



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-06858525-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2024-06858525-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES Argentina S.A. de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ETOPOSIDO MICROSULES / ETOPOSIDO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / ETOPOSIDO 100 mg / 5 ml; aprobada por Certificado N° 45.668.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES Argentina S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada ETOPOSIDO MICROSULES / ETOPOSIDO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / ETOPOSIDO 100 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-09216074-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.668, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-06858525-APN-DGA#ANMAT

Js-nm

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.06 13:56:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 13:56:21 -03:00

Proyecto de Prospecto para el profesional de la salud
Industria Argentina

ETOPOSIDO MICROSULES

ETOPOSIDO 100 mg/5ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV



Este medicamento es libre de gluten

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Etopósido 100 mg

Excipientes: Polietilenglicol 300 3,250 g, Polisorbato 80 400 mg, Alcohol bencílico 150 mg, Ácido cítrico anhidro 10 mg, Alcohol absoluto c.s.p. 5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico semisintético derivado de la podofilotoxina.

Clasificación ATC: L01CB01

INDICACIONES

Etoposido está indicado en el tratamiento de las siguientes patologías:

Cáncer testicular

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

Cáncer de pulmón de células pequeñas

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

Linfoma de Hodgkin

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

Linfoma no Hodgkin

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

Leucemia mieloide aguda

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

Neoplasia trofoblástica gestacional

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

Cáncer de ovario

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El etopósido es un derivado del lignano obtenido semisintéticamente a partir de la podofilotoxina. Actúa en la etapa premitótica de la división celular, para inhibir la

síntesis de ADN, es dependiente del ciclo celular y específico de fase, con un efecto máximo sobre las fases S y G₂ de la división celular.

No interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos.

Farmacocinética

Absorción

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

En administración intravenosa, la disposición de etopósido se describe mejor como un proceso bifásico con una vida media de distribución de aproximadamente 1,5 horas y una vida media de eliminación final en el intervalo de 4 a 11 horas. Los valores del aclaramiento total corporal están en el intervalo

de 33 a 48 ml/min o de 16 a 36 ml/min/m² y, al igual que la vida media de eliminación final, son independientes de las dosis en un intervalo de 100 a 600 mg/m². Después de la administración intravenosa de etopósido ¹⁴C (de 100 a 124 mg/m²), la recuperación media de la radiactividad en la orina fue del 56% (45% de la dosis se excretó como etopósido) y la recuperación fecal de radiactividad fue del 44% de la dosis administrada a las 120 horas.

Linealidad/No linealidad

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

En niños, aproximadamente el 55% de la dosis se excreta en la orina como etopósido en 24 horas. El aclaramiento medio renal de etopósido es de 7 a 10 ml/min/m² o aproximadamente el 35% del aclaramiento corporal total en un intervalo de dosis de 80 a 600 mg/m². Etopósido, por lo tanto, es eliminado tanto por procesos renales como no renales, es decir, metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la enfermedad renal sobre el aclaramiento plasmático

de etopósido en niños. En niños, los niveles elevados de GPT se asociaron con una reducción del aclaramiento corporal total del medicamento. El uso previo de cisplatino también puede provocar una disminución del aclaramiento corporal total de etopósido en niños.

Una relación inversa entre los niveles de albúmina plasmática y el aclaramiento renal de etopósido se encuentra en niños.

Género: Aunque se han observado diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre géneros, estos no se consideran clínicamente significativos.

Interacciones medicamentosas

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

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

Se notificó atrofia testicular, detención de la espermatogénesis y retraso del crecimiento en ratas y ratones.

Mutagenicidad

Etopósido es mutagénico en las células de mamíferos.

Toxicidad reproductiva

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

Potencial carcinogénico

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

POSOLOGÍA Y MODO DE USO

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

Adultos

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

Precauciones de administración:

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar la solución de etopósido. Pueden producirse reacciones en la piel asociadas a la exposición accidental a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de etopósido entra en contacto con

la piel o las mucosas, lavar inmediatamente la piel con agua y jabón y enjuagar las mucosas con agua.

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

Linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia mieloide aguda

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min y en diálisis, es posible que sea necesaria una reducción adicional de la dosis, ya que el aclaramiento de etopósido se reduce aún más en estos pacientes. La dosificación posterior en 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 la hemodiálisis.

Forma de administración

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

Todas las etapas de preparación se deben realizar bajo condiciones de Flujo de Aire Laminar. Las soluciones de etopósido se deben preparar bajo condiciones asépticas.

Preparación de la solución para perfusión

La dosis requerida de concentrado de etopósido se debe diluir con solución de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9% para dar una concentración final de 0,2 mg/ml de etopósido.

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

No utilizar autoclave.

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.

En pacientes inmunodeprimidos está contraindicado el uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla u otras vacunas vivas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

teniendo en cuenta debidamente la necesidad de seguir recibiendo el fármaco y prestando una atención estrecha a la posible reaparición de la toxicidad.

Mielosupresión

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

Tras la administración de etopósido, se han notificado casos fatales de mielosupresión. Los pacientes tratados con etopósido deben ser objeto de una vigilancia estrecha y frecuente debido a la posible aparición de mielosupresión durante el tratamiento y después del mismo. Deben determinarse los siguientes parámetros hematológicos al inicio del tratamiento y antes de cada dosis subsiguiente de etopósido:

Recuento de plaquetas, determinación de hemoglobina, recuento de leucocitos y diferencial. Si antes de iniciar el tratamiento con etopósido se ha administrado radioterapia o quimioterapia, debe dejarse un intervalo de tiempo adecuado para que se recupere la médula ósea.

