



FICHA TÉCNICA	
AR 412 ANEXO 053 V00	
Nombre del producto	ETOPOSIDO INYECTABLE 100 mg / 5 mL
Nombre genérico	ETOPOSIDO
Registro Sanitario	INVIMA 2021M-0013895-R1
Titular Registro Sanitario	ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S.
Fabricante	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD
Composición	Cada vial contiene Etoposido 100 mg
Indicaciones	Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.
Vía de administración	Intravenosa
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
pH (20 °C)	3.0 – 4.0
Osmolaridad (mOsmol/L)	No aplica
Presentación comercial	Caja x 1 frasco vial tubular padernal tipo I con tapón de caucho y agrafe de aluminio x 5 mL de solución de etoposido e inserto
Condición de venta	Con fórmula facultativa
Dosificación	<p>Nota: Se ha reportado que los dispositivos plásticos hechos de acrílico o de ABS (un polímero compuesto de acrilonitrilo, butadieno y estireno) se rompen o agujerean al utilizar Etopósido sin diluir. Según criterio médico.</p> <p>La dosis recomendada de Etopósido es de 60-120 mg/m² IV al día durante 5 días seguidos. Como Etopósido causa mielosupresión, los intervalos de tiempo de repetición del tratamiento no han de ser menores de 10 a 20 días. Para indicaciones no hematológicas los intervalos no han de ser más frecuentes que cada 21 días. Los cursos repetidos del tratamiento no han de administrarse antes de que se haya controlado el estado sanguíneo para signos de mielosupresión y que haya resultado satisfactorio.</p> <p>Por lo general, la dosificación de 100 mg/m² durante 5 días o 120 mg/m² en días alternos los días 1, 3 y 5, se usa frecuentemente.</p> <p>Cáncer testicular: La dosis usual de Etopósido es del rango de 50 a 100 mg/m²/día, durante los días consecutivos 1 al 5 del ciclo, o 100 mg/m²/día durante los días 1, 3, y 5, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados.</p> <p>Carcinoma de pulmón microcítico: La dosis de Etopósido es del rango de 35 mg/m²/día por 4 días a 50 mg/m²/día por 5 días, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados.</p> <p>Las soluciones de Etopósido pueden ser administradas a velocidades de infusión de 5 a 210 minutos.</p> <p>Los ciclos de quimioterapia se repiten en intervalos de 3 a 4 semanas después de la recuperación adecuada de cualquier toxicidad.</p> <p>La dosis debe ser modificada teniendo en cuenta el efecto mielosupresor de otros fármacos usados en combinación, o los efectos previos de la terapia con rayos x o la quimioterapia, que pueden haber comprometido la reserva de la médula ósea.</p>
Peso promedio/Vol. de llenado	No aplica
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática grave, embarazo. Lactancia. Mielosupresión grave.

Debe realizarse tratamiento con médico cualificado en experiencia en quimioterapia del cáncer. De uso intrahospitalario y en perfusión intravenosa lenta. En caso de deterioro de la función hepática o renal puede producirse acumulación. En caso de reacción alérgica se debe parar la infusión y proseguir con la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o sueroexpansores del volumen. Puede haber reacciones en el lugar de inyección durante la administración. Si etopósido se administra por vía intravenosa, debe evitarse concienzudamente la inyección paravenosa. Se recomienda monitorizar el lugar de la infusión por posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. No hay ningún tratamiento específico para la extravasación en este momento. Puede haber mielosupresión grave como resultado de infección o hemorragia. Se han reportado casos de mielosupresión fatal después de la administración de etopósido. Los pacientes tratados con etopósido deben ser estrechamente y frecuentemente monitorizados por mielosupresión tanto durante como después del tratamiento. La toxicidad asociada al tratamiento con etopósido más significativa es la dosis limitante de supresión de médula ósea. Los siguientes controles deben realizarse al inicio del tratamiento y antes de cada dosis de etopósido subsiguiente: Recuento de plaquetas, hemoglobina y recuento total y diferencial de leucocitos. Si se ha llevado a cabo radioterapia o quimioterapia antes del inicio del tratamiento con etopósido, se debe dejar el intervalo de tiempo adecuado para permitir la recuperación de la médula ósea. Después de la dosis inicial, las dosis siguientes deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es menor que 500 células/mm³ durante más de 5 días o si éste se asocia con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/mm³, si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 ó 4, o si el aclaramiento renal es menor de 50 ml/min. La dosis de etopósido debe ajustarse considerando los efectos mielosupresores de los otros medicamentos en combinación, o los efectos de radiación o quimioterapia previa que puedan haber comprometido las reservas de médula ósea. En pacientes tratados con etopósido en combinación con otros medicamentos antineoplásicos se ha reportado raramente leucemia aguda, que puede darse con o sin fase pre-leucémica. Se desconocen tanto el riesgo acumulado como los factores predisponentes al desarrollo de leucemia secundaria. Se ha sugerido un rol tanto de los tiempos de administración como de las dosis acumuladas de etopósido, pero no se ha definido claramente. En pacientes que han recibido epipodofilotoxinas se ha observado en algunos casos de leucemia secundaria una anomalía en el cromosoma 11.

