

VP-gen® Etopósido

Solución inyectable

Vía de administración: IV

Industria Argentina
Venta bajo receta

El etopósido es un derivado semisintético de la podofilotoxina, también conocido como VP16.

COMPOSICIÓN

Cada ampolla contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01C B 01

INDICACIONES

Vp-gen® está indicado en el tratamiento del Carcinoma testicular refractario y Carcinoma de pulmón a células pequeñas. También se ha descrito su uso en linfomas y leucemia mieloide aguda.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Se desconoce el mecanismo exacto de acción del etopósido. El etopósido es un inhibidor de la enzima topoisomerasa II, involucrado en la replicación celular, actuando aparentemente en la etapa premitótica de la división celular e inhibiendo la síntesis de Acido desoxirribonucleico. Su acción es máxima en las fases S y G₂ del ciclo celular.

Farmacocinética

En la administración intravenosa, la disponibilidad del etopósido se describe como un proceso bifásico, con una vida media de distribución de 1,5 horas y una vida media de eliminación de 3 a 12 horas. No se acumula en el plasma luego de una administración diaria de 100 mg/m² durante 4 días. Se incorpora en forma pobre al líquido cefalorraquídeo, y se halla unido a la albúmina en un 97%, esta fracción unida no se correlaciona con la bilirrubina. La eliminación renal constituye entre el 44% y el 67%, de éste porcentaje, el 67% se elimina sin ser modificado. Hasta el 16% se elimina por heces sin modificaciones o como metabolitos. Menos del 50% de la dosis intravenosa (8 a 35% promedio), se recupera en la orina como etopósido en 24 horas. En niños, aproximadamente el 55% de la dosis se excreta en orina en 24 horas.

Por lo tanto, etopósido es eliminado por procesos renales y no renales, como por ejemplo metabolización y excreción biliar, siendo esta última una ruta menor. La metabolización constituye la mayor vía de clearance no renal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

En el tratamiento con **Vp-gen®** se pueden utilizar distintos esquemas terapéuticos, ya sea sólo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Las dosis se deberá ajustar en función de la respuesta clínica y la aparición de toxicidades severas.

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

Intravenosa

En la aplicación intravenosa se recomienda diluir el **Vp-gen®** antes de la inyección y aplicarlo en una infusión lenta durante 30 a 60 minutos. No se debe administrar como una inyección rápida o por ninguna otra vía.

La frecuencia y duración de las náuseas que pueden acompañar el tratamiento con **Vp-gen®** pueden reducirse en algunos pacientes por administración previa de medicación antiemética.

Las dosis recomendadas son:

1. Carcinoma de testículo: infusión intravenosa, 50 a 100 mg/m²/día durante 5 días a 100 mg/m²/día los días 1, 3 y 5. Este régimen se repite cada 3 o 4 semanas.
2. Carcinoma de pulmón a células pequeñas: infusión intravenosa, 35 mg/m²/día durante 4 días a 50 mg/m²/día. Este régimen se repite cada 3 a 4 semanas.

CONTRAINDICACIONES

Vp-gen® está contraindicado en aquellos pacientes que han demostrado hipersensibilidad al etopósido o a algún componente de su formulación.

ADVERTENCIAS

Los pacientes tratados con **Vp-gen®** deben ser monitoreados en forma frecuente por la posible aparición de mielosupresión, la toxicidad más significativa asociada al tratamiento. En consecuencia, al comenzar el tratamiento y antes de cada dosis de **Vp-gen®** se debe realizar un control hematológico completo que incluya recuento plaquetario, hemoglobina y recuento diferencial leucocitario. Un recuento plaquetario inferior a 50.000 células/mm³ son indicaciones para posponer la medicación hasta la recuperación hematológica. Se debe prever una posible reacción anafiláctica que se puede manifestar con escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Estas reacciones pueden ser más frecuentes en niños que reciban infusiones a concentraciones mayores que las recomendadas. Estas reacciones deben ser tratadas en forma sintomática tras suspender inmediatamente la infusión. Se ha demostrado que el etopósido es teratogénico y embriotóxico en ratas y ratones, en consecuencia, dado que no se dispone de estudios en humanos, debe considerarse el riesgo fetal potencial en el uso de **Vp-gen®** durante el embarazo.

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

PRECAUCIONES

Etopósido es una droga antineoplásica citotóxica, y como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en el manejo de este fármaco. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de **Vp-gen®** contacta con la piel o mucosas se debe lavar inmediatamente con agua y jabón.

Los productos para inyección parenteral deben inspeccionarse visualmente, buscando partículas o coloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Ya que se trata de una droga citotóxica, se recomienda la implementación de normas adecuadas para el descarte del material empleado en la preparación y administración de las diluciones de **Vp-gen®**, como guantes, agujas, jeringas, viales y medicación no utilizada.

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

CARCINOGENÉISIS. MUTAGÉNESIS. ALTERACIONES EN LA FERTILIDAD.

Aunque no se han llevado a cabo estudios controlados en animales debe considerarse al **Vp-gen®** como un agente carcinogénico potencial. En pacientes tratados con etopósido en combinación con otros agentes antineoplásicos se ha descrito en raras ocasiones el desarrollo de leucemia aguda con o sin fase de preleucemia previa.

El etopósido también ha mostrado actividad mutagénica y genotóxica en células de mamíferos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Durante el tratamiento con **Vp-gen®**, especialmente durante la terapéutica conjunta con agentes alquilantes, puede aparecer supresión gonadal, la cual se manifiesta con amenorrea o

azoospermia. Estos efectos suelen ser función de la dosis utilizada y la duración del tratamiento y pueden ser reversibles.

