

Anexo III

Información del producto

Nota:

Esta información de producto es el resultado del procedimiento de arbitraje con el cual está relacionada esta Decisión de la Comisión.

La información del producto podrá ser actualizada posteriormente por las autoridades competentes del Estado miembro, en relación con el Estado miembro de referencia, cuando corresponda, de conformidad con los procedimientos expuestos en el capítulo 4 del título III de la Directiva 2001/83/CE.

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg polvo para solución para perfusión
ETOPOPHOS y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 1000 mg polvo para solución para perfusión

[Ver Anexo I - Se cumplimentará en cada país]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 113,6 mg de fosfato de etopósido equivalentes a 100 mg de etopósido.
Cada vial contiene 1136 mg de fosfato de etopósido equivalentes a 1000 mg de etopósido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer testicular

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico en adultos.

Linfoma de Hodgkin

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer ovárico no epitelial en adultos.

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas está indicado para el tratamiento del cáncer ovárico epitelial resistente/refractario al platino en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas se debe administrar y controlar únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos (ver sección 4.4).

Población adulta

La dosis recomendada de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas en pacientes adultos es de entre 50 y 100 mg/m²/día (etopósido equivalente) 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. La posología debe modificarse para tener en cuenta los efectos mielodepresores de otros fármacos de la combinación o los efectos de la radioterapia o quimioterapia previa (ver sección 4.4) que podrían haber comprometido la reserva de la médula ósea. Las dosis posteriores a la dosis inicial deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ 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 células/mm³, 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 %.

Precauciones de administración: Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar la solución de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Podrían producirse reacciones cutáneas con la exposición accidental a ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas entra en contacto con la piel o las mucosas, lave la piel inmediatamente con agua y jabón y enjuague las mucosas con agua (ver sección 6.6).

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad > 65 años), excepto sobre la base de la función renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Linfoma de Hodgkin; linfoma no hodgkiniano; leucemia mieloide aguda

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas en pacientes pediátricos se ha usado en el intervalo de entre 75 y 150 mg/m²/día (etopósido equivalente) 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 VEPESID y denominaciones asociadas en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

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

<u>Aclaramiento de creatinina medido</u>	<u>Dosis de fosfato de etopósido</u>
> 50 ml/min	100 % de la dosis
15-50 ml/min	75 % de la dosis

En 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 (ver sección 4.4). La administración posterior en la insuficiencia renal moderada y grave debe basarse en la tolerancia del paciente y el efecto clínico (ver sección 4.4). Dado que el etopósido y sus metabolitos no son dializables, puede administrarse antes y después de hemodiálisis (ver sección 4.9).

Forma de administración

El fosfato de etopósido se administra mediante perfusión intravenosa lenta (normalmente durante un periodo de entre 30 y 60 minutos) (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El uso concomitante de vacuna contra la fiebre amarilla u otras vacunas con virus vivos está contraindicado en los pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.5).

Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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 que se considere el uso de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas para quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y utilidad el fármaco frente al riesgo de reacciones adversas. La mayoría de dichas reacciones son reversibles si se detectan de forma temprana. En caso de producirse reacciones graves, debe reducirse la posología del fármaco o interrumpir su administración y se deben tomar las medidas correctivas adecuadas conforme al criterio clínico del médico. La reanudación del tratamiento con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas debe realizarse con precaución, teniendo en cuenta debidamente la necesidad de seguir recibiendo el fármaco y prestando gran atención a la posible reaparición de toxicidad.

Mielodepresión

La depresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Se ha notificado mielodepresión mortal posterior a la administración de fosfato de etopósido. Los pacientes tratados con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas deben ser objeto de una 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 ETOPOPHOS y denominaciones asociadas: 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 médula ósea se recupere. ETOPOPHOS y denominaciones asociadas no debe administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³ o un recuento de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³, 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/mm³ durante más de 5 días o asociada a fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es inferior a 25.000 células/mm³, 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 ETOPOPHOS y denominaciones asociadas.