Precauciones y advertencias

Esta anomalía también se ha observado en pacientes que han desarrollado leucemia secundaria después de ser tratados con regímenes de quimioterapia que no contenían epipodofilotoxinas y en leucemia de novo. Otra característica que se ha asociado a la leucemia secundaria en pacientes que han recibido epipodofilotoxinas parece ser un corto periodo de latencia, con un tiempo medio para el desarrollo de leucemia de aproximadamente 32 meses. Antes de empezar el tratamiento, las infecciones bacterianas deben estar bajo control. La infusión debe administrarse lentamente, durante 30 a 60 minutos, para evitar hipotensión o broncoespasmo. En todos los casos en los que se piense iniciar una quimioterapia con etopósido el médico deberá considerar la necesidad y el beneficio del medicamento frente al riesgo de posibles reacciones adversas.

La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si se detectan rápidamente. Si aparecen reacciones graves, debe reducirse o interrumpirse la dosificación y deben tomarse las medidas correctoras adecuadas, de acuerdo con el criterio del médico. La reinstauración del tratamiento con etopósido debe realizarse con precaución y con una adecuada consideración de la necesidad adicional del fármaco, poniendo una atención especial a la posible recurrencia de toxicidad. Los pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden tener un mayor riesgo de presentar toxicidad asociada con etopósido. Antes de empezar el tratamiento, durante el tratamiento y antes de cada curso de tratamiento, se debe controlar los valores de sangre periférica (glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina), la función renal y la función hepática, también se deben examinar las funciones neurológicas. Por lo general, el tratamiento con etopósido debería realizarse únicamente si el hígado y riñones del paciente funcionan con normalidad. Los pacientes con alteración hepática y de la función renal deberán monitorizarse regularmente la función hepática y renal por el riesgo de acumulación.

Además, el tratamiento con etopósido debería llevarse a cabo sólo si el sistema nervioso periférico funciona con normalidad.

