



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-59286465-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-59286465-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ETOPOSIDO RONTAG / ETOPOSIDO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / ETOPOSIDO 100 mg; aprobada por Certificado N° 51.363.

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 y Circular N° 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ETOPOSIDO RONTAG / ETOPOSIDO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE /

ETOPOSIDO 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2020-64825468-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-64825322-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-64825211-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-64825028-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.363, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-59286465-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.21 10:20:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.21 10:20:32 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

ETOPÓSIDO RONTAG

ETOPÓSIDO

Solución inyectable

Vía Infusión IV

100 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada

**POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE EMPLEAR EL
MEDICAMENTO.**

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE
PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MÉDICO O UN FARMACEUTICO.**

NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETÓ UN MÉDICO.

**TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE
QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.**



¿QUÉ CONTIENE ETOPÓSIDO RONTAG?

Cada ampolla de 5 ml contiene: Etopósido 100 mg.

Ingredientes inactivos: Ácido cítrico, Alcohol bencílico, Polisorbato 80, Polietilenglicol 300, Alcohol etílico c.s.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA ETOPÓSIDO RONTAG?

ETOPÓSIDO RONTAG contiene como sustancia activa Etopósido.

Etopósido pertenece al grupo de medicamentos llamados citostáticos que se utilizan en el tratamiento del cáncer.

ETOPÓSIDO RONTAG se usa en el tratamiento de determinados tipos de cáncer en adultos:

- Cáncer testicular.
- Cáncer de pulmón de células pequeñas.
- Cáncer de la sangre (leucemia mieloide aguda).
- Tumor del sistema linfático (linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano).
- Cánceres del sistema reproductivo (neoplasia trofoblástica gestacional y cáncer ovárico).

ETOPÓSIDO RONTAG se usa en el tratamiento de determinados tipos de cáncer en niños:

- Cáncer de la sangre (leucemia mieloide aguda).
- Tumor del sistema linfático (linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano).

Consulte con su médico del motivo exacto por el que le han prescrito ETOPÓSIDO RONTAG.



¿QUÉ PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR ETOPÓSIDO RONTAG?

NO tome ETOPÓSIDO RONTAG:

- Si es alérgico a Etopósido o a alguno de los componentes de este medicamento.
- Si ha recibido recientemente una vacuna con virus vivos, incluyendo la vacuna contra la fiebre amarilla.
- Si está dando el pecho o planea hacerlo.

Si algo de lo anterior le afecta, o si no está seguro de si es así, consulte a su médico, este podrá aconsejarle.

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento consulte a su médico, farmacéutico o enfermero:

- Si tiene alguna infección.
- Si ha recibido radioterapia o quimioterapia recientemente.
- Si tiene niveles bajos de una proteína llamada albúmina en la sangre.
- Si tiene problemas en el hígado o en los riñones.

El tratamiento anticanceroso eficaz puede destruir las células cancerosas con rapidez en grandes cantidades. En muy raras ocasiones, esto puede provocar la liberación de cantidades nocivas de estas células cancerosas en la sangre. En este caso, puede causar problemas en el hígado, riñón, corazón o la sangre, que podrían producir la muerte, si no se tratan.



Para prevenir esto, el médico debe realizar análisis de sangre con regularidad con el fin de controlar el nivel de estas sustancias durante el tratamiento con este medicamento.

Este medicamento puede provocar una reducción del nivel de algunas células de la sangre que podría hacerle sufrir infecciones o impedir que la sangre se coagule tan bien como debería si sufre algún corte. Para comprobar que esto no ocurre, le harán análisis de sangre al inicio del tratamiento y antes de cada dosis que tome.

Si tiene la función del hígado o del riñón reducido, puede que su médico desee también que se haga análisis de sangre regulares para controlar estos niveles.

Si no está seguro de si alguna de las circunstancias anteriores es aplicable a usted, consulte con médico, enfermero o farmacéutico.

Interacción entre Etopósido y otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría utilizar cualquier otro medicamento:

- Si está tomando un medicamento llamado ciclosporina (que se usa para reducir la actividad del sistema inmunitario).
- Si está recibiendo tratamiento con cisplatino (un medicamento que se usa para tratar el cáncer).
- Si está tomando fenitoína o algún otro medicamento que se para la epilepsia.
- Si está tomando warfarina (un medicamento que se usa para evitar la formación de coágulos de sangre).
- Si ha recibido recientemente alguna vacuna con microorganismos vivos.
- Si está tomando fenilbutazona, salicilato sódico o ácido acetilsalicílico.
- Si está tomando antraciclina (un grupo de medicamentos que se usan para tratar el cáncer).



