

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etopósido Hikma 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 20 mg de etopósido.

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de etopósido.

Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de etopósido.

Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de etopósido.

Cada vial de 25 ml contiene 500 mg de etopósido.

Cada vial de 50 ml contiene 1.000 mg de etopósido.

Excipientes con efecto conocido:

Alcohol bencílico: 20 mg/ml

Etanol 96%: 260,6 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

El producto es una solución transparente, amarillo pálido, prácticamente libre de partículas.

pH: 3,1 – 4,0

Osmolaridad: 338 – 404 mOsm/Kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer testicular

Etopósido Hikma está indicado en combinación con otros fármacos quimioterápicos aprobados para el tratamiento de primera línea del cáncer testicular recidivante o refractario en adultos.

Cáncer de pulmón microcítico

Etopósido está indicado en combinación con otros fármacos quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico en adultos.

Linfoma de Hodgkin

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

Linfoma no Hodgkin

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

Leucemia mieloide aguda

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

Neoplasia trofoblástica gestacional

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

Cáncer ovárico

Etopósido está indicado en combinación con otros fármacos quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer ovárico no epitelial en adultos. Etopósido también está indicado para el tratamiento del cáncer ovárico epitelial resistente/refractario al 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).

Población adulta

La dosis recomendada de etopósido en pacientes adultos es de entre 50 y 100 mg/m²/día los días 1-5 o de entre 100 y 120 mg/m² los días 1, 3 y 5 cada 3-4 semanas en combinación con otros fármacos indicados en la enfermedad a tratar. La posología debe modificarse para tener en cuenta los efectos mielodepresores de otros fármacos de la combinación o los efectos de la radioterapia o quimioterapia previa (ver sección 4.4) que podrían haber comprometido la reserva de la médula ósea. Las dosis posteriores a la dosis inicial deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ durante más de 5 días. Además, debe ajustarse la dosis en caso de aparición de fiebre, infecciones o un recuento de plaquetas inferior a 25.000 células/mm³, que no está causada por la enfermedad. Las dosis de seguimiento deben ajustarse en caso de aparición de toxicidad de grado 3 o 4 o de aclaramiento renal de creatinina inferior a 50 ml/min. Con un aclaramiento de creatinina reducido de entre 15 y 50 ml/min, se recomienda una reducción de la dosis del 25 %.

Precauciones de administración:

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar la solución de etopósido. Podrían producirse reacciones cutáneas con 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 la piel inmediatamente con agua y jabón y enjuague las mucosas con agua (ver sección 6.6). Las embarazadas no deben manipular agentes quimioterapéuticos.

Población pediátrica

Este medicamento contiene alcohol bencílico. Considerar las advertencias y precauciones en relación al mismo antes de comenzar con el ciclo de tratamiento (ver sección 4.4).

Linfoma de Hodgkin; linfoma no hodgkin; leucemia mieloide aguda

Etopósido en pacientes pediátricos se ha usado en el intervalo de entre 75 y 150 mg/m²/día durante 2-5 días en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Deben consultarse los protocolos y directrices especializados actuales para determinar el régimen de tratamiento adecuado.

Cáncer ovárico; cáncer de pulmón microcítico; 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, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad > 65 años), excepto sobre la base

de la función renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse la siguiente modificación de la dosis inicial en función del aclaramiento de creatinina medido:

<u>Aclaramiento de creatinina medido</u>	<u>Dosis de etopósido</u>
> 50 ml/min	100 % de la dosis
15-50 ml/min	75 % de la dosis

En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min y en diálisis, es probable que sea necesaria una nueva reducción de la dosis, dado que el aclaramiento de etopósido está más reducido en estos pacientes (ver sección 4.4). La administración posterior en la 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, puede administrarse antes y después de hemodiálisis (ver sección 4.9).

Forma de administración

El concentrado de etopósido para solución para perfusión 20 mg/ml debe diluirse inmediatamente antes de su uso con solución de glucosa al 5% o una solución de cloruro de sodio al 0,9% para dar un rango de concentración de 0,2 a 0,4 mg/ml.