<p>Precauciones y advertencias</p>	<p>Excipientes a tener en cuenta por el facultativo: etanol: contiene un 30,5% de alcohol (etanol). Hay un riesgo de salud para pacientes hepáticos, alcohólicos, epilépticos, pacientes con enfermedades orgánicas cerebrales, mujeres embarazadas, mujeres en estado de lactancia y niños entre otros. El efecto de otros medicamentos puede verse aumentado o reducido. Debido a la presencia de alcohol bencílico, no debe darse a bebés prematuros o neonatos. Ello podría causar reacciones tóxicas y alérgicas en niños de hasta 3 años de edad. Contiene polisorbato 80. Se ha informado que en niños prematuros, un producto inyectable de vitamina E que contiene polisorbato 80, puede estar asociado con un síndrome de riesgo vital, consistente en fallo hepático, colestasis y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis.</p>
<p>Reacciones adversas</p>	<p>Neoplasias: Frecuentes: leucemia aguda.</p> <p>Trastornos cardíacos: Infarto de miocardio, arritmia.</p> <p>Trastornos del metabolismo: Hiperuricemia.</p> <p>Trastornos del sistema nervioso: Mareo, neuropatía periférica, convulsiones, neuritis óptica, ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad.</p> <p>Trastornos oculares: Pérdida de la visión transitoria, neuritis óptica.</p> <p>Trastornos respiratorios: Fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial.</p> <p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Astenia, malestar, extravasación y flebitis.</p> <p>Toxicidad hematológica: Se observó leucopenia en el 60-91% de pacientes y leucopenia grave (< 1.000/mL) en el 7-17% de pacientes. Se observó trombocitopenia en el 28-41% de los pacientes y trombocitopenia grave (< 0.000/mL) en el 4-20% de los pacientes. En pacientes con neutropenia tratados con Etopósido fueron muy frecuentes las notificaciones de fiebre e infección. La mielosupresión es el factor limitante de la dosis. 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 aproximadamente 10-14 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.</p> <p>Toxicidad gastrointestinal: Las náuseas y vómitos son las principales reacciones de toxicidad gastrointestinal de Etopósido y se presentan en el 31-43% de los pacientes tratados con Etopósido intravenoso. Se ha detectado anorexia en el 10-13% de los pacientes. Se ha observado estomatitis en 1-6 % de los pacientes tratados con Etopósido intravenoso. Se ha detectado diarrea en el 1-13% de estos pacientes. Se ha presentado hepatotoxicidad.</p> <p>Trastornos vasculares: Hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida. En estudios clínicos que incluyen Etopósido inyectable, se han notificado episodios de hipertensión. Si la hipertensión es clínicamente significativa en pacientes con Etopósido, deberá iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.</p> <p>La hipotensión normalmente responde a la interrupción de la perfusión de Etopósido y/u otras medidas de soporte según sea necesario. Cuando se reinicia la perfusión, deberá realizarse una administración más lenta. No se ha detectado hipotensión retardada. No ha sido asociado con toxicidad cardíaca o cambios electrocardiográficos.</p> <p>Reacciones alérgicas: También se han descrito reacciones de tipo anafiláctico durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de Etopósido. Caracterizadas por escalofríos, fiebre, taquicardia, disnea y/o hipotensión. Se han notificado reacciones agudas fatales que incluyen broncoespasmo con Etopósido. Se ha notificado rubor facial en un 2% de los pacientes y erupción cutánea en un 3% de los pacientes. No está claro el papel de la concentración o velocidad de perfusión en el desarrollo de reacciones de tipo anafiláctico. La presión sanguínea habitualmente se normaliza a las pocas horas de la interrupción de la perfusión. Se pueden producir reacciones de tipo anafiláctico con la dosis inicial de Etopósido.</p> <p>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: alopecia, se ha presentado alopecia reversible, a veces progresando hasta calvicie total hasta en el 66% de los pacientes. Pigmentación, erupción, urticaria, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis.</p> <p>Complicaciones metabólicas: se ha descrito síndrome de lisis tumoral (en algunos casos fatal) tras la administración de Etopósido en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos.</p> <p>Toxicidad hepática: se observó en pacientes que reciben dosis más altas a las recomendadas del fármaco.</p> <p>Otras toxicidades: Las siguientes reacciones adversas se han reportado con poca frecuencia: dolor abdominal, mal sabor en la boca, estreñimiento, disfagia, astenia, fatiga, malestar general, somnolencia, ceguera cortical transitoria, neuritis óptica, neumonitis intersticial/fibrosis pulmonar, fiebre, convulsiones (en ocasiones asociado con reacciones alérgicas), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, pigmentación, y un solo informe de dermatitis por efectos de la radiación.</p>

Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis elevadas de ciclosporina, que alcancen concentraciones superiores a 2.000 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 clearance corporal total de Etopósido comparado con la administración única del mismo. • El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado con una reducción del clearance corporal total de Etopósido. • El tratamiento concomitante con fenitoína o fenobarbital está asociado con un aumento del clearance de Etopósido y disminución de la eficacia. • Puede esperarse un efecto aditivo o sinérgico de Etopósido, con el uso previo o simultáneo con otros fármacos que posean efecto mielosupresor similar. • Existe un aumento de riesgo de enfermedad vascular sistémica fatal con el uso de la vacuna de la fiebre amarilla. En pacientes inmunodeprimidos están contraindicadas las vacunas vivas. • La unión a proteínas plasmáticas in vitro es del 97%. La fenilbutazona, salicilato sódico y ácido acetilsalicílico pueden desplazar al Etopósido unido a proteínas plasmáticas. • El tratamiento concomitante con warfarina puede producir un aumento en la relación normalizada internacional (INR). Se recomienda una monitorización estrecha del INR. • Se ha descrito la resistencia cruzada entre antraciclinas y Etopósido, en experimentos preclínicos.
Uso en fertilidad, embarazo y lactancia	<p>Efectos teratogénicos: Categoría D.</p> <p>Etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar evitar quedar en embarazo. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.</p> <p>No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en madres lactantes a las que se les administra Etopósido, una decisión debe ser suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.</p> <p>Uso pediátrico</p> <p>No se ha estudiado de forma sistemática la seguridad y eficacia en niños. Se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos que han recibido Etopósido.</p>
Efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos	<p>Etopósido es mutagénico y carcinogénico. Ello debe tenerse en cuenta cuando se realicen tratamiento de larga duración. Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento. Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de esperma para el propósito de concepción posterior.</p>
Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas	<p>Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han realizado estudios del efecto de etopósido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si el paciente experimenta fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad aguda puede que sea debido a una bajada de la presión arterial, y ello puede afectar a la habilidad para conducir o utilizar máquinas.</p>
Sobredosis y toxicidad	<p>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.</p> <p>Con la formulación oral cabe esperar una toxicidad similar. 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 su metabolito no son dializables.</p>
Manejo por intoxicación	<p>No se ha comprobado la existencia de antídoto para el tratamiento de los casos de sobredosis de Etopósido.</p>
Farmacodinamia	<p>Etopósido ha demostrado interrumpir la metafase en fibroblastos de pollo. Sin embargo, su actividad principal parece producirse en la fase G₂ del ciclo celular, en células de mamífero. Se han observado dos respuestas dosis-dependiente diferentes. A concentraciones elevadas (10 µg/mL o más) se produce lisis celular al inicio de la mitosis; a concentraciones bajas (0,3 - 10 µg/mL) se produce la inhibición al inicio de la profase. Esto no interfiere el ensamblaje microtubular. El efecto macromolecular predominante de Etopósido parece ser la inducción de roturas de la cadena de ADN mediante una interacción con la topoisomerasa II del ADN o la formación de radicales libres.</p>

Farmacocinética	<p>La disponibilidad de Etopósido tras la administración intravenosa se describe mejor como un proceso bifásico con una vida media de distribución de 1,5 horas y una vida media de eliminación terminal en el rango de 4 a 11 horas. Los valores de clearance corporal total se encuentran dentro de un rango de 33 a 48 mL/min o 16 a 36 mL/min y, al igual que la vida media de eliminación terminal, son independientes de la dosis por encima de 100 – 600 mg/m². En este mismo rango de dosis, los valores ABC y C_{máx} aumentaron proporcionalmente a la dosis. Etopósido no se acumula en plasma tras la administración diaria de 100 mg/m² durante 4 a 5 días.</p> <p>Los volúmenes medios de distribución en el estado estacionario están en el rango de 18 a 29 litros o de 7 a 17 L/m². Etopósido penetra difícilmente en LCR. Aunque puede detectarse en LCR y en tumores intracerebrales, las concentraciones son mucho más bajas que en tumores extracerebrales y en plasma. Las concentraciones de Etopósido son superiores en pulmones normales que en pulmones metastásicos, y son similares en tumores primarios y en el miometrio sano.</p> <p>Etopósido se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas humanas (97%). En niños, existe una relación inversa entre los niveles de albúmina plasmática y el clearance renal de Etopósido.</p> <p>Tras la administración intravenosa de ¹⁴C-etopósido (100 – 124 mg/m²), la media de recuperación de la radioactividad en orina fue el 56% de la dosis a las 120 horas, el 45% de la misma fue excretada como Etopósido, con recuperación fecal de la radioactividad del 44% de la dosis a las 120 horas.</p> <p>En niños, el 55% de la dosis se excreta en orina durante 24 horas, como Etopósido. El clearance renal medio de Etopósido es de 7 a 10 mL/min/m², o un 35% del clearance corporal total dentro de un rango de dosis de 80 a 600 mg/m².</p> <p>Etopósido se elimina por vía tanto renal como no renal, por ejemplo, metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la insuficiencia renal sobre el clearance plasmático de Etopósido.</p> <p>La excreción biliar del fármaco inalterado y/o de los metabolitos, es una importante vía de eliminación de Etopósido, ya que la recuperación fecal de la radioactividad es del 44% de la dosis intravenosa. El metabolito hidroxilado [4'-dimetil-ácido epipodofílico-9-(4,6 O-etilideno-β-D-glucopiranosido)], formado por la apertura del anillo lactona, se encontró en la orina de adultos y niños. También está presente en el plasma humano, aparentemente como isómero trans. Los conjugados, sulfato y/o glucorónido de Etopósido también se excretan en la orina humana. Sólo un 8% o menos de una dosis intravenosa se excreta en la orina como metabolitos radiomarcados de ¹⁴C-etopósido.</p>
Vida útil	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original protegido de la luz.