- Si está tomando algún medicamento con un mecanismo de acción similar a Etopósido Rontag.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe usarse Etopósido durante el embarazo a menos que médico lo indique claramente. No debe dar el pecho mientras está en tratamiento con Etopósido.

Los pacientes de ambos sexos en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento con Etopósido.

Los pacientes de ambos sexos que se planteen tener un hijo después del tratamiento con ETOPÓSIDO RONTAG deben comentarlo con su médico o enfermero.

Ingredientes inactivos

ETOPÓSIDO RONTAG contiene como ingrediente inactivo: Alcohol, Alcohol bencílico y Polisorbato 80.

- Alcohol: Es dañino para pacientes con alcoholismo, daño cerebral, mujeres embarazadas, mujeres en estado de lactancia, niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia. El efecto de otros medicamentos puede verse aumentado o reducido.
- Alcohol bencílico: La administración de alcohol bencílico se ha asociado con el riesgo de padecer efectos adversos graves, incluidos problemas al respirar en niños pequeños. No debe administrarse a niños prematuros o recién nacidos (de hasta 4 semanas) y durante más de una semana en niños pequeños (menos de 3 años de edad). El alcohol bencílico podría causar reacciones



alérgicas. Consulte con su médico o farmacéutico si está embarazada o dando el pecho, o si padece una enfermedad en el hígado o en los riñones.

- Polisorbato 80: En niños recién nacidos se ha comunicado que un producto inyectable de vitamina E que contiene Polisorbato 80 puede estar asociado con un síndrome de riesgo vital con insuficiencia hepática y renal, disminución de la función respiratoria, disminución en el número de plaquetas e inflamación del abdomen.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Al igual que todos los medicamentos, ETOPÓSIDO RONTAG puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si experimenta alguno de los síntomas siguientes: hinchazón de la lengua o garganta, dificultad para respirar, latido rápido del corazón, rubor de la piel o erupción. Podrían ser signos de una reacción alérgica grave.

En ocasiones se ha observado daño grave en el hígado, en los riñones o en el corazón debido a un trastorno llamado síndrome de lisis tumoral que está causado por la entrada de cantidades nocivas de sustancias de las células cancerosas en el torrente circulatorio cuando Etopósido se administra junto con otros fármacos que se usan para tratar el cáncer.

- *Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

Alteraciones de la sangre (le harán análisis de sangre entre los ciclos de tratamiento), alteraciones del color de la piel (pigmentación), estreñimiento, náuseas y vómitos,



dolor abdominal, pérdida del apetito, pérdida de cabello temporal, sensación de debilidad (astenia), sensación de encontrarse mal en general (malestar general), daño en el hígado (hepatotoxicidad), elevación de las enzimas hepáticas, ictericia (aumento de la bilirrubina).

- *Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

Leucemia aguda (cáncer grave de la sangre), latido irregular del corazón (arritmia) o ataque al corazón (infarto de miocardio), mareos, diarrea, reacciones en el lugar de la perfusión, enrojecimiento de la piel, reacciones alérgicas graves, presión arterial alta, presión arterial baja, llagas en los labios, boca o úlceras en la garganta, problemas de la piel como picor o sarpullido, inflamación de una vena, infección.

- *Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

Cosquilleo u hormigueo en las manos y los pies, hemorragia.

- *Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):*

Reflujo ácido, rubor, dificultad para tragar, alteración del gusto de las cosas, reacciones alérgicas graves, convulsiones (crisis epiléptica), fiebre, somnolencia o cansancio, problemas para respirar, ceguera temporal, reacciones graves de la piel y/o las membranas mucosas, que pueden incluir ampollas dolorosas y fiebre, desprendimiento extenso de la piel (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), sarpullido parecido a una quemadura solar que puede aparecer en la piel expuesta previamente a radioterapia y puede ser grave (dermatitis por radiación).



- *Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

Síndrome de lisis tumoral (complicaciones que se producen por las sustancias que liberan las células cancerosas tratadas cuando entran en la sangre), hinchazón de la cara y la lengua, infertilidad, dificultad para respirar.

