



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **8123**

BUENOS AIRES, 05 DIC 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016764-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto EUVAXÓN / ETOPOSÍDO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ml, autorizado por el Certificado Nº 42.091.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 153 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

5
4



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 8123

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 123 a 131, 133 a 141 y 143 a 151, rótulos de fojas 132, 142 y 152, desglosando de fojas 123 a 132, para la Especialidad Medicinal denominada EUVAXÓN / ETOPÓSIDO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ml, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.091 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8123

Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido,
Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-016764-11-4

DISPOSICIÓN Nº

nc

8123


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

4



PROYECTO DE RÓTULO

8123

EUVAXÓN
ETOPÓSIDO 20 mg/ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de:	5 ml
contiene:	
Etopósido	100 mg
Etanol absoluto	1,2 mg
Polisorbato 80	400 mg
Ácido Cítrico	10 mg
Polietilenglicol 300 c.s.p.	5 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). Proteger de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.091

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

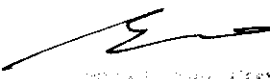
LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 5 y 10 frasco ampollas.

9
Octubre/2011


Ricardo M. López
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

8123



**EUVAXÓN
ETOPÓSIDO**

Solución Inyectable

**Venta bajo receta archivada
Industria argentina**

COMPOSICIÓN

Euvaxón 20 mg/ml, Solución Inyectable

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Etopósido	100 mg
Etanol absoluto	1,2 g
Polisorbato 80	400 mg
Ácido Cítrico	10 mg
Polietilenglicol 300 c.s.p.	5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico semisintético derivado de la podofilotoxina.

Clasificación ATC: L01CB01

INDICACIONES

Euvaxón está indicado en el tratamiento de las siguientes patologías:

- **Cáncer de Testículo Refractario:** En combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en pacientes con tumores testiculares refractarios que hayan recibido cirugía, quimioterapéuticos y radioterapia apropiada.
- **Cáncer de Pulmón a células pequeñas:** En combinación con otros agentes quimioterapéuticos como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar de célula pequeña.
- **Leucemia Monoblástica Aguda (AML M5) y Leucemia Mielomonoblástica Aguda (AML M4):** En combinación con otros agentes quimioterapéuticos, cuando la terapia estándar ha fracasado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Etopósido es un derivado semisintético de la podofilotoxina utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas. La podofilotoxina inhibe la mitosis bloqueando el ensamblaje de los microtúbulos. Etopósido inhibe la progresión del ciclo celular en la fase premitótica (Fase S tardía y G₂).

No interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos.



FARMACOCINÉTICA

La concentración de Etopósido en sangre y órganos es baja, con valores máximos en hígado y riñones. Etopósido se encuentra ligado a proteínas del plasma humano hasta un 98%.

En la administración intravenosa, la disponibilidad de Etopósido se describe como un proceso bifásico, con una vida media inicial de alrededor 1,5 horas. Luego de la distribución, la vida media es de aproximadamente 40 horas y la vida media final varía de 6 a 8 horas.

Tras una única dosis intravenosa, Etopósido es excretado en la orina en aproximadamente un 63% y en las heces alrededor de un 31% al cabo de 80 horas.

Etopósido es eliminado por vía renal y extra renal, como el metabolismo y la excreción biliar. En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación plasmática de Etopósido se encuentra reducida.

En adultos, el clearance corporal total de Etopósido se correlaciona con el clearance de creatinina, la concentración sérica de albúmina y la eliminación no renal. En niños, los niveles séricos elevados de GPT se asocian a un menor clearance corporal total del fármaco. El uso previo de Cisplatino puede provocar una disminución en el clearance total de Etopósido.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Euvaxón, Solución Inyectable 20 mg/ml para perfusión intravenosa se debe diluir con una solución de dextrosa inyectable al 5% o con una solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9%, para dar una concentración final de 0,2 a 0,4 mg/ml. A mayores concentraciones puede ocurrir la precipitación de Euvaxón. Se han observado casos de hipotensión luego de la administración intravenosa rápida, por lo tanto, se recomienda que la solución de Euvaxón sea administrada en un período de 30 a 60 minutos.

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de materia particulada y coloración previamente a la administración de drogas parenterales, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Cualquier solución que muestre signos de precipitación debe ser desechada.

Euvaxón no debe ser mezclado físicamente con cualquier otra droga.

La dosis debe modificarse teniendo en cuenta el efecto mielosupresor de otros fármacos en la terapia de combinación, los efectos de una quimioterapia previa o de la radioterapia que pudieran haber comprometido la reserva de la médula ósea.

