



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103014883-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-103014883-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VP – GEN / ETOPOSIDO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ETOPOSIDO 100 mg; aprobado por Certificado N° 38.812.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VP – GEN / ETOPOSIDO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE,

ETOPOSIDO 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo estuche: IF-2022-55276048-APN-DERM#ANMAT – Rótulo etiqueta: IF-2022-55275913-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-55275799-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.812, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-103014883-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.06.29 16:39:08 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.29 16:39:10 -03:00

## PROYECTO DE ESTUCHE

**VP-gen®**  
**Etopósido 100 mg**

Solución inyectable  
Vía de administración: IV

Industria Argentina  
Venta bajo receta

1 frasco ampolla

**Composición:** Cada frasco ampolla contiene: Etopósido 100 mg. Excipientes: ácido cítrico, alcohol bencílico, polisorbato 80, PEG 300 y alcohol absoluto.

**Posología y forma de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación y almacenamiento:** Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. No congelar.

Lote:

Vencimiento:

EMAMS. Certificado N°.: 38.812.

**Bioprofarma Bagó S.A.**  
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.

Dir. Téc.: Pablo G. Contino - Farmacéutico

**Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103014883- BIOPROFARMA - rotulo estuche - Certificado N38.812

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.02 09:17:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.02 09:17:46 -03:00

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**VP-GEN®**  
**Etopósido 100 mg**

Solución inyectable  
15-30 °C

Lote:

Vencimiento:

EMAMS. Certificado N° 38812  
Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.  
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Arg.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103014883- BIOPROFARMA - rotulo etiqueta - Certificado N38.812

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.02 09:17:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.02 09:17:34 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **VP-GEN®** **ETOPOSIDO 100 mg**

#### **Solución Inyectable**

Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta

#### **COMPOSICION**

Cada frasco ampolla contiene:

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Etopósido               | 100 mg  |
| Ácido cítrico           | 10 mg   |
| Alcohol bencílico       | 150 mg  |
| Polisorbato 80          | 400 mg  |
| Polietilenglicol 300    | 3,250 g |
| Alcohol absoluto c.s.p. | 5 ml    |

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

Código ATC: L01CB01

#### **INDICACIONES**

##### **Cáncer de testículo**

**Vp-gen®** está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento de primera línea del cáncer testicular recidivante o refractario en adultos.

##### **Cáncer de pulmón de pequeñas células**

**Vp-gen®** está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón de pequeñas células en adultos.

##### **Linfoma de Hodgkin**

**Vp-gen®** está indicado para el tratamiento en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH).

##### **Linfoma no Hodgkin**

**Vp-gen®** está indicado para el tratamiento en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH)-

#### **Leucemia mieloide aguda**

**Vp-gen®** está indicado para el tratamiento en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos y pacientes pediátricos.

#### **Neoplasia trofoblástica gestacional**

**Vp-gen®** está indicado para el tratamiento de primera y segunda línea en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo en adultos.

#### **Cáncer ovárico**

**Vp-gen®** está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer ovárico no epitelial en adultos.

**Vp-gen®** está indicado para el tratamiento del cáncer ovárico epitelial resistente/refractario al platino en adultos.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **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  $\mu\text{g}/\text{ml}$  o más), se produce la lisis de las células que entran en mitosis; a concentraciones bajas, (de 0,3 a 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), 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 o mediante la formación de radicales libres. Se ha observado que el etopósido causa interrupción de la metafase en los fibroblastos de pollo.

#### **Farmacocinética**

##### Absorción

Tras la administración por perfusión intravenosa, los valores de la  $C_{\text{máx}}$  y el área bajo la curva muestran una notable variabilidad intra paciente e inter paciente.

##### 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 líquido cefalorraquídeo (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. La fracción no ligada de etopósido se correlaciona de manera significativa con la bilirrubina en los pacientes con cáncer.



### Biotransformación

El metabolito hidroxiaácido [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 vida media de distribución de unas 1,5 horas y una vida media 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/m<sup>2</sup> y, como la vida media de eliminación terminal, son independientes de la dosis en el intervalo de entre 100 y 600 mg/m<sup>2</sup>. Tras la administración intravenosa de <sup>14</sup>C etopósido (100-124 mg/m<sup>2</sup>), 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.

### **Poblaciones especiales**

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal que recibieron etopósido mostraron un aclaramiento corporal total reducido, una mayor ABC y un volumen de distribución en estado estacionario más alto.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Pacientes 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 corporal total del etopósido es de 7-10 ml/min/m<sup>2</sup> o del 35 % aproximadamente del aclaramiento corporal total en el intervalo de dosis de 80-600 mg/m<sup>2</sup>. 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 <sup>14</sup>C 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*.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Vp-gen® se debe administrar y controlar únicamente bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

#### **Población adulta**

La dosis recomendada de Vp-gen® en pacientes adultos es de entre 50 y 100 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1-5 o de entre 100 y 120 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 3 y 5 y 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 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>, 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.

#### **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.

### **Población pediátrica**

#### 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/m<sup>2</sup>/día durante 2-5 días en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Deben consultarse los protocolos y directrices especializados actuales para determinar el tratamiento adecuado.