El etopósido se administra mediante perfusión intravenosa lenta (normalmente durante un periodo de entre 30 y 60 minutos) (ver sección 4.4). Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6)
- El uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla u otras vacunas con virus vivos está contraindicado en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.5).

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 que se considere el uso de etopósido para quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y utilidad del fármaco frente al riesgo de reacciones adversas. La mayoría de dichas reacciones son reversibles si se detectan de forma temprana. En caso de producirse reacciones graves, debe reducirse la dosis del fármaco o interrumpir su administración y se deben tomar las medidas correctivas adecuadas conforme al criterio clínico del médico.

La reanudación del tratamiento con etopósido debe realizarse con precaución, teniendo en cuenta debidamente la necesidad de seguir recibiendo el fármaco y prestando gran atención a la posible reaparición de toxicidad.

Mielodepresión

La depresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con etopósido. Se ha notificado mielodepresión mortal posterior a la administración de etopósido. Los pacientes tratados con etopósido deben ser objeto de una vigilancia estrecha y frecuente para detectar mielodepresión durante el tratamiento y después del mismo. Los siguientes parámetros hematológicos deben determinarse al inicio del tratamiento y antes de cada dosis posterior de etopósido: recuento de plaquetas, hemoglobina, recuento de leucocitos y diferencial. Si se ha administrado

radioterapia o quimioterapia antes del inicio del tratamiento con etopósido, debe transcurrir un intervalo de tiempo suficiente para que la médula ósea se recupere. Etopósido no debe administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³ o un recuento de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³, a menos que tengan su origen en el cáncer. Las dosis posteriores a la dosis inicial deben ajustarse si se observa un recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm³ durante más de 5 días o asociada a fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es inferior a 25.000 células/mm³, si aparece una toxicidad de grado 3 o 4 o si el aclaramiento renal es inferior a 50 ml/min.

Podría producirse mielodepresión grave con infección o hemorragia resultantes. Las infecciones bacterianas deben estar controladas antes del tratamiento con etopósido.

Leucemia secundaria

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

No se conoce el riesgo acumulado ni los factores predisponentes relacionados con la aparición de leucemia secundaria. Se ha sugerido una relación con las pautas de administración y con las dosis acumuladas de etopósido, pero este no se ha definido con claridad.

En algunos casos de leucemia secundaria se ha observado una anomalía cromosómica en 11q23 en pacientes que habían recibido epidofilotoxinas. Esta anomalía también se ha observado en pacientes que experimentaron leucemia secundaria tras recibir tratamiento con regímenes de quimioterapia que no contenían epipofilotoxinas y en la leucemia de nueva aparición. Otra característica que se ha asociado a leucemia secundaria en pacientes que han recibido epipofilotoxinas parece ser un breve periodo de latencia, con una media de tiempo hasta la aparición de leucemia de 32 meses aproximadamente.

Hipersensibilidad

Los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de una reacción anafiláctica con etopósido, que se manifiesta con escalofríos, pirexia, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión y que puede ser mortal. El tratamiento es sintomático.

Etopósido debe interrumpirse de manera inmediata, seguido con la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores del volumen plasmático a criterio del médico. Se observó un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión cuando se utilizaron filtros en línea durante la administración de etopósido. Los filtros en línea no deben utilizarse.

Hipotensión

Etopósido debe administrarse únicamente mediante perfusión intravenosa lenta (normalmente durante un periodo de entre 30 y 60 minutos), dado que se ha notificado hipotensión como posible efecto secundario 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 atentamente el lugar de la perfusión para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco.

Albúmina sérica baja

La albúmina sérica baja está asociada con un incremento a la exposición al etopósido. Por tanto, los pacientes con albúmina sérica baja podrían presentar un mayor riesgo de reacciones adversas asociadas al etopósido.