Consulte a su médico inmediatamente, si usted nota cualquiera de los efectos secundarios.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ETOPÓSIDO RONTAG se lo administrara un médico o enfermero. Se lo administraran en forma de perfusión en una vena. Puede tardar entre 30 y 60 minutos.

La dosis que reciba será específica para usted y la calculara el médico.

La dosis habitual de Etopósido es de entre 50 y 100 mg/m² de área de superficie corporal, diariamente durante 5 días seguidos, o entre 100 y 120 mg/m² de área de superficie corporal los días 1, 3 y 5. Este ciclo de tratamiento podrá repetirse después en función de los resultados de los análisis de sangre, pero no durante al menos 21 días después del primer ciclo de tratamiento.

En los niños tratados por un cáncer de la sangre o el sistema linfático, la dosis utilizada es de entre 75 y 150 mg/m² de área de superficie corporal diariamente durante 2-5 días.



En algunas ocasiones, el médico podría prescribir una dosis distinta, sobre todo si está recibiendo o ha recibido otros tratamientos para el cáncer o si padece problemas en los riñones.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

Dado que ETOPOSÍDO RONTAG se lo administra un médico o enfermero, la sobredosis es improbable. Sin embargo, si ocurre el médico tratara los síntomas que se produzcan.

Ante la eventualidad de una sobredosis, consultar inmediatamente a su médico o farmacéutico o concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Intoxicaciones:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica):

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



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO

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

FORMA DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 ampolla por 5 ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.363

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torr 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59286465 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:00:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:00:31 -03:00



Proyecto de Rótulo: Envase primario Ampolla

ETOPOSIDO RONTAG

ETOPÓSIDO

100 mg



Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Certificado N°: 51.363

Industria Argentina

Presentación: Envase ampolla por 5 ml.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59286465 ROT PRIM

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:01:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:01:29 -03:00



Proyecto de Rótulo: Envase Secundario Estuche

ETOPÓSIDO RONTAG

ETOPÓSIDO

100 mg

Solución Inyectable

Vía Infusión IV

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina



Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada ampolla de 5 ml contiene: Etopósido 100 mg

Excipientes: Ácido cítrico, Alcohol bencílico, Polisorbato 80, Polietilenglicol 300, Alcohol etílico c.s.



Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.363

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30 °C. PROTEGER DE LA LUZ.

LAFEDAR S.A.

Valentín Torr 4880

(3100) Paraná

Entre Ríos

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE SER REPETIDO SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentación: Envase por 1 ampolla.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59286465 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:01:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:01:07 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

ETOPÓSIDO RONTAG

ETOPÓSIDO

Solución inyectable

Vía Infusión IV

100 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla de 5 ml contiene: Etopósido 100 mg

Excipientes: Ácido cítrico, Alcohol bencílico, Polisorbato 80, Polietilenglicol 300, Alcohol etílico c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico citostático.

Código ATC: L01CB01.



INDICACIONES

- *Cáncer testicular*

Etopósido 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 microcítico*

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

- *Linfoma de Hodgkin*

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

- *Linfoma no hodgkiniano*

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

- *Leucemia mieloide aguda*

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

- *Neoplasia trofoblástica gestacional*

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

- *Cáncer ovárico*

Etopósido está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer ovárico no epitelial en adultos.

Etopósido está indicado para el tratamiento del cáncer ovárico epitelial resistente/refractario al platino en adultos.



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El Etopósido es un derivado sintético de las podofilatoxinas naturales utilizado para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas. Ha demostrado capacidad para detener la etapa de metafase en fibroblastos de pollo. Sin embargo, su principal efecto parece deberse a la acción sobre la porción G₂ del ciclo celular en células de mamíferos. Se han advertido dos tipos de respuesta dosis – dependiente. Cuando se utilizan en altas concentraciones (10 µg/ml o mayores), se observa lisis de las células que entran en mitosis. Con bajas concentraciones (0.3 a 10 µg/ml), las células son inhibidas completamente en la profase. El Etopósido no interfiere la polimerización microtubular. El efecto predominante del Etopósido parece ser la inhibición de la síntesis de ADN por interacción con la ADN topoisomerasa II o a la formación de radicales libres.