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 mediana del 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 ETOPOPHOS y denominaciones asociadas, que se manifiesta con escalofríos, pirexia, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión y que puede ser mortal. El tratamiento es sintomático. ETOPOPHOS y denominaciones asociadas debe interrumpirse de manera inmediata, seguido con la administración de agentes presores, corticoesteroides, antihistamínicos o expansores del volumen a criterio del médico.

Hipotensión

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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 la inyección

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. 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 ($\text{CrCl} = 15\text{-}50 \text{ ml/min}$) o grave ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) que reciben hemodiálisis, el etopósido deberá administrarse a una dosis reducida (ver sección 4.2). 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.

Insuficiencia hepática

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

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.

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 (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética del fosfato de etopósido

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 (AUC), con un descenso del 38 % del aclaramiento corporal total del etopósido, en comparación con el etopósido en monoterapia.

El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado a la reducción del aclaramiento corporal total del etopósido.

El tratamiento concomitante con fenitoína se asocia a un aumento del aclaramiento del etopósido y a una reducción de la eficacia, y otros tratamientos antiepilépticos inductores de enzimas podrían estar

asociados a un mayor aclaramiento y una menor eficacia de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas.

Dado que el fosfato de etopósido se convierte en etopósido *in vivo* mediante fosforilación, se debe actuar con precaución al administrar fosfato de etopósido con fármacos que se sabe inhiben la actividad de la fosfatasa, ya que dicha combinación podría reducir la eficacia del fosfato de etopósido.

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* se sitúa en el 97 %. La fenilbutazona, el salicilato sódico y el ácido acetilsalicílico podrían desplazar el etopósido de la unión a las proteínas en plasma.

Efecto del fosfato de etopósido en la farmacocinética de otros fármacos

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

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

Interacciones farmacodinámicas

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 (ver sección 4.3).

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 (ver sección 4.4).

Se ha observado resistencia cruzada entre antraciclina y etopósido en experimentos preclínicos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben usar medios anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con etopósido. Se ha demostrado que el etopósido es teratógeno en ratones y ratas (ver sección 5.3). 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 (ver sección 4.4). Si el paciente desea tener hijos una vez finalizado el tratamiento, se recomienda una consulta genética.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de etopósido en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En general, el etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No debe utilizarse ETOPOPHOS y denominaciones asociadas durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con etopósido. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses tras finalizar el mismo. Si este fármaco se utiliza

durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

El etopósido se excreta en la leche materna. Hay posibilidad de reacciones adversas graves en los niños lactantes a ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir ETOPOPHOS y denominaciones asociadas tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (ver sección 4.3).

Fertilidad

Dado que el etopósido puede reducir la fertilidad masculina, podrá considerarse la conservación de esperma para tener hijos en el futuro.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El fosfato de etopósido podría provocar reacciones adversas que afectan a la capacidad para conducir y utilizar máquinas como fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos, ceguera cortical, reacciones de hipersensibilidad con hipotensión. Debe aconsejarse a los pacientes que experimenten estas reacciones adversas que eviten conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La depresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. En los estudios clínicos en los que se administró ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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 vómitos (37 %), alopecia (33 %) y escalofríos y/o fiebre (24 %).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se notificaron en los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos del sistema y la frecuencia, que se define según las categorías siguientes: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa (términos del MedDRA)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	frecuentes	infección
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>	frecuentes	leucemia aguda
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	muy frecuentes	anemia, leucocitopenia, mielodepresión*, neutrocitopenia, trombocitopenia

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	frecuentes	reacciones anafilácticas**
	frecuencia no conocida	angioedema, broncoespasmo
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	frecuentes	mareo
	poco frecuentes	neuropatía periférica
	raras	ceguera cortical transitoria, neurotoxicidad (<i>p. ej.</i> , somnolencia y fatiga), neuritis óptica, convulsiones***
<i>Trastornos cardiacos</i>	frecuentes	arritmia, infarto de miocardio
<i>Trastornos vasculares</i>	frecuentes	hipertensión, hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida
	poco frecuentes	hemorragia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	raras	neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar
	frecuencia no conocida	broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	muy frecuentes	dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos
	frecuentes	diarrea, mucositis (incluidos estomatitis y esofagitis)
	raras	disgeusia, disfagia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	muy frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina elevada, hepatotoxicidad
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	muy frecuentes	alopecia, pigmentación
	frecuentes	prurito, exantema, urticaria
	raras	dermatitis por radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	frecuencia no conocida	infertilidad