Insuficiencia renal aguda

Principalmente en niños, se ha notificado insuficiencia renal aguda reversible cuando se utilizaron dosis altas (2.220 mg/m² o 60 mg/kg) de etopósido e irradiación corporal total para el trasplante de células madre hematopoyéticas. La función renal debe evaluarse antes y después de la administración de etopósido a hasta la recuperación completa de la función renal (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (a veces mortal) después del uso de etopósido en asociación con otros fármacos quimioterapéuticos. Es necesaria una vigilancia estrecha de los pacientes para detectar los signos tempranos de síndrome de lisis tumoral, sobre todo en los pacientes con factores de riesgo tales como tumores de gran tamaño sensibles al tratamiento e insuficiencia renal. Además, debe considerarse el uso de medidas preventivas apropiadas en los pacientes en riesgo de esta complicación del tratamiento.

Potencial mutágeno

Teniendo en cuenta el potencial mutágeno del 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 la finalización del mismo. Si el paciente desea tener hijos una vez finalizado el tratamiento, se recomienda una consulta genética. Dado que el etopósido puede reducir la fertilidad masculina, podrá considerarse la conservación de esperma para tener hijos en el futuro (ver sección 4.6).

Excipiente (s) que el médico debe tener en cuenta:

Etanol 96%

Este medicamento contiene 260,6 mg de alcohol (etanol) en cada ml.

La cantidad en un vial de 5 ml de este medicamento equivale a 32 ml de cerveza o 13 ml de vino.

La cantidad en un vial de 10 ml de este medicamento es equivalente a 64 ml de cerveza o 27 ml de vino.

La cantidad en un vial de 20 ml de este medicamento equivale a 128 ml de cerveza o 53 ml de vino.

Una dosis de 150 mg/m²/día de este medicamento administrada a un niño recién nacido prematuro y con un peso de 2 kg daría lugar a una exposición a 156 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 26 mg/100 ml.

Una dosis de 150 mg/m²/día de este medicamento administrada a un recién nacido y con un peso de 3,5 kg daría lugar a una exposición a 134 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 22 mg/100 ml.

Una dosis de 120 mg/m²/día de este medicamento administrada a un adulto y con un peso de 70 kg daría lugar a una exposición a 37,97 mg/kg de etanol, lo que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 6,3 mg/100 ml.

La coadministración con medicamentos que contienen p. ej. propilenglicol o el etanol pueden provocar la acumulación de etanol e inducir efectos adversos, en particular en niños pequeños con capacidad

metabólica baja o inmadura.

Es probable que el alcohol de este medicamento afecte a los niños. Estos efectos pueden incluir sensación de sueño y cambios de comportamiento. También puede afectar su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas, ya que puede afectar el juicio y la rapidez con que reacciona (ver sección 4.8).

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia (ver sección 4.6).

La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos (ver sección 4.8). Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos.

Nocivo para quienes padecen alcoholismo. Si tiene adicción al alcohol, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento

Alcohol bencílico

Etopósido Hikma contiene 20 mg/ml de alcohol bencilico. La administración por vía intravenosa de alcohol bencílico se ha asociado con reacciones adversas graves y muerte en recién nacidos ("síndrome de jadeo"). No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que se puede producir toxicidad.

Aumento del riesgo debido a la acumulación en niños.

Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

No debe administrarse a niños recién nacidos (de hasta 4 semanas), y no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad, a menos que se lo indique su médico o farmacéutico.

Etopósido no debe administrarse durante el embarazo o la lactancia porque se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su cuerpo y causar efectos secundarios (lo que se denomina "acidosis metabólica") (ver sección 4.6).

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 80 mg de polisorbato 80 en cada ml.

En bebés prematuros, un síndrome de insuficiencia hepática y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis que amenaza la vida se ha asociado con un producto de vitamina E inyectable que contiene polisorbato 80.

En neonatos, dosis > 80 mg / kg / día de polisorbato causaron hepatotoxicidad grave (mortal).