La dosis usual de Euvaxón, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados, es de 100-120 mg/m²/día mediante perfusión continua durante 30 minutos por un período de 3-5 días, seguido de un período de descanso de 10-20 días.

Generalmente se administran de 3 a 4 ciclos de quimioterapia. La dosis y la cantidad de ciclos se deben ajustar al nivel de supresión de la médula ósea y a la reacción del tumor.

En pacientes con trastornos de la función renal se debe ajustar la dosis.

Euvaxón es de administración por vía intravenosa únicamente.

Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

En pacientes con un clearance de creatinina mayor a 50 ml/minuto, no se requiere una modificación de la dosis inicial. En pacientes con un clearance de creatinina de 15-50 ml/minuto, se debe administrar el 75% de la dosis inicial recomendada de Euvaxón. Aunque no se dispone de datos específicos, en pacientes con un clearance de creatinina menor a 15 ml/minuto, se deberá considerar una reducción adicional de la dosis. La administración posterior de Euvaxón se basará en la tolerancia del paciente y en el efecto clínico.

CONTRAINDICACIONES

Etopósido se encuentra contraindicado en los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Mielosupresión grave, excepto cuando la misma esté causada por la enfermedad subyacente.



- Insuficiencia hepática.
- Hipersensibilidad al Etopósido o a alguno de sus componentes.
- Lactancia materna.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 15 ml/minuto).

ADVERTENCIAS

ETOPÓSIDO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO LA SUPERVISIÓN DE UN MÉDICO CALIFICADO EXPERIMENTADO EN EL USO DE AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

PUEDE PRESENTARSE UNA MIELOSUPRESIÓN SEVERA QUE PROVOQUE UNA INFECCIÓN O SANGRADO. POR LO TANTO, LOS PACIENTES QUE SE TRATAN CON ETOPÓSIDO DEBEN SER OBSERVADOS FRECUENTEMENTE DEBIDO A LA MIELOSUPRESIÓN, TANTO DURANTE COMO DESPUÉS DE LA TERAPIA. LA SUPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA ES LA TOXICIDAD DOSIS-LIMITANTE MAS SIGNIFICATIVA ASOCIADA A LA TERAPIA CON ETOPÓSIDO. POR LO TANTO, LOS SIGUIENTES ESTUDIOS DE LABORATORIO DEBERÁN OBTENERSE AL COMIENZO DE LA TERAPIA Y ANTES DE CADA DOSIS SUBSIGUIENTE DE ETOPÓSIDO: RECUENTO DE PLAQUETAS, VALORACIÓN DE HEMOGLOBINA Y RECUENTO DIFERENCIAL DE GLÓBULOS BLANCOS. SI EL RECUENTO DE PLAQUETAS FUERA INFERIOR A $50.000/mm^3$ O EL RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS FUERA INFERIOR A $500/mm^3$, SE DEBERÍA INDICAR LA SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA HASTA QUE LOS RECUENTOS SANGUÍNEOS SE HAYAN RECUPERADO SUFICIENTEMENTE.

Etopósido no se debe inyectar por vía intraarterial, intrapleural ni intraperitoneal. Los viales de Etopósido son para administración intravenosa únicamente. La extravasación debe evitarse estrictamente, y en caso de que se produzca, la administración debe ser inmediatamente interrumpida y reiniciada en otra vena. Compresas frías, lavado de la zona con solución salina y la infiltración local con corticoides se han informado como medidas terapéuticas.

Etopósido se debe administrar mediante perfusión intravenosa lenta, generalmente en un período de 30 a 60 minutos, ya que la administración intravenosa rápida puede causar hipotensión.

Los médicos deben estar atentos ante la posible aparición de reacciones anafilácticas manifestadas por enrojecimiento, escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión (*ver REACCIONES ADVERSAS*). El tratamiento es sintomático: la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y continuar con la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen según el criterio del médico.

Etopósido puede producir efectos genotóxicos, por lo tanto, se aconseja a los hombres medidas de contracepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Debido a la esterilidad irreversible como consecuencia de la terapia con Etopósido, se recomienda a los hombres asesorarse sobre la crioconservación de esperma antes del tratamiento.

Las infecciones bacterianas se deben tratar antes de iniciar la terapia con Etopósido. Se debe tener especial cuidado cuando se administre Etopósido a pacientes que estén o hayan estado expuestos a una infección por herpes zoster.

Se deben vigilar los recuentos de sangre periférica y la función hepática.

Los pacientes con una concentración baja de albúmina en suero pueden tener un mayor riesgo de toxicidad por Etopósido.



En algunos pacientes tratados con quimioterapia conteniendo Etopósido, se ha observado la aparición de leucemia aguda, sola o acompañada de un síndrome mielodisplásico.