#### Cáncer ovárico; cáncer de pulmón células pequeñas; neoplasia trofoblástica gestacional; cáncer testicular.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de etopósido en niños menores de 18 años.

### **Insuficiencia renal**

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

| <b>Aclaramiento de creatinina medido</b> | <b>Dosis de etopósido</b> |
|--|---------------------------|
| > 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. La administración posterior en la insuficiencia renal moderada y grave debe basarse en la tolerancia del paciente y el efecto clínico. Dado que el etopósido y sus metabolitos no son dializables, puede administrarse antes y después de hemodiálisis.

#### Forma de administración

Vp-gen se administra mediante perfusión intravenosa lenta (normalmente durante un periodo de entre 30 y 60 minutos).

El producto para inyección parenteral debe inspeccionarse visualmente, buscando partículas o coloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Vp-gen para inyección debe ser diluido antes de su uso a una concentración de 0,2 mg/ml a 0,4 mg/ml en dextrosa 5% para inyección o NaCl 0,9% para inyección. Si la solución se prepara con una concentración superior a 0,4 mg/ml puede aparecer alguna precipitación. Las diluciones de 0,2 mg/ml y 0,4 mg/ml son estables durante 96 horas y 24 horas respectivamente a temperatura e iluminación ambiente tanto en recipientes de vidrio como de plástico.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

El uso concomitante de vacuna contra la fiebre amarilla u otras vacunas con virus vivos está contraindicado en los pacientes inmunodeprimidos.

Lactancia.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Vp-gen® se debe administrar y controlar únicamente bajo la supervisión de un médico calificado 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 Vp-gen® 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 antes del inicio del tratamiento y de cada dosis posterior de Vp-gen®: 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. Vp-gen® no debe administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup> o un recuento de plaquetas inferior a 100.000 células/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> durante más de 5 días o asociada a fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es inferior a 25.000 células/mm<sup>3</sup>, 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 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.

Vp-gen® debe interrumpirse de manera inmediata, seguido con la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores del volumen plasmático a criterio del médico.

### **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**

En los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{CrCl} = 15\text{-}50$  ml/min) o grave ( $\text{CrCl} < 15$  ml/min) que reciben hemodiálisis, el etopósido deberá administrarse a una dosis reducida. 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.

### **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 mutagénico**

Teniendo en cuenta el potencial mutagénico 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.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene polisorbato 80. En niños prematuros se ha comunicado que un producto inyectable de vitamina E que contiene polisorbato 80, puede estar asociado con un síndrome de riesgo vital, consistente en fallo hepático y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis.

Este producto contiene etanol. Esto puede ser perjudicial para las personas que padecen trastornos hepáticos, alcoholismo, epilepsia o lesiones o enfermedades cerebrales, así como para los niños y las mujeres embarazadas. El alcohol también puede modificar o incrementar el efecto de otros fármacos.

Este medicamento contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de otros medicamentos en 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 (ABC), con un descenso del 38 % del aclaramiento corporal total del etopósido, en comparación con el etopósido en monoterapia.

La administración concomitante de Etopósido y altas dosis de ciclosporina puede elevar notablemente las concentraciones séricas de Etopósido y aumentar la supresión de la producción de glóbulos blancos, así como también el riesgo de reacciones adversas. Probablemente esto se deba a una reducción del clearance y a un aumento del volumen de distribución de Etopósido cuando la concentración sérica de ciclosporina es mayor a 2.000 ng/ml. La dosis de Etopósido debe reducirse un 50% cuando se utiliza concomitantemente ciclosporina en perfusión a dosis alta.

El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado a la reducción del aclaramiento corporal total del etopósido.

El tratamiento concomitante con fenitoína se asocia a un aumento del aclaramiento del etopósido y a una 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 medicamentos.

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

#### 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.

Cabe esperar que el uso previo o concomitante de otros medicamentos con una acción mielo depresora similar a la del etopósido tenga efectos aditivos o sinérgicos.

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

#### **Uso en pediatría**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

##### Toxicidad crónica

Se observó anemia, leucopenia y trombocitopenia en ratas y ratones, mientras que en perros hubo un deterioro reversible leve de las funciones hepática y renal. La dosis múltiple (basada en dosis de  $\text{mg/m}^2$ ) para estos hallazgos en el nivel de efecto adverso no observado 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 en comparación con los seres humanos a los fármacos citotóxicos. Se notificó atrofia testicular, interrupción de la espermatogénesis y retraso del crecimiento en ratas y ratones.

##### Mutagenicidad

El etopósido es mutagénico en células de mamíferos.

##### Toxicidad reproductiva

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

#### Potencial carcinogénico

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

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con etopósido. Se ha demostrado que el etopósido es teratógeno en ratones y ratas. Teniendo en cuenta el efecto potencialmente mutagénico 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.

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados sobre el uso de etopósido en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En general, el etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No debe utilizarse Vp-gen® durante el embarazo a menos que la condición 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 medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe informarse a la paciente del potencial riesgo para el feto.