Se debe considerar el riesgo del uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT / QTc.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etopósido

La ciclosporina en dosis altas, que da lugar a concentraciones plasmáticas superiores a 2.000 ng/ml, administrada con etopósido oral ha provocado un aumento del 80 % en la exposición al etopósido (AUC),

con un descenso del 38 % del aclaramiento corporal total del etopósido, en comparación con el etopósido en monoterapia.

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

El tratamiento concomitante con fenitoína o fenobarbital se asocia a un aumento del aclaramiento de etopósido y reducción de la eficacia, y otros tratamientos antiepilépticos inductores de enzimas podrían estar asociados a un mayor aclaramiento y una menor eficacia de etopósido.

La unión a proteínas plasmáticas in vitro es del 97%. La fenilbutazona, el salicilato sódico y el ácido acetilsalicílico podrían desplazar el etopósido de la unión a las proteínas en plasma.

Efecto de etopósido en la farmacocinética de otros fármacos

La coadministración de antiepilépticos y etopósido puede provocar una reducción del control de las convulsiones debido a las interacciones farmacocinéticas entre los fármacos.

La coadministración de warfarina y etopósido podría dar lugar a un aumento en el índice internacional normalizado (INR). Se recomienda un control estricto del INR.

Interacciones farmacodinámicas

Hay un mayor riesgo de enfermedad vacunal sistémica mortal con el uso de la vacuna contra la fiebre amarilla. Las vacunas con virus vivos están contraindicadas en los pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3).

Cabe esperar que el uso previo o concomitante de otros fármacos con una acción mielodepresora similar a la del etopósido tenga efectos aditivos o sinérgicos (ver sección 4.4).

Se ha observado resistencia cruzada entre antraciclinas y etopósido en ensayos preclínicos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben usar medios anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con etopósido. Se ha demostrado que el etopósido es teratógeno en ratones y ratas (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta el potencial mutágeno del 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 la finalización del mismo (ver sección 4.4). Si el paciente desea tener hijos una vez finalizado el tratamiento, se recomienda una consulta genética.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de etopósido en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En general, el etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No debe utilizarse Etopósido Hikma durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con etopósido. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses tras finalizar el mismo. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

El etopósido se excreta en la leche materna. Hay posibilidad de reacciones adversas graves en los niños lactantes a etopósido. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir etopósido tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (ver sección 4.3).

El alcohol bencílico probablemente se excreta en la leche materna y puede ser absorbido oralmente por el lactante.

Fertilidad

Dado a que el etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de esperma para tener hijos en el futuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El etopósido podría provocar reacciones adversas que afectan a la capacidad para conducir y utilizar máquinas como fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos, ceguera cortical, reacciones de hipersensibilidad con hipotensión. Debe aconsejarse a los pacientes que experimenten estas reacciones adversas que eviten conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La depresión 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 ≥ 450 mg/m² las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron leucocitopenia (91%), neutrocitopenia (88%), anemia (72%) trombocitopenia (23%), astenia (39%), náuseas y/o vómitos (37%), alopecia (33%) y escalofríos y/o fiebre (24%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se notificaron en los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de etopósido.

Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos del sistema y la frecuencia, que se define según las categorías siguientes:

Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$) raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa (términos del MedDRA)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	frecuentes	Infección incluidas las infecciones oportunistas como la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>	frecuentes	leucemia aguda
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	muy frecuentes	anemia, leucocitopenia, mielodepresión*, neutropenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema</i>	frecuentes	reacciones anafilácticas**