Etopósido no debe administrarse a pacientes con recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³ o si los recuentos de plaquetas son inferiores a los 100.000 células/mm³, a menos que sea producido por la enfermedad.

Deben ajustarse las dosis subsiguientes si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ durante más de 5 días o está asociado con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor a 25.000 células/mm³, o si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 ó 4 o si el aclaramiento renal es inferior a 50 ml/min.

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

Leucemia secundaria

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

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

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

Hipersensibilidad

Los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de una reacción anafiláctica con y denominaciones asociadas, que se manifiesta con escalofríos, pirexia, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión y que puede ser mortal. El tratamiento es sintomático. y denominaciones asociadas debe interrumpirse de manera inmediata, seguido por la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores del volumen 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 mediante perfusión intravenosa (normalmente durante un periodo de 30 a 60 minutos), ya que se ha notificado hipotensión como un posible efecto adverso de la inyección intravenosa rápida.

Reacción en el lugar de la inyección

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

Bajos niveles de albúmina sérica

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} = 15$ a 50 ml/min) o grave ($\text{CrCl} < 15$ ml/min) sometidos a hemodiálisis, etopósido debe administrarse a dosis reducida. Los parámetros hematológicos deben ser medidos y los ajustes de dosis en los ciclos posteriores considerados basados en la toxicidad hematológica y el efecto clínico en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deberán controlarse regularmente la función hepática debido al riesgo de acumulación.

Síndrome de lisis tumoral

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

Potencial mutagénico

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

Excipientes

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene 30 mg/ml de alcohol bencílico.

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

Este producto contiene alrededor de 35% de etanol (alcohol).

Este medicamento 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. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

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

Efecto de etopósido sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

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

Interacciones farmacodinámicas

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

Puede esperarse un efecto aditivo o sinérgico de etopósido con el uso previo o simultáneo con otros medicamentos con efecto mielosupresor similar.

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

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz.

Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o son limitados sobre el uso de etopósido en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. En general,

etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Etopósido no debe usarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con etopósido. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedarse embarazadas. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La supresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con etopósido. En los estudios clínicos en los que se administró etopósido en monoterapia a una dosis total de ≥ 450

mg/m², las reacciones adversas más frecuentes de cualquier gravedad fueron leucopenia (91%), neutropenia (88%), anemia (72%) trombocitopenia (23%), astenia (39%), náuseas y/o vómitos (37%), alopecia (33%) y escalofríos y/o fiebre (24%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección* *incluidas las infecciones oportunistas como la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda
Trastornos de sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, leucopenia, mielosupresión*, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilácticas**
	No conocida	Angioedema, broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Neuropatía periférica
	Raras	Ceguera cortical transitoria, neurotoxicidades (como somnolencia y fatiga), neuritis óptica, convulsiones***
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida
	Poco frecuentes	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Neumonía intersticial, fibrosis pulmonar
	No conocida	Broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Diarrea, mucositis (incluyendo estomatitis y esofagitis)
	Raras	Disgeusia, disfagia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de alaninaaminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de bilirrubina, hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia, pigmentación
	Frecuentes	Prurito, erupción, urticaria
	Raras	Dermatitis de recuerdo a radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de mano-pie
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Infertilidad
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, malestar
	Frecuentes	Extravasación****, flebitis
	Raras	Pirexia

*Se ha notificado mielosupresión con desenlace fatal

**Las reacciones anafilácticas pueden ser fatales

***Las convulsiones están asociadas de forma ocasional con las reacciones alérgicas

****Las complicaciones por extravasación notificadas posteriormente a la comercialización incluyen toxicidad local del tejido blando, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis incluyendo necrosis tisular

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Toxicidad hematológica

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

El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a aparecer a aproximadamente 10 a 14 días después de la administración de etopósido dependiendo de la forma de administración y el esquema de tratamiento. Los nadires tienden a aparecer antes con la administración intravenosa comparado con la administración oral.

Se observó leucopenia y leucopenia grave (menos de 1.000 células/mm³) en el 91% y 17% respectivamente para etopósido. Se observó trombocitopenia y trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) en el 23% y 9% respectivamente para etopósido/etopósido fosfato. En pacientes con neutropenia tratados con etopósido fueron muy frecuentes notificaciones de fiebre e infección. Se ha notificado hemorragia.

Toxicidad gastrointestinal

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

Alopecia

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

Hipotensión

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

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

Hipersensibilidad

Además se han descrito reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de etopósido. No está claro el papel de

la concentración o velocidad de perfusión en el desarrollo de reacciones anafilácticas. La presión sanguínea habitualmente se normaliza a las pocas horas de la interrupción de la perfusión. Se pueden producir reacciones anafilácticas con la dosis inicial de etopósido.

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

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

Complicaciones metabólicas

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Microsules Argentina y a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Sobredosificación

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

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

No se conoce antídoto para el etopósido.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez: (01) 962 - 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (01) 654 - 6648 / 658 - 7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones"

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

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

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su envase original.

Una vez efectuada la dilución puede ser conservada durante 24 horas a temperatura ambiente.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.668

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

C 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-06858525 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.26 07:25:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.26 07:25:52 -03:00