Farmacocinética

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario se sitúa en el intervalo de entre 18 y 29 litros. El Etopósido muestra una baja penetración en el LCR. *In vitro*, el Etopósido tiene una alta tasa de unión (97 %) a las proteínas plasmáticas humanas.

El cociente de unión del Etopósido está directamente correlacionado con la albúmina sérica en los pacientes con cáncer y los voluntarios sanos. La fracción no ligada de Etopósido se correlaciona de manera significativa con la bilirrubina en los pacientes con cáncer.

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

Biotransformación

El principal metabolito urinario del Etopósido es un hidroxí-ácido producto de la apertura del anillo lactona, y está presente en la orina de adultos y niños.



Glucurónidos y sulfatos conjugados de Etopósido se excretan en orina y representan el 5-22 % de la dosis. La isoenzima del citocromo P450 3A4 es responsable de la O-demetilación del anillo dimetoxifenol.

Eliminación

Luego de la administración intravenosa, la disponibilidad del Etopósido muestra un proceso bifásico, con una vida media de distribución de aproximadamente 1,5 horas y una vida media de eliminación terminal en un rango de 4 a 11 horas. Los valores de depuración corporal total se encuentran entre 33 y 48 ml/min ó 16 a 36 ml/min/m², que al igual que la vida media de eliminación terminal, son independientes de la dosis por encima del rango 100-600 mg/m².

Tras la administración intravenosa de ¹⁴C Etopósido (100-124 mg/m²), la recuperación media de radiactividad en la orina fue del 56 % (el 45 % de la dosis se excreto en forma de Etopósido) y la recuperación fecal de radiactividad fue del 44 % de la dosis administrada a las 120 horas.

Linealidad / No linealidad

El aclaramiento corporal total y la semivida de eliminación terminal son independientes de la dosis en el intervalo de entre 100 y 600 mg/m². En el mismo rango de dosis, el área bajo la curva de la concentración plasmática versus tiempo (AUC) y la máxima concentración plasmática (C_{máx}) incrementa sus valores en relación lineal con la dosis.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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



Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Población adulta

La dosis recomendada de Etopósido en pacientes adultos es de entre 50 y 100 mg/m²/día, los días 1-5 o de entre 100 y 120 mg/m² los días 1, 3 y 5, y cada 3-4 semanas en combinación con otros fármacos indicados en la enfermedad a tratar.

En el tratamiento del cáncer de las células pulmonares pequeñas, la dosis de Etopósido en combinación con otros agentes quimioterápicos, varía entre 35 mg/m²/día, durante el término de 4 días y 50 mg/m²/día durante el transcurso de 5 días.



La posología debe modificarse para tener en cuenta los efectos mielo depresores de otros fármacos de la combinación o los efectos de la radioterapia o quimioterapia previa que podrían haber comprometido la reserva de la medula ósea.

Las dosis posteriores a la dosis inicial deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm^3 durante más de 5 días. Además, debe ajustarse la dosis en caso de aparición de fiebre, infecciones o un recuento de plaquetas inferior a $25.000 \text{ células/mm}^3$, 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 %.

Población pediátrica

Linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda

Etopósido en pacientes pediátricos se ha usado en el intervalo de entre 75 y 150 $\text{mg/m}^2/\text{día}$ 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 microcítico, neoplasia trofoblástica gestacional, cáncer testicular

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Etopósido en niños menores de 18 años, no se puede hacer una recomendación posológica.

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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



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

Los 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

El Etopósido se administra mediante perfusión intravenosa lenta, normalmente durante un periodo de entre 30 y 60 minutos.

Preparación de la administración intravenosa

Para su uso, reconstituir con una Solución de Dextrosa al 5 % o con una Solución de Cloruro de Sodio al 0,9%, a fin de lograr una concentración final de 10 a 20 mg/ml.

Etopósido	Diluyente	Concentración final
100mg	5 ml	20 mg/ml
	10 ml	10 mg/ml

Una vez reconstituida, ETOPÓSIDO RONTAG puede ser diluido a concentraciones tan bajas como 0,1 mg/ml en Dextrosa al 5% o con una Solución de Cloruro de Sodio al 0,9%.

Precauciones durante la administración

Se debe tener mucho cuidado al manipular y preparar la solución de Etopósido. Pueden producirse reacciones cutáneas vinculadas con una exposición accidental a la solución de Etopósido. Se recomienda el uso de guantes protectores. Si la solución entra en contacto con la piel o mucosas, lavar la zona inmediatamente con agua y jabón.