<i>inmunológico</i>	frecuencia no conocida	angioedema, broncoespasmo
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	frecuentes	mareo
	poco frecuentes	neuropatía periférica
	raras	ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad (p. ej., somnolencia y fatiga), neuritis óptica, convulsiones ^{***}
<i>Trastornos cardiacos</i>	frecuentes	arritmia, infarto de miocardio
<i>Trastornos vasculares</i>	frecuentes	hipertensión, hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida
	poco frecuentes	hemorragia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	raras	neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar
	frecuencia no conocida	broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	muy frecuentes	dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos
	frecuentes	diarrea, mucositis (incluidos estomatitis y esofagitis)
	raras	disgeusia, disfagia
<i>Trastornos hepato biliares</i>	muy frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina elevada, hepatotoxicidad
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	muy frecuentes	alopecia, pigmentación
	frecuentes	prurito, exantema, urticaria
	raras	dermatitis por radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	no conocida	insuficiencia renal aguda
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	frecuencia no conocida	infertilidad
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	muy frecuentes	astenia, malestar general
	frecuentes	extravasación ^{****} , flebitis
	raras	pirexia
<p>*Se ha notificado mielodepresión con resultado mortal</p> <p>**Las reacciones anafilácticas pueden ser mortales</p> <p>***Las convulsiones están asociadas ocasionalmente a reacciones alérgicas.</p> <p>****Las complicaciones poscomercialización notificadas de la extravasación fueron toxicidad local en partes blandas, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis, incluida necrosis cutánea.</p>		

Descripción de algunas reacciones adversas

En los párrafos siguientes, la incidencia de acontecimientos adversos, dada en tanto que porcentaje medio, proviene de los estudios que usaron etopósido en monoterapia.

Toxicidad hematológica

Se ha notificado mielodepresión (ver sección 4.4) con resultado mortal posterior a la administración de etopósido. A menudo, la mielodepresión es el factor limitante de la dosis. En general, la recuperación de la médula ósea es completa para el día 20, sin que se haya observado toxicidad acumulativa.

El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a darse unos 10-14 días después de la administración de etopósido, en función del modo de administración y la pauta de tratamiento. El nadir suele alcanzarse antes con la administración intravenosa que con la administración oral.

La leucocitopenia y la leucocitopenia grave (menos de 1.000 células/mm³) se observaron en el 91% y el 17% respectivamente de quienes recibieron etopósido. La trombocitopenia y la trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) se observaron en el 23% y el 9% respectivamente de quienes recibieron etopósido. Las comunicaciones de fiebre e infección también fueron muy frecuentes en los pacientes con neutrocitopenia tratados con etopósido. Se ha notificado hemorragia.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y los vómitos representan las principales reacciones adversas gastrointestinales del etopósido. Normalmente, es posible controlar las náuseas y los vómitos con tratamiento antiemético.

Alopecia

La alopecia reversible, que en ocasiones progresa hasta alopecia total, se observó en hasta el 66 % de los pacientes tratados con etopósido.

Hipotensión:

Se ha notificado hipotensión transitoria tras la administración intravenosa rápida en pacientes tratados con etopósido y no se ha asociado con toxicidad cardiaca o cambios electrocardiográficos. Normalmente la hipotensión responde a la interrupción de la perfusión de etopósido y/o otros tratamientos de soporte adecuados. Al reiniciar la perfusión, debe usarse una velocidad de administración menor. No se ha observado hipotensión retardada.

Hipertensión:

En los estudios clínicos con etopósido, se han comunicado episodios de hipertensión. En caso de hipertensión clínicamente significativa en los pacientes que reciben etopósido, debe iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.

Hipersensibilidad:

Se han comunicado reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de etopósido. El papel que desempeña la concentración o la velocidad de perfusión en la aparición de reacciones anafilácticas es incierto. Normalmente la presión sanguínea se normaliza en unas horas tras el cese de la perfusión. Las reacciones anafilácticas pueden producirse con la dosis inicial de etopósido.

Se han comunicado reacciones anafilácticas (ver sección 4.4), que se manifiestan con 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 los pacientes tratados con etopósido. Se notificó rubor facial en el 2 % de los pacientes y exantemas cutáneos en el 3 %. Normalmente estas reacciones respondieron con rapidez al cese de la perfusión y a la administración de los agentes presores, corticoesteroides, antihistamínicos o expansores del volumen adecuados.