Cada vial de Etopósido de 5 ml contiene 1,2 g de etanol, esto puede ser perjudicial para las personas que padecen trastornos hepáticos, alcoholismo, epilepsia, lesiones o enfermedades cerebrales, así como también para los niños y las mujeres embarazadas. El alcohol también puede modificar o incrementar el efecto de otros fármacos.

PRECAUCIONES

La necesidad y utilidad de este fármaco deben ser evaluadas frente al riesgo de reacciones adversas en todas las instancias donde el uso de Etopósido sea considerado como quimioterapia. La mayoría de tales reacciones adversas son reversibles si se detectan temprano. Si ocurrieran, la dosis del fármaco debe ser reducida o discontinuada y deben tomarse medidas correctivas apropiadas de acuerdo con el juicio clínico del médico. La reinstitución de la terapia con Etopósido deberá llevarse a cabo con cautela, con una consideración adecuada acerca de la posterior necesidad del fármaco y vigilando la posible recurrencia de toxicidad.

Periódicamente, durante el curso del tratamiento con Etopósido deben llevarse a cabo recuentos sanguíneos completos. Estos deben realizarse previamente a la terapia y a intervalos apropiados durante y después de la misma. Por lo menos deberá llevarse a cabo una determinación previamente a cada dosis de Etopósido (*ver también ADVERTENCIAS*). Las funciones hepática y renal deben ser monitoreadas regularmente.

Interacciones con otras Drogas y otras Formas de Interacción

La acción de los anticoagulantes orales puede verse incrementada.

La fenilbutazona, el salicilato de sodio y el ácido salicílico pueden afectar la unión a proteínas del Etopósido.

Se ha observado un aumento en el clearance de Etopósido en pacientes tratados con anticonvulsivantes como fenobarbital o fenitoína.

Se ha confirmado experimentalmente la resistencia cruzada entre antraciclinas y Etopósido.

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 Etopósido puede potenciar la acción citotóxica y mielosupresora de otros fármacos.

La administración concomitante de fármacos mielosupresores (como ciclofosfamida, BCNU, CCNU, 5-fluorouracilo, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) puede incrementar el efecto sobre la médula ósea del Etopósido y/o del fármaco administrado concomitantemente.

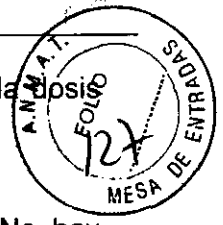
Se ha notificado la aparición de leucemia aguda, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con Etopósido asociado a otros fármacos antineoplásicos, como bleomicina, cisplatino, ifosfamida y metotrexate.

Mutagenicidad, Carcinogenicidad y Teratogenicidad

Las pruebas de carcinogenicidad con Etopósido no se han realizado en animales de laboratorio. Etopósido debe considerarse un carcinógeno potencial en humanos.

El potencial mutagénico y genotóxico de Etopósido fue establecido en células de mamíferos. Etopósido provocó aberraciones en el número y la estructura cromosómica de células murinas embrionarias y de células hematopoyéticas humanas, mutaciones genéticas en células de ovario de hámster chino y daño al ADN por ruptura de cadenas y entrecruzamiento ADN-proteína en células leucémicas de ratón.

0123



Etopósido es teratogénico y embriotóxico en ratas y ratones en dosis de 1% a 5% de la dosis clínica recomendada basada en el área de superficie corporal.

Uso en Embarazo

Etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados para mujeres embarazadas. Si Etopósido se usara durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo este fármaco, debe ser advertida del peligro potencial para el feto.

En el caso de las mujeres en edad fértil no debe comenzarse el tratamiento con Etopósido hasta que se haya descartado la posibilidad de embarazo y debería advertírseles del riesgo serio para el feto si quedaran embarazadas durante el tratamiento.

Uso en Lactancia

Etopósido se excreta en la leche materna. El tratamiento con Etopósido está contraindicado durante la lactancia.

Uso en Pediatría

La seguridad y eficacia de uso en niños no han sido establecidas.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no es aconsejable conducir ni operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones más adversas son reversibles si se detectan temprano. En el caso que ocurrieran, la dosis debe ser reducida o discontinuada y deben tomarse medidas correctivas (ver **PRECAUCIONES**).