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	muy frecuentes	astenia, malestar general
	frecuentes	extravasación****, flebitis
	raras	pirexia
<p>*Se ha notificado mielodepresión con resultado mortal **Las reacciones anafilácticas pueden ser mortales ***Las convulsiones están asociadas ocasionalmente a reacciones alérgicas. ****Las complicaciones poscomercialización notificadas de la extravasación fueron toxicidad local en partes blandas, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis, incluida necrosis cutánea.</p>		

Descripción de algunas reacciones adversas

En los párrafos siguientes, la incidencia de acontecimientos adversos, dada en tanto que porcentaje medio, proviene de los estudios que usaron ETOPOPHOS y denominaciones asociadas en monoterapia.

Toxicidad hematológica

Se ha notificado mielodepresión (ver sección 4.4) con resultado mortal posterior a la administración de fosfato de etopósido. A menudo, la mielodepresión es el factor limitante de la dosis. En general, la recuperación de la médula ósea es completa para el día 20, sin que se haya observado toxicidad acumulativa. El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a darse unos 10-14 días después de la administración de fosfato de etopósido, en función del modo de administración y la pauta de tratamiento. El nadir suele alcanzarse antes con la administración intravenosa que con la administración oral. La leucocitopenia y la leucocitopenia grave (menos de 1.000 células/mm³) se observaron en el 91 % y el 17 % respectivamente de quienes recibieron fosfato de etopósido. La trombocitopenia y la trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) se observaron en el 23 % y el 9 % respectivamente de quienes recibieron fosfato de etopósido. Las comunicaciones de fiebre e infección también fueron muy frecuentes en los pacientes con neutrocitopenia tratados con fosfato de etopósido. Se ha notificado hemorragia.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y los vómitos representan las principales reacciones adversas gastrointestinales del fosfato de etopósido. Normalmente, es posible controlar las náuseas y los vómitos con tratamiento antiemético.

Alopecia

La alopecia reversible, que en ocasiones progresa hasta alopecia total, se observó en hasta el 44 % de los pacientes tratados con fosfato de etopósido.

Hipotensión

Se ha notificado hipotensión transitoria después de administración intravenosa rápida en pacientes tratados con fosfato de etopósido no se ha asociado a toxicidad cardíaca ni alteraciones electrocardiográficas. Normalmente la hipotensión responde a la interrupción de la perfusión de fosfato de etopósido y/o otros tratamientos de soporte adecuados. Al reiniciar la perfusión, debe usarse una velocidad de administración menor. No se ha observado hipotensión tardía.

Hipertensión

En los estudios clínicos con fosfato de etopósido, se han comunicado episodios de hipertensión. En caso de aparición de hipertensión clínicamente significativa en los pacientes que reciben fosfato de etopósido, deberá iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.

Hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de fosfato de etopósido. El papel que desempeña la concentración o velocidad de infusión en la aparición de las reacciones anafilácticas es incierto. Normalmente la presión arterial se normaliza en unas horas tras el cese de la perfusión. Las reacciones anafilácticas pueden producirse con la dosis inicial de fosfato de etopósido.

Se han comunicado reacciones anafilácticas (ver sección 4.4), que se manifiestan con escalofríos, taquicardia, broncoespasmo, disnea, diaforesis, pirexia, prurito, hipertensión o hipotensión, síncope, náuseas y vómitos, en el 3 % (7 de 245 pacientes tratados con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas en 7 estudios clínicos) de los pacientes tratados con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Se notificó rubor facial en el 2 % de los pacientes y exantemas cutáneos en el 3 %. Normalmente estas reacciones respondieron con rapidez al cese de la perfusión y a la administración de los agentes presores, corticoesteroides, antihistamínicos o expansores del volumen adecuados.