Asimismo, se han notificado reacciones agudas mortales asociadas a broncoespasmo con etopósido. También se ha comunicado apnea con reanudación espontánea de la respiración tras el cese de la perfusión.

Complicaciones metabólicas:

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (a veces mortal) después del uso de etopósido en combinación con otros fármacos quimioterápicos (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal aguda

Se ha notificado insuficiencia renal aguda reversible en la experiencia posterior a la comercialización (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Se prevé que el perfil de seguridad de los 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Las dosis totales de entre 2,4 g/m² y 3,5 g/ m² administradas por vía intravenosa durante tres días han dado lugar a mucositis grave y mielotoxicidad. Se ha notificado acidosis metabólica y casos de toxicidad hepática grave en pacientes que recibieron dosis intravenosas de etopósido más altas de las recomendadas. No se dispone de ningún antídoto específico. Por tanto, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, y se debe monitorizar a los pacientes de forma estrecha. El etopósido y sus metabolitos no son dializables.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos, alcaloides vegetales y otros productos naturales, derivados de la podofilotoxina, código ATC: L01CB01.

Mecanismo de acción

El efecto principal del etopósido parece situarse en la parte final de S e inicial de G₂ del ciclo celular de las células de mamíferos. Se observan dos respuestas dependientes de la dosis a concentraciones elevadas (10 microgramos/ml o más), se produce la lisis de las células que entran en mitosis; a concentraciones bajas (de 0,3 a 10 microgramos/ml), las células se inhiben y no entran en profase. La formación de microtúbulos no se ve afectada. El efecto macromolecular predominante del etopósido parece ser la ruptura de la doble cadena de ADN mediante una interacción con la topoisomerasa II del DNA o mediante la formación de radicales libres. Se ha observado que el etopósido causa interrupción de la metafase en los fibroblastos de pollo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario se sitúa en el intervalo de entre 18 y 29 litros. El etopósido muestra una baja penetración en el LCR. *In vitro*, el etopósido tiene una alta tasa de unión (97 %) a las proteínas plasmáticas humanas. El cociente de unión del etopósido está directamente correlacionado con la albúmina sérica en los pacientes con cáncer y los voluntarios sanos (ver sección 4.4). La fracción no ligada de etopósido se correlaciona de manera significativa con la bilirrubina en los pacientes con cáncer.

Tras la administración por perfusión intravenosa, los valores de la C_{máx} y la AUC muestran una notable variabilidad intrapaciente e interpaciente.

Biotransformación

El metabolito hidroxilado [4' dimetil-ácido epipodofílico-9-(4,6 0-etilideno-β-D-glucopiranosido)],

formado por la apertura del anillo de lactona, está presente en la orina de adultos y niños. También está presente en el plasma humano, presumiblemente como isómero trans. Los conjugados de glucurónido y/o sulfato de etopósido también se excretan en la orina humana. Además, la O-desmetilación del anillo de dimetoxifenol tiene lugar a través de la vía de la isoenzima CYP450 3A4 para producir el catecol correspondiente.

Eliminación

Con la administración intravenosa, la disposición del etopósido se describe como un proceso bifásico con una semivida de distribución de unas 1,5 horas y una semivida de eliminación terminal situada entre 4 y 11 horas. Los valores del aclaramiento corporal total oscilan entre 33 y 48 ml/min o 16 y 36 ml/min/m² y, como la semivida de eliminación terminal, son independientes de la dosis en el intervalo de entre 100 y 600 mg/m². Tras la administración intravenosa de ¹⁴C etopósido (100-124 mg/m²), la recuperación media de radiactividad en la orina fue del 56% (el 45% de la dosis se excretó en forma de etopósido) y la recuperación fecal de radiactividad fue del 44% de la dosis administrada a las 120 horas.