Estabilidad de la solución inyectable

Los frascos conteniendo la solución diluida, con una concentración recomendada de 0,1 mg/ml permanecen estables durante 24 a 96 horas a temperatura ambiente bajo condiciones de iluminación normales.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad conocida al Etopósido o a cualquiera de los excipientes presentes en su estructura.
- Lactancia.
- El uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla u otras vacunas con virus vivos está contraindicado en pacientes inmunodeprimidos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

En aquellos casos en los que resulte necesaria la administración de Etopósido durante la quimioterapia, el profesional médico debe evaluar la necesidad y utilidad de la droga contra el riesgo que ofrecen las reacciones adversas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si son detectadas precozmente. Si se producen tales reacciones, la dosis administrada debería ser reducida o discontinuada. En tal sentido, de acuerdo con el criterio adoptado por el profesional médico, deberá tomarse las pautas correctivas del caso. La reiniciación de la terapia con este medicamento debe efectuarse con sumo cuidado, teniéndose en cuenta una necesidad adicional de la droga, así como una posible recurrencia de la toxicidad.



Los pacientes con baja albúmina sérica pueden tener un incremento en el riesgo de toxicidad.

Mielosupresión

La depresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con Etopósido. Se ha notificado mielodepresión mortal posterior a la administración de Etopósido. Los pacientes tratados con Etopósido deben ser objeto de 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 Etopósido: recuento de plaquetas, hemoglobina, recuento de leucocitos y diferencial. Si se ha administrado radioterapia o quimioterapia antes del inicio del tratamiento con Etopósido, debe transcurrir un intervalo de tiempo suficiente para que la medula ósea se recupere. Etopósido no debe administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a $1.500 \text{ células/mm}^3$ o un recuento de plaquetas inferior a $100.000 \text{ células/mm}^3$, 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^3 durante más de 5 días o asociada a fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es inferior a $25.000 \text{ células/mm}^3$, 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. Etopósido 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 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 o grave que reciben hemodiálisis, el Etopósido debe 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. La dosis de Etopósido debe ser reducida un 25% si el clearance de creatinina se encuentra entre 15 y 50 ml/min.

Insuficiencia hepática

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Pruebas de laboratorio

Debe llevarse a cabo un recuento periódico del recuento de células sanguíneas durante el transcurso del tratamiento con Etopósido. Estos estudios deben realizarse con anterioridad al inicio de la terapia y a intervalos adecuados durante y después de la misma. Antes de administrarse cada dosis debe efectuarse, al menos, una determinación.

Potencial mutágeno

Teniendo en cuenta el potencial mutágeno del Etopósido, es necesario el uso de métodos anticonceptivos efectivos por parte de los pacientes de ambos sexos, hombres y mujeres, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la finalización del mismo. Si el paciente desea tener hijos una vez finalizado el tratamiento, se recomienda una consulta genética. Dado que el Etopósido puede reducir la fertilidad



masculina, podrá considerarse la conservación de esperma para tener hijos en el futuro.

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben usar medios anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Etopósido.

Etopósido ha demostrado ser teratogénico en ratones y ratas. En ratas, a las cuales se les administro una dosis intravenosa de 0,4 mg/kg/día, durante la organogénesis, causó toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad. Altas dosis de 1,2 y 3,6 mg/kg/día causaron el 90-100% de reabsorciones embrionicas.

En ratones, una dosis única de 1,0 mg/kg de Etopósido administrado por vía intraperitoneal en los días 6, 7 y 8 de la gestación, causó embriotoxicidad, anomalías en el cráneo y malformaciones en el esqueleto. Una dosis intraperitoneal de 1,5 mg/kg en el día 7 de la gestación causó un incremento en la incidencia de muerte intrauterina, malformaciones fetales y una significativa disminución en el peso corporal promedio del feto.

Embarazo

Etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres susceptibles de quedar embarazadas deberán ser advertidas del uso de medidas anticonceptivas para evitar el embarazo. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses tras finalizar el mismo.

Si esta droga es usada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras se encuentra recibiendo esta droga, la misma deberá ser advertida del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

El Etopósido se excreta en la leche materna. Hay posibilidad de reacciones adversas graves en los niños lactantes a Etopósido. Se deberá tomar la decisión de discontinuar la lactancia o la terapia, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.