##### Lactancia

El etopósido se excreta en la leche materna. Existe el potencial 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.

##### Fertilidad

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

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El etopósido podría provocar 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. Debe aconsejarse a los pacientes que experimenten estas reacciones adversas que eviten conducir o utilizar máquinas.

## 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  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ , 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 las reacciones adversas

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

| Clasificación de órganos del sistema  | Frecuencia             | Reacción adversa (términos del MedDRA)   |
|---|------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones   | Frecuente              | Infección  |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | Frecuente              | Leucemia aguda   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                 | Muy frecuente          | Anemia, leucopenia, mielodepresión*, neutropenia, trombocitopenia  |
| Trastornos del sistema inmunológico   | Frecuente              | Reacciones anafilácticas **  |
|   | Frecuencia no conocida | Angioedema, broncoespasmo  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                    | Frecuencia no conocida | Síndrome de lisis tumoral  |
| Trastornos del sistema nervioso   | Frecuente              | Mareo  |
|   | Poco frecuente         | Neuropatía periférica  |
|   | Rara                   | Ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad (como somnolencia y fatiga), neuritis óptica, convulsiones*** |
| Trastornos cardiacos  | Frecuente              | Arritmia, infarto de miocardio   |
| Trastornos  | Frecuente              | Hipertensión, hipotensión sistólica transitoria  |

|   |                        |   |
|---|------------------------|---|
| vasculares  |                        | tras la administración intravenosa rápida   |
|   | Poco frecuente         | Hemorragia  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos   | Rara                   | Neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar  |
|   | Frecuencia no conocida | Broncoespasmo   |
| Trastornos gastrointestinales   | Muy frecuente          | Dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos.  |
|   | Frecuente              | Diarrea, mucositis (incluidos estomatitis y esofagitis)   |
|   | Rara                   | Disgeusia, disfagia   |
| Trastornos hepato biliares  | Muy frecuente          | Aumento de transaminasas (ALAT y ASAT) aumento de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubina, hepatotoxicidad |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo   | Muy frecuente          | Alopecia, pigmentación  |
|   | Frecuente              | Prurito, exantema, urticaria  |
|   | Rara                   | Dermatitis por radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de mano-pie     |
| Trastornos renales y urinarios  | Frecuencia no conocida | Insuficiencia renal aguda   |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama   | Frecuencia no conocida | Infertilidad  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración   | Muy frecuente          | Astenia, malestar general   |
|   | Frecuente              | Extravasación ****, flebitis  |
|   | Raras                  | Pirexia   |
| <p>*Se ha notificado mielodepresión con desenlace fatal<br/> **Las reacciones anafilácticas pueden ser fatales<br/> ***Las convulsiones están asociadas ocasionalmente a reacciones alérgicas.<br/> ****Las complicaciones poscomercialización notificadas por extravasación fueron toxicidad local en partes blandas, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis, incluida necrosis cutánea.</p> |                        |   |

### Descripción de algunas reacciones adversas

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

#### Toxicidad hematológica

Se ha notificado mielodepresión con desenlace fatal 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 aparecer a aproximadamente 10 a 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 leucopenia y la leucopenia grave (menos de 1.000 células/mm<sup>3</sup>) se observaron en el 91 % y el 17 % respectivamente para etopósido. La trombocitopenia y la trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) se observaron en el 23 % y el 9 % respectivamente para 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 de 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 en el 44 % de los pacientes tratados con etopósido.

#### Hipotensión

Se ha notificado hipotensión transitoria después de administración intravenosa rápida en pacientes tratados con etopósido que no se ha asociado a toxicidad cardíaca ni alteraciones electrocardiográficas. 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 más lenta. No se ha observado hipotensión tardía.

#### Hipertensión

En los estudios clínicos con etopósido, se han comunicado episodios de hipertensión. En caso de aparición de hipertensión clínicamente significativa en 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 velocidad de infusión en la aparición de las reacciones anafilácticas es incierto. Normalmente la presión arterial 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, 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 supresores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores del volumen adecuados.

Asimismo, se han notificado reacciones agudas fatales 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 fatal) después de la administración de etopósido en asociación con otros fármacos quimioterapéuticos.

#### Insuficiencia renal aguda

En la experiencia postcomercialización se ha notificado insuficiencia renal aguda reversible.

#### **Población pediátrica**

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Las dosis totales de entre 2,4 g/m<sup>2</sup> y 3,5 g/m<sup>2</sup> 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. 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 sus metabolitos no son dializables.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones

Hospital A. Posadas

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

#### **CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

No congelar.

#### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.  
(011) 4016-6200  
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud .**  
Certificado N°: 38.812

Dirección técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.  
Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°:

Código:  
Fecha de última revisión:

**BIOPROFARMA BAGO S.A.**  
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina  
Tel: (54-11) 4016-6200  
Fax: (54-11) 4016-6222  
[www.bioprofarma-bago.com](http://www.bioprofarma-bago.com)  
farmacovigilancia@bioprofarma.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103014883- BIOPROFARMA -prospectos - Certificado N38.812.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.02 09:17:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.02 09:17:23 -03:00