Linealidad/No linealidad

El aclaramiento corporal total y la semivida de eliminación terminal son independientes de la dosis en el intervalo de entre 100 y 600 mg/m². En el mismo intervalo de dosis, los valores de las áreas bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) aumentan de manera lineal con la dosis.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal que recibieron etopósido mostraron un aclaramiento corporal total reducido, una mayor AUC y un volumen de distribución en estado estacionario más alto (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

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

Población de edad avanzada

Aunque se han observado diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes ≤ 65 años y > 65 años, estas no se consideran clínicamente significativas.

Población pediátrica

En niños, aproximadamente el 55 % de la dosis se excreta en la orina en forma de etopósido en 24 horas. El aclaramiento renal medio del etopósido es de 7-10 ml/min/m² o del 35% aproximadamente del aclaramiento corporal total en el intervalo de dosis de 80-600 mg/m². Por tanto, el etopósido se elimina mediante procesos renales y no renales; es decir, metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la enfermedad renal en el aclaramiento plasmático del etopósido en niños. En niños, los niveles altos de SGPT se asocian a una reducción del aclaramiento corporal total del fármaco. El uso previo de cisplatino también podría dar lugar a un descenso del aclaramiento corporal total del etopósido en niños.

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

Sexo

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

Interacciones medicamentosas

En un estudio de los efectos de otros agentes terapéuticos en la unión in vitro del ¹⁴C etopósido a las proteínas séricas humanas, solo la fenilbutazona, el salicilato sódico y el ácido acetilsalicílico desplazaron el etopósido unido a proteínas a las concentraciones que suelen alcanzarse in vivo (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Se observó anemia, leucocitopenia y trombocitopenia en ratas y ratones, mientras que en perros hubo un deterioro reversible leve de las funciones hepática y renal. El múltiplo de dosis (basado en dosis de mg/m²) de estos hallazgos al nivel sin efectos adversos observados en los estudios preclínicos fue de aproximadamente $\geq 0,05$ veces en comparación con la dosis clínica más alta. Históricamente, las especies preclínicas han sido más sensibles que los humanos a los fármacos citotóxicos.

Se notificó atrofia testicular, interrupción de la espermatogénia y retraso del crecimiento en ratas y ratones.

Mutagenia

El etopósido es mutágeno en células de mamíferos.

Toxicidad para la reproducción

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

Potencial carcinogénico

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro

Alcohol bencílico

Polisorbato 80

Polietilenglicol

Etanol 96%

6.2. Incompatibilidades

Etopósido no debe mezclarse con otros medicamentos cuando se administre.

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

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir: 2 años.

Después de la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida a una concentración de 0,2 mg/ml en cloruro de sodio (0,9% p/v) y glucosa (5% p/v) hasta 24 horas a temperatura ambiente.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida a una concentración de 0,4 mg/ml en cloruro de sodio (0,9% p/v) y glucosa (5% p/v) hasta 12 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y no deben exceder las 24 h para la concentración de 0,2 mg/ml y las 12 horas para la concentración de 0,4 mg/ml.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25°C.

No refrigerar o congelar.

Conservar los viales en el envase original para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación de la solución tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I de 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml y 50 ml con tapones de goma de clorobutilo y cápsula 'flip-off' en envases de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben seguirse los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de los fármacos anticancerosos.

Es necesario actuar con precaución siempre que se manipulen productos citostáticos. Tome siempre medidas para evitar la exposición. Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar las soluciones de etopósido. Podrían producirse reacciones cutáneas con la exposición accidental a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si el etopósido entra en contacto con la piel o la mucosa, lave la piel inmediatamente con agua y jabón y enjuague la mucosa con agua.

Si se observa en la solución alguna precipitación o contiene partículas visibles, la solución reconstituida debe desecharse.

Etopósido Hikma ha de diluirse antes de su uso con cloruro de sodio (0,9% p/v) o glucosa (5% p/v) hasta una concentración de 0,2 mg/ml (es decir, 1 ml de concentrado en 100 ml de diluyente) a 0,4 mg/ml (es decir, 2 ml de concentrado en 100 ml de diluyente).

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A/8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)* <http://www.aemps.gob.es>