Uso pediátrico

No se ha establecido el grado de seguridad y efectividad de Etopósido en niños

Excipientes

Este medicamento contiene Etanol, Alcohol bencílico y Polisorbato 80.

- *Etanol*: Hay un riesgo de salud para pacientes hepáticos, alcohólicos, epilépticos, pacientes con enfermedades orgánicas cerebrales, mujeres embarazadas, mujeres en estado de lactancia y niños entre otros. El efecto de otros medicamentos puede verse aumentado o reducido.
- *Alcohol bencílico*: Podría causar reacciones tóxicas y alérgicas. La administración de alcohol bencílico se ha asociado con el riesgo de padecer efectos adversos graves, incluidos problemas al respirar en niños pequeños. No debe administrarse a niños prematuros o recién nacidos (de hasta 4 semanas) y durante más de una semana en niños pequeños (menos de 3 años de edad). Se debe administrar con precaución en pacientes embarazadas o madres lactantes o si los pacientes padecen una enfermedad hepática o renal.
- *Polisorbato 80*: En infantes prematuros se han detectado casos de un síndrome que pone en riesgo la vida y que resulta en trastornos renales y hepáticos, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis, asociados con un producto de la vitamina E inyectable conteniendo Polisorbato 80. Asimismo, se han reportado casos de reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ciclosporina

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



Cisplatino

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

Fenitoína o Fenobarbital

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

Fenilbutazona, Salicilato sódico y Ácido acetilsalicílico

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.

Antiepilépticos

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

Warfarina

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

Inhibidores de la actividad de la fosfatasa

Deberá tenerse especial cuidado cuando Etopósido es suministrado simultáneamente con inhibidores de la actividad de la fosfatasa (Ej.: Levamisole).

Vacuna contra la fiebre amarilla

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.



Fármacos con acción mielodepresora

Cabe esperar que el uso previo o concomitante de otros fármacos con una acción mielodepresora similar a la del Etopósido tenga efectos aditivos o sinérgicos.

Antraciclinas

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

REACCIONES ADVERSAS

La depresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con Etopósido. En los estudios clínicos en los que se administró Etopósido en monoterapia a una dosis total $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron leucocitopenia (91 %), neutrocitopenia (88 %), anemia (72 %), trombocitopenia (23 %), astenia (39 %), náuseas y/o vómitos (37 %), alopecia (33 %) y escalofríos y/o fiebre (24 %).

La frecuencia de las reacciones adversas se basa en la siguiente escala: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

- Frecuentes: Infección.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):

- Frecuentes: leucemia aguda.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Muy frecuentes: anemia, leucocitopenia, mielodepresión*, neutrocitopenia, trombocitopenia.



Trastornos del sistema inmunológico:

- Frecuentes: 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:

- Frecuentes: mareo.
- Poco frecuentes: neuropatía periférica.
- Raras: ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad (por ejemplo 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: neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar.
- Frecuencia no conocida: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

- Muy frecuentes: dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos.
- Frecuentes: diarrea, mucositis (incluidos estomatitis y esofagitis).
- Raras: disgeusia, disfagia.

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: alanina aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina elevada, hepatotoxicidad.



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Muy frecuentes: alopecia, pigmentación.
- Frecuentes: prurito, exantema, urticaria.
- Raras: dermatitis por radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Frecuencia no conocida: infertilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Muy frecuentes: astenia, malestar general.
- Frecuentes: extravasación (las complicaciones notificadas de la extravasación fueron toxicidad local en partes blandas, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis, incluida necrosis cutánea), flebitis.
- Raras: Pirexia.

SOBREDOSIS

No se ha comprobado la existencia de algún antídoto para el tratamiento de los casos de sobredosis con Etopósido. Se aplicaran las medidas habituales de sostén.

En caso de sobredosis, acudir inmediatamente al médico y/o concurrir o consultar al centro toxicológico más cercano.

Centros toxicológicos de referencia:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas:

(011)4654-6648/4658-7777

CONSERVACION

Conservar entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz.



PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 ampolla por 5 ml.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 51.363

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

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

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. de Entre Ríos -
República Argentina.

Fecha de última revisión:/...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59286465 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:00:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.28 10:00:53 -03:00