

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	VP-GEN® 100 mg (Etopósido)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	100 mg/frasco
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco ampolla de vidrio ámbar con 5 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba. 1. LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Buenos Aires, República de Argentina.
<b>Fabricante, país:</b>	Fabricación y Acondicionamiento primario. 2. BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, República de Argentina. Acondicionamiento secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-04-167-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	22 de septiembre de 2004
<b>Composición:</b>	
Cada frasco ampolla contiene:	
Etopósido	100,0 mg
Alcohol bencílico	150 mg
Alcohol absoluto, c.s.p.	5 mL
Ácido cítrico	
Polisorbato 80	
Polietilenglicol 300	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar.

### **Indicaciones terapéuticas:**

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, leucemia mieloide aguda.

### **Contraindicaciones:**

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

### **Precauciones:**

Es citotóxica: 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.

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

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 debe ser diluido antes de su uso a una concentración de 0,2 mg/ml a 0,4 mg/ml en dextrosa al 5% para inyección o NaCl 0,9 % para inyección. Si la solución se prepara a una concentración superior a 0,4 mg/ml puede aparecer alguna precipitación. Las diluciones de 0,2 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 plástico.

**Carcinogénesis y Mutagénesis:** Aunque no se ha 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 pre leucemia previa. El etopósido también ha demostrado actividad mutagénica y genotóxica en células de mamíferos.

**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.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

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 de leucocitario. Un recuento plaquetario inferior a 50.000 células/mm<sup>3</sup> 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 a las recomendadas. Estas reacciones deben ser tratadas de 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.

#### **Efectos indeseables:**

**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 del posterior 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 los 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 pre leucémica.

**Gastrointestinales:** La toxicidad más común son náuseas y vómitos de intensidad leve a moderada. Usualmente se pueden controlar con terapia antiemética de rutina. Estos efectos suelen ser algo más frecuente con la administración oral. Se puede observar pérdida del 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 las 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 y/o ruborización. 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 y prurito con muy baja frecuencia.

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

#### **Posología y modo de administración:**

En el tratamiento con VP-gen se pueden utilizar distintos esquemas terapéuticos, ya sea sólo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. La dosis se deberá ajustar en función de la respuesta clínica y la aparición de toxicidad severa.

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 puede reducirse en algunos pacientes por administración previa de medicación antiemética.

Las dosis recomendadas son:

Carcinoma de testículo: infusión intravenosa, 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días a 100 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1, 3 y 5. Este régimen se repite cada 3 o 4 semanas.

Carcinoma de pulmón a células pequeñas: infusión intravenosa, 35 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días a 50 mg/m<sup>2</sup>/día este régimen se repite cada 3 o 4 semanas.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

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 mielo o inmunosupresora, incluyendo la terapia radiante.

La terapia con VP-gen 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.

#### **Sobredosis:**

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

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: Durante el tratamiento con VP-gen, especialmente 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 y la duración del tratamiento, pueden ser reversibles.

En humanos no se han efectuado estudios adecuados para establecer el riesgo del uso de VP-gen 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 VPgen.

Lactancia materna: 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 en pediatría:

No se ha 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.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01CB01:

Grupo Farmacoterapéutico: L- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01C-Alcaloides de plantas y otros productos naturales, L01CB- Derivados de la podofilotoxina.

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 Ácido Desoxirribonucleico. Su acción es máxima en las fases S y G2 del ciclo celular.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

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/m<sup>2</sup> 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 este porcentaje, el 67 % se elimina sin ser modificado. Hasta el 16 % se elimina por las heces sin modificaciones o como metabolito. 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.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Manipulación de los Citostáticos: Para todos los procedimientos que comprendan la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de látex. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados.

Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.

Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos. La ropa debe ser sin aberturas delanteras, con manga larga y puños cerrados (elásticos o de punto).

Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.

Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.

Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles autoinoculaciones. Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.

Antes de abrir las ampollas debe tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja de gasa humedecida con alcohol.

Cuando se manipulan viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.

Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo "Quimioterapia: utilizar adecuadamente").

Procedimientos de eliminación: Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.

Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para el material contaminado. Los métodos más conocidos para su eliminación son: Mediante incineración a altas temperatura considerada suficiente por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), para la destrucción de compuestos orgánicos.

Otro método de eliminación es enterrándolos en un vertedero de residuos peligrosos debidamente autorizado por la Entidad correspondiente.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de abril de 2021.