Se han utilizado las siguientes frecuencias:

- Muy frecuente (>1/10)
- Frecuente (>1/100, <1/10)
- Poco frecuente (>1/1.000, <1/100)
- Raro (>1/10.000, <1/1.000)
- Muy raro (<1/10.000), incluidos informes aislados

Neoplasias benignas y malignas

El riesgo de leucemia secundaria entre pacientes con tumores de células embrionarias después del tratamiento con Etopósido es del 1% aproximadamente. Esta leucemia se caracteriza por un período de latencia relativamente corto (una media de 35 meses), ser de los subtipos monocítica o mielomonocítica de la clasificación FAB, presentar alteraciones cromosómicas en 11q23 en aproximadamente el 50% y por una buena respuesta a la quimioterapia. Una dosis acumulativa total (Etopósido >2 g/m²) se asocia a un riesgo mayor.

Etopósido también se asocia al desarrollo de leucemia promielocítica aguda (LPA). Dosis altas de Etopósido (> 4.000 mg/m²) incrementarían el riesgo de LPA.

Trastornos del sistema hematopoyético

Muy frecuente: La toxicidad limitante de la dosis de Etopósido es la mielosupresión, predominantemente leucopenia y trombocitopenia (leucopenia en el 60-91 %, leucopenia grave [$<1.000/\mu\text{l}$] en el 7-17%, trombocitopenia en el 28-41%, trombocitopenia grave [$<50.000/\mu\text{l}$] en el 4-20 % de los pacientes). La anemia afecta aproximadamente al 40% de los pacientes.

La mielosupresión es la dosis limitante y el nadir de granulocitos se produce entre los días 5 a 15 y el nadir plaquetario entre los días 9 a 16 de la administración del fármaco. La recuperación medular suele ser completa hacia el día 21 y no se ha notificado toxicidad acumulativa.

Se han informado casos de mielosupresión con resultado de muerte.

Octubre/2011

Edgardo Castaño
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Se han notificado infecciones en pacientes con depresión de la médula ósea.

Frecuente: Hemorragia (en pacientes con mielosupresión grave).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Se han informado sobre reacciones de tipo anafiláctico caracterizadas por escalofríos, fiebre, enrojecimiento, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión (incidencia 0,7-2 %), así como también apnea seguida de la recuperación espontánea de la respiración después de retirar la perfusión de Etopósido y aumento de la presión sanguínea. Las reacciones se pueden tratar interrumpiendo la perfusión y con la administración de agentes supresores, corticosteroides, antihistamínicos y/o expansores del volumen, según corresponda. Ha sido informada una reacción aguda fatal asociada a broncoespasmo.

Pueden aparecer reacciones anafilácticas después de la primera administración intravenosa de Etopósido. Las reacciones anafilácticas se han notificado con más frecuencia en niños que reciben dosis superiores a las recomendadas.

También se han observado casos de rubor, eritema, edema facial y lingual, tos, sudoración, cianosis, convulsiones, laringoespasmo e hipertensión. La presión arterial habitualmente recupera los valores normales pocas horas después de la suspensión del tratamiento.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Se han observados trastornos del sistema nervioso central (fatiga, somnolencia) en el 0-3% de los pacientes.

Poco frecuentes: Se han observado neuropatías periféricas en el 0,7% de los pacientes.

Raros: Se han comunicado ataques, en algunos casos asociados a reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado astenia y parestesia.

Trastornos oculares

Raros: Pérdida reversible de la visión. Se ha notificado neuritis óptica y ceguera cortical transitoria.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Se han notificado casos de arritmia e infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Se ha notificado hipotensión transitoria después de la administración intravenosa rápida en el 1-2% de los pacientes, que no ha sido asociada a toxicidad cardíaca ni a cambios en el electrocardiograma. Para evitar este efecto, se recomienda administrar Etopósido mediante perfusión intravenosa lenta durante un período de 30-60 minutos. Si se presenta hipotensión, esta suele responder a la terapia de apoyo después de interrumpir la administración. Al reanudar la perfusión, se deberá utilizar un ritmo más lento de administración.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Broncoespasmo, tos, cianosis, laringoespasmo.

Raros: Apnea, neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

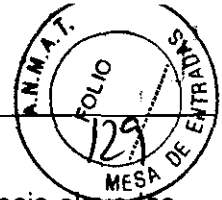
Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas y vómitos son las principales toxicidades gastrointestinales (30-40%). La gravedad de tales náuseas y vómitos suele ser de leve a moderada, siendo necesaria la interrupción del tratamiento en el 1% de los pacientes. Las náuseas y los vómitos pueden controlarse generalmente con una terapia antiemética estándar. Anorexia (10-13%).

Frecuentes: El dolor abdominal y la diarrea (1-13%) se observan con frecuencia. Se ha observado estomatitis en aproximadamente el 1-6% de los pacientes.

Poco frecuentes: Puede aparecer mucositis y esofagitis.