Asimismo, se han notificado reacciones agudas mortales asociadas a broncoespasmo con fosfato de etopósido. También se ha comunicado apnea con reanudación espontánea de la respiración tras el cese de la perfusión.

Complicaciones metabólicas

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (a veces mortal) después del uso de fosfato de etopósido en asociación con otros fármacos quimioterapéuticos (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Se prevé que el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos y adultos sea el mismo.

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 través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis totales de entre 2,4 g/m² y 3,5 g/m² administradas por vía intravenosa durante tres días han dado lugar a mucositis grave y mielotoxicidad. Se ha notificado acidosis metabólica y casos de toxicidad hepática grave en pacientes que recibieron dosis intravenosas de etopósido más altas de las recomendadas. Con la formulación oral cabe esperar una toxicidad similar. No se dispone de ningún antídoto específico. Por tanto, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, y se debe monitorizar a los pacientes de forma estrecha. El etopósido y sus metabolitos no son dializables.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos, alcaloides vegetales y otros productos naturales, derivados de la podofilotoxina, código ATC: L01CB01

Mecanismo de acción

El fosfato de etopósido se metaboliza *in vivo* en el principio activo, etopósido, mediante un proceso de desfosforilación. El mecanismo de acción del fosfato de etopósido se considera el mismo que el del etopósido.

El efecto principal del etopósido parece situarse en la parte final de S e inicial de G₂ del ciclo celular de las células de mamíferos. Se observan dos respuestas dependientes de la dosis: A concentraciones elevadas (10 $\mu\text{g/ml}$ o más), se produce la lisis de las células que entran en mitosis; a concentraciones bajas, (de 0,3 a 10 $\mu\text{g/ml}$), las células se inhiben y no entran en profase. La formación de microtúbulos no se ve afectada. El efecto macromolecular predominante del etopósido parece ser la ruptura de la doble cadena de ADN mediante una interacción con la topoisomerasa II o mediante la formación de radicales libres. Se ha observado que el etopósido causa interrupción de la metafase en los fibroblastos de pollo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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 (ver sección 4.4). La fracción no ligada de etopósido se correlaciona de manera significativa con la bilirrubina en los pacientes con cáncer.

Biotransformación

El metabolito hidroxilado [4' dimetil-ácido epipodofílico-9-(4,6 0-etilideno- β -D-glucopiranosido)], formado por la apertura del anillo de lactona, está presente en la orina de adultos y niños. También está presente en el plasma humano, presumiblemente como isómero trans. Los conjugados de glucurónido y/o sulfato de etopósido también se excretan en la orina humana. Además, la O-desmetilación del anillo de dimetoxifenol tiene lugar a través de la vía de la isoenzima CYP450 3A4 para producir el catecol correspondiente.

Eliminación

Con la administración intravenosa, la disposición del etopósido se describe como un proceso bifásico con una semivida de distribución de unas 1,5 horas y una semivida de eliminación terminal situada entre 4 y 11 horas. Los valores del aclaramiento corporal total oscilan entre 33 y 48 ml/min o 16 y 36 ml/min/m^2 y, como la semivida de eliminación terminal, son independientes de la dosis en el intervalo de entre 100 y 600 mg/m^2 . Tras la administración intravenosa de ¹⁴C etopósido (100-124 mg/m^2), la recuperación media de radiactividad en la orina fue del 56 % (el 45 % de la dosis se excretó 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 intervalo de dosis, los valores de las áreas bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) aumentan de manera 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 (ver sección 4.2).

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 albúmina plasmática y el aclaramiento renal del etopósido en niños.

Sexo

Aunque se han observado diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre los sexos, estas no se consideran clínicamente significativas.

