tapón de goma, con cierre de aluminio y tapa de plástico.

Cada vial para inyección contiene 100 mg (5 ml) de etopósido.

Cada vial para inyección contiene 500 mg (25 ml) de etopósido.

Un envase contiene 1 vial o 10 viales de Etopósido Tevagen.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben seguirse los procedimientos para el manejo y eliminación adecuados de los medicamentos contra el cáncer.

Se debe tener precaución al manipular productos citostáticos. Siempre tome medidas para evitar la exposición. Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar soluciones de etopósido. Pueden producirse reacciones cutáneas asociadas con la exposición accidental a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si etopósido entra en contacto con la piel o mucosa, lave inmediatamente la piel con agua y jabón y la mucosa con agua.

Las soluciones de etopósido se deben preparar bajo condiciones asépticas.

Preparación de la solución para perfusión

La dosis requerida de Etopósido Tevagen 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión se debe diluir inmediatamente antes de su uso con solución de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9% para conseguir una concentración final de 0,2 a 0,4 mg/ml. A concentraciones mayores puede producirse la precipitación de etopósido.

No deben utilizarse las soluciones que muestren cualquier signo de precipitación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.169

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre de 1996

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021