Raros: Se ha observado raramente constipación, trastornos en la deglución y alteración del sentido del gusto.



Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Se ha observado disfunción hepática en el 0-3% de los pacientes. Las dosis elevadas de Etopósido pueden provocar un aumento de los niveles de bilirrubina, SGOT y fosfatasa alcalina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: En el 70% de los pacientes se observó alopecia reversible, que a veces progresó hasta llegar a la calvicie total.

Poco frecuentes: También se ha notificado rash, urticaria, pigmentación y prurito después de la administración de Etopósido.

Muy raros: Necrólisis epidérmica tóxica (1 caso mortal). También se ha notificado el síndrome Stevens Johnson, pero no se ha podido establecer una relación causal con Etopósido. Dermatitis por radioterapia de recuerdo, síndrome mano-pie.

Trastornos renales y urinarios

Se ha demostrado que el Etopósido alcanza concentraciones elevadas en riñón e hígado, por lo que existe la posibilidad de acumulación en casos de deterioro funcional.

Trastornos dentales

Los efectos depresores del Etopósido sobre la médula ósea pueden provocar una incidencia aumentada de infecciones microbianas, retraso en la curación y sangrado gingival.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raros: En casos raros se ha observado flebitis después de la inyección de Etopósido en bolo. Esta reacción adversa se puede evitar con la administración de Etopósido mediante perfusión intravenosa durante un período de 30-60 minutos. En algunos casos se produce irritación e inflamación de los tejidos blandos después de la extravasación. Hiperuricemia por destrucción rápida de las células malignas.

SOBREDOSIS

Manifestaciones

La sobredosificación aguda genera formas graves de las reacciones adversas que se producen normalmente, en particular complicaciones agudas relacionadas con la hematotoxicidad del Etopósido, leucopenia y trombocitopenia.

Se ha comunicado mucositis grave y valores elevados de bilirrubina sérica, SGOT y fosfatasa alcalina después de la administración de dosis elevadas de Etopósido. Se ha notificado acidosis metabólica y hepatotoxicidad grave después de la administración de dosis superiores a las recomendadas.

Tratamiento

No hay antídoto conocido y por lo tanto, deben tomarse medidas sintomáticas para mantener al paciente durante cualquier período de toxicidad que pudiera ocurrir. La función renal y hepática de los pacientes deben monitorearse durante 3 ó 4 semanas en caso de una toxicidad retrasada.

El tratamiento de la depresión de la médula ósea es sintomático, e incluye antibióticos y transfusiones.

Si se produce hipersensibilidad al Etopósido, son apropiados los antihistamínicos y los corticosteroides administrados por vía intravenosa.

Los lineamientos generales en la prevención de la sobredosificación son los especificados en **Manipulación y Eliminación**.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

Octubre/2011

Fernando Esguerra Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Hospital de Niños Gutiérrez: Tel.: 011-4962-2247/6666
Hospital Posadas: Tel.: 011-4654-6648; 4658-3001 al 20; 4658-7777
Hospital Fernández: Tel.: 011-4808-2600/2650/2655



MANIPULACION Y ELIMINACION

No se debe usar Etopósido sin diluir. Diluir con solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9% o dextrosa al 5%, para dar una concentración final de 0,2 a 0,4 mg/ml. No se deben usar soluciones en las que se observen indicios de precipitación.

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras.

- Solamente el personal entrenado debe manipular el fármaco. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.
- La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológico - Clase II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable.
- Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, por ej. guantes de PVC, anteojos de seguridad, túnicas y barbijos desechables. En caso de contacto con los ojos, se debe enjuagar con abundante agua o solución salina.
- Utilizar las jeringas y equipos con ajuste Luer-Lock. La formación posible de aerosoles pueden reducirse utilizando agujas de gran calibre y agujas con salida de aire.
- Todo el material utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros ítems que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desechos deben recibir tratamiento similar. El desperdicio líquido puede arrojarse por las cañerías con cantidad abundante de agua.

CONSERVACION

Etopósido debe conservarse en recipientes herméticamente cerrados a temperatura ambiente controlada de 15-30°C, protegido de la luz. No congelar.

No almacenar el producto diluido a temperaturas entre 2-8°C, ya que podría provocar la precipitación de Etopósido.

PRESENTACION

Euvaxón 20 mg/ml. Solución Inyectable.

Frasco ampollas de 5 ml. Envases conteniendo 1, 5 y 10 frasco ampollas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.091

Octubre/2011

[Signature]
Pamela Eugenia Castagna
Co-Directora Técnica
EUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

[Signature]
Ricardo M. López
Apoderado
EUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

GA

GA

[Signature]
Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

[Signature]
Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.