Interacciones medicamentosas

En un estudio de los efectos de otros agentes terapéuticos en la unión in vitro del ¹⁴C etopósido a las proteínas séricas humanas, solo la fenilbutazona, el salicilato* sódico y el ácido acetilsalicílico desplazaron el etopósido unido a proteínas a las concentraciones que suelen alcanzarse in vivo (ver sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Se observó anemia, leucocitopenia y trombocitopenia en ratas y ratones, mientras que en perros hubo un deterioro reversible leve de las funciones hepática y renal. El múltiplo de dosis (basado en dosis de mg/m²) de estos hallazgos al nivel sin efectos adversos observados en los estudios preclínicos fue de aproximadamente $\geq 0,05$ veces la dosis clínica más alta. Históricamente, las especies preclínicas han sido más sensibles que los humanos a los fármacos citotóxicos. Se notificó atrofia testicular, interrupción de la espermatogénesis y retraso del crecimiento en ratas y ratones.

Mutagenia

El etopósido es mutágeno en células de mamíferos.

Toxicidad para la reproducción

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

Potencial carcinogénico

Dado su mecanismo de acción, el fosfato de etopósido deberá considerarse como un posible carcinógeno en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio
Dextrano 40

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben seguirse los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de los fármacos anticancerosos.

Es necesario actuar con precaución siempre que se manipulen productos citostáticos. Tome siempre medidas para evitar la exposición. Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar las soluciones de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Podrían producirse reacciones cutáneas con la exposición accidental a ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Se recomienda el uso de guantes. Si el fosfato de etopósido entra en contacto con la piel o la mucosa, lave la piel inmediatamente con agua y jabón y enjuague la mucosa con agua.

Las soluciones de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas deben prepararse en condiciones asépticas.

Preparación de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 100 mg polvo para solución para perfusión

El contenido de cada vial debe reconstituirse antes de su uso con 5 ml o 10 ml de:

- agua inyección,
- solución de glucosa al 5 % o
- solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Esto produce una solución madre reconstituida con 20 mg/ml o 10 mg/ml de etopósido.

Tras la reconstitución, la solución puede administrarse sin más diluciones o diluirse una vez más con solución de glucosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % para obtener concentraciones tan bajas como 0,1 mg/ml de etopósido.

Los productos administrados por vía parenteral deben examinarse visualmente para comprobar si hay partículas o coloración antes de la administración. Si se observa alguna coloración o material particulado, la solución reconstituida debe desecharse.

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas es para un solo uso. 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.

Preparación de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg polvo para solución para perfusión

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg está previsto para su manipulación por personal farmacéutico en unidades hospitalarias centrales para la preparación de citostáticos. Todos los pasos de la preparación deben llevarse a cabo en condiciones de flujo de aire laminar. Las soluciones deberán prepararse en condiciones asépticas. El tapón del vial solo deberá perforarse una vez y para extraer la solución deberá usarse un juego de transfusión estéril o cualquier otro dispositivo auxiliar. Si se usan punzones, deberán estar equipados con filtros de partículas o deberán tomarse otras medidas (p. ej., filtros internos) para garantizar que solo se administran soluciones inpartículas.

El contenido de cada vial para inyección de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg debe diluirse en 100 ml de:

- agua inyección,
- solución de glucosa al 5 % o
- solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Esto produce una solución madre reconstituida con 10 mg/ml de etopósido.

La solución madre resultante podrá administrarse sin más diluciones o diluirse una vez más con solución de glucosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % para obtener una concentración final de 0,1 mg/ml de etopósido.

La solución madre debe extraerse en condiciones asépticas según la prescripción del médico y transferirse a los frascos y/o jeringas de perfusión de cada paciente. En la retirada, debe comprobarse que la medición es exacta. La solución madre deberá usarse lo antes posible (ver sección 6.3).

Los productos administrados por vía parenteral deben examinarse visualmente para comprobar si hay partículas o coloración antes de la administración. Si se observa alguna coloración o material particulado, la solución reconstituida debe desecharse.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Se cumplimentará en cada país]

{Nombre y dirección}

<{Teléfono}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

<Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}>

<Fecha de la última renovación: {DD/mes/AAAA}>

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/AAAA}>

<{DD/mes/AAAA}>

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de [nombre y link de la Agencia Nacional].

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA ETIQUETA DE LA CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 100 mg polvo para solución para perfusión
ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg polvo para solución para perfusión

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Etopósido

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de etopósido (en forma de fosfato)
Cada vial contiene 1000 mg de etopósido (en forma de fosfato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Citrato de sodio
Dextrano 40

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso intravenoso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico. Manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{Teléfono}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

< PC: {número} >

SN: {número}

NN: {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial (100 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 100 mg polvo para solución para perfusión

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Etopósido

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

[Para completar a nivel nacional]

6. OTROS

Para un solo uso.

Citotóxico. Manipular con precaución.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial (1000 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg polvo para solución para perfusión

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Etopósido (en forma de fosfato)

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

[Para completar a nivel nacional]

6. OTROS

Citotóxico. Manipular con precaución.

PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg polvo para solución para perfusión
ETOPOPHOS y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 1000 mg polvo para solución para perfusión

Fosfato de etopósido

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ETOPOPHOS y denominaciones asociadas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir ETOPOPHOS y denominaciones asociadas
3. Cómo recibirá ETOPOPHOS y denominaciones asociadas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ETOPOPHOS y denominaciones asociadas y para qué se utiliza

El nombre de este medicamento es ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Cada vial contiene fosfato de etopósido equivalente a 100 mg o 1000 mg de etopósido como principio activo.

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

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas se usa en el tratamiento de determinados tipos de cáncer en adultos:

- cáncer testicular
- cáncer de pulmón microcítico
- 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)

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 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)

Conviene que hable con su médico del motivo exacto por el que le han prescrito ETOPOPHOS y denominaciones asociadas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir ETOPOPHOS y denominaciones asociadas

No tome ETOPOPHOS y denominaciones asociadas

- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- 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, éste podrá aconsejarle.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir ETOPOPHOS y denominaciones asociadas

- 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, el riñón, el 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 reducida, puede que su médico desee también que se haga análisis de sangre regulares para controlar estos niveles.

Otros medicamentos y ETOPOPHOS y denominaciones asociadas

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

Esto es especialmente importante

- 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 use 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 virus vivos.
- si está tomando fenilbutazona, salicilato sódico o ácido acetilsalicílico.
- si está tomando alguna antraciclina (un grupo de medicamentos que se usan para tratar el cáncer).
- si está tomando algún medicamento con un mecanismo de acción similar a ETOPOPHOS y denominaciones asociadas.

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 ETOPOPHOS y denominaciones asociadas durante el embarazo a menos que su médico lo indique claramente.

No debe dar el pecho mientras tome ETOPOPHOS y denominaciones asociadas.

Los pacientes de ambos sexos, hombres y mujeres, en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz (p. ej., método de barrera o preservativo) durante el tratamiento y al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas.

Se recomienda a los pacientes de sexo masculino tratados con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas que no conciban ningún hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Además, se recomienda a los hombres que busquen asesoramiento sobre conservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

Los pacientes de ambos sexos que se planteen tener un hijo después del tratamiento con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas deben comentarlo con su médico o enfermero.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si está cansado, tiene el estómago revuelto o se siente mareado o aturdido no deberá hacerlo hasta haberlo comentado con su médico.

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas contiene

Para completar a nivel nacional

3. Cómo recibirá ETOPOPHOS y denominaciones asociadas

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas se lo administrará un médico o enfermero. Se lo administrarán en forma de perfusión en una vena. Puede tardar entre 30 y 60 minutos.

La dosis que reciba será específica para usted y la calculará el médico. La dosis habitual, basada en el 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.

Si recibe más ETOPOPHOS y denominaciones asociadas del que debe

Dado que ETOPOPHOS y denominaciones asociadas se lo administra un médico o enfermero, la sobredosis es improbable. Sin embargo, si ocurre el médico tratará los síntomas que se produzcan.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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 observado **daño en el hígado, en los riñones o en el coraz** grave 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 ETOPOPHOS y denominaciones asociadas se toma junto con otros fármacos que se usan para tratar el cáncer.

Posibles efectos adversos experimentados con ETOPOPHOS y denominaciones asociadas son:

Efectos secundarios muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- trastornos de la sangre (por eso le harán análisis de sangre entre los ciclos de tratamiento)
- pérdida de cabello temporal
- náuseas y vómitos
- dolor abdominal
- pérdida de apetito
- alteraciones del color de la piel (pigmentación)
- estreñimiento
- sensación de debilidad (astenia)
- sensación de encontrarse mal en general (malestar general)
- daño en el hígado (hepatotoxicidad)
- elevación de las enzimas hepáticas
- aumento de la bilirrubina

Efectos secundarios frecuentes (que afectan a entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 personas)

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

Efectos secundarios poco frecuentes (que afectan a entre 1 de cada 100 y 1 de cada 1.000 personas)

- cosquilleo u hormigueo en las manos y los pies
- hemorragia

Efectos secundarios raros (que afectan a entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 10.000 personas)

- reflujo ácido
- rubor
- dificultad para tragar
- alteración del gusto de las cosas
- ceguera temporal
- reacciones graves de la piel y/o las membranas mucosas, que pueden incluir ampollas dolorosas y fiebre, desprendimiento extenso de la piel

- reacciones alérgicas graves
 - convulsiones (crisis epiléptica)
 - fiebre
 - somnolencia o cansancio
 - problemas para respirar
- (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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas

Para completar a nivel nacional

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas

- El principio activo es fosfato de etopósido. Cada vial contiene fosfato de etopósido equivalente a 100 mg o 1000 mg de etopósido.
- Los demás componentes son citrato de sodio y dextrano 40.

Para completar a nivel nacional

Aspecto de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas y contenido del envase

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas es un polvo seco blanco o blanquecino. Se suministra en un vial de vidrio con tapón de goma de butilo y sello de aluminio superpuesto.

Para completar a nivel nacional

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2.800
04013 Sermoneta
Latina, Italia
<{Teléfono}>
<{Fax}>
<{e-mail}>

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}> <{mes AAAA}>.

Para completar a nivel nacional

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparación de la solución intravenosa

Deben seguirse los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de los fármacos anticancerosos.

Las soluciones de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas deben prepararse en condiciones asépticas.

El contenido de cada vial debe reconstituirse antes de su uso con 5 ml o 10 ml de:

- agua inyección,
- solución de glucosa al 5 % o
- solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Esto produce una solución madre reconstituida con 20 mg/ml o 10 mg/ml de etopósido.

Tras la reconstitución, la solución puede administrarse sin más diluciones o diluirse una vez más con solución de glucosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % para obtener concentraciones tan bajas como 0,1 mg/ml de etopósido.

Use solo soluciones transparentes. Las soluciones turbias o coloreadas deben desecharse.

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas es para un solo uso. 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.

Preparación de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg polvo para solución para perfusión

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg está previsto para su manipulación por personal farmacéutico en unidades hospitalarias centrales para la preparación de citostáticos. Todos los pasos de la preparación deben llevarse a cabo en condiciones de flujo de aire laminar. Las soluciones deben prepararse en condiciones asépticas. El tapón del vial sólo debe perforarse una vez y para extraer la solución debe usarse un juego de transfusión estéril o cualquier otro dispositivo auxiliar. Si se usan punzones, deben estar equipados con filtros de partículas o deberán tomarse otras medidas (p. ej., filtros internos) para garantizar que solo se administran soluciones in partículas.

El contenido de cada vial para inyección de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas 1000 mg debe diluirse en 100 ml de:

- agua inyección,
- solución de glucosa al 5 % o
- solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Esto produce una solución madre reconstituida con 10 mg/ml de etopósido.

La solución madre resultante podrá administrarse sin más diluciones o diluirse una vez más con solución de glucosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % para obtener una concentración final de 0,1 mg/ml de etopósido.

La solución madre debe extraerse en condiciones