En humanos no se han efectuado estudios adecuados para establecer el riesgo del uso de etopósido durante el embarazo. No obstante, se recomienda evitar la medicación antineoplásica durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Debe considerarse el potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de este producto sobre el feto, junto a las posibles reacciones adversas descritas en adultos. Las mujeres en edad fértil deberán ser alertadas de este riesgo para evitar el embarazo durante la terapia con **Vp-gen®**.

LACTANCIA

El etopósido se distribuye en la leche materna, en consecuencia se recomienda evitar el amamantamiento durante el tratamiento con **Vp-gen®** debido a los riesgos para el lactante (efectos tóxicos, mutagenicidad, carcinogenicidad).

USO PEDIÁTRICO

No se han llevado a cabo estudios apropiados en poblaciones pediátricas que relacionen la edad del paciente y los efectos del etopósido. No obstante hay numerosos reportes de uso de etopósido en niños sin que se describan problemas pediátricos específicos.

Dentales

La mielosupresión suele incidir en un aumento de infecciones microbianas, demoras en la cicatrización y sangrado gingival. En consecuencia, en lo posible, se recomienda completar todo tratamiento odontológico antes de iniciar el tratamiento con **Vp-gen®**, postergarlo hasta que los recuentos celulares hayan vuelto a los valores normales. El paciente deberá ser instruido respecto de una higiene bucal apropiada.

Además, el tratamiento con **Vp-gen®** puede causar estomatitis lo cual puede generar molestia o malestar.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

A continuación se describen sobre la base a su importancia clínica:

1. Agentes inductores de discrasia sanguínea.

Los efectos trombocitopénicos y leucopénicos del **Vp-gen®** pueden verse incrementados por el uso previo o concomitante de este tipo de medicación.

De ser necesario se deberá ajustar la dosis de **Vp-gen®**. La misma consideración es válida para cualquier otra medicación ineludible o inmunosupresora, incluyendo la terapia radiante.

2. La terapia con etopósido puede reducir la capacidad funcional de los mecanismos inmunológicos, y en consecuencia, la capacidad del paciente de responder a un esquema de inmunización. En particular, con vacunas a virus se pueden potenciar los efectos adversos de las vacunas aplicadas como consecuencia de la replicación del virus inmunizante. Debe considerarse un período de tres meses a un año de la finalización del tratamiento inmunosupresor para la restauración de la capacidad del paciente para responder debidamente a la inmunización.

REACCIONES ADVERSAS

Toxicidad hematológica

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis. Se observa un nadir en el recuento de granulocitos entre los 7 y 14 días posteriores al tratamiento, para las plaquetas este nadir aparece entre los 9 y 16 días posteriores al tratamiento. La recuperación completa de la médula ósea se suele observar al cabo de 20 días sin que se haya descrito toxicidad acumulativa. En pacientes tratados en forma concomitante con etopósido y otros agentes antineoplásicos se han descrito en raras ocasiones la aparición de leucemia aguda sin fase preleucémica.

Gastrointestinales

Los efectos tóxicos más comunes son náuseas y vómitos de intensidad leve a moderada. Usualmente se pueden controlar con terapia antiemética de rutina. Estos efectos suelen ser algo más frecuentes con la administración oral. Se puede observar pérdida de apetito, la cual deberá considerarse de importancia si resulta persistente.

Hipotensión

Se ha descrito hipotensión transitoria tras la rápida infusión de etopósido en el 1 a 2% de los pacientes tratados. No se ha asociado el tratamiento con etopósido con cardiotoxicidad ni cambios en el electrocardiograma.

Para prevenir desarrollo de hipotensión se recomienda la infusión lenta de **Vp-gen®**, en un período de 30 a 60 minutos. La hipotensión responde a la suspensión de la infusión y la administración de fluidos, así como a otras terapias de apoyo. Al retomar la infusión se deberá hacer a una velocidad menor.

Reacciones alérgicas

Entre el 0,7% y el 2% de los pacientes que recibieron etopósido intravenoso, y en menos del 1% de los que recibieron en forma oral se observaron reacciones de tipo anafilácticas como temblores, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y/o hipotensión. Estas reacciones responden en general a la interrupción de la infusión, la administración de agentes presores, corticoides, antihistamínicos o expansores de volumen. La presión sanguínea se normaliza al cabo de unas horas de interrumpida la medicación. Estas reacciones han aparecido durante el período inicial de la administración del etopósido. Algunas veces se ha observado inflamación facial y lingual, tos, diaforesis, cianosis, laringoespasmo, dolor de espalda y/o pérdida de conciencia. También, y a dosis recomendadas, se describió la aparición de prurito, sarpullido, erupción con muy baja frecuencia.

Alopecia

En algunos casos puede progresar a una calvicie total, la cual es reversible.

SOBREDOSIS

No se ha establecido un antídoto para el caso de una eventual sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones:

Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe guardarse precaución en el manejo de este fármaco. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de **Vp-gen®** contacta la piel se debe lavar inmediatamente con agua y jabón. Si **Vp-gen®** entra en contacto con las mucosas, éstas deben ser enjuagadas intensamente con agua.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 (una) ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. No congelar.

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Elaborado en Palpa 2862 (C1426DPB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 38812.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 7760/2000.

Código: 101PRD/1

Fecha de última revisión: Mayo 2018



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

farmacovigilancia@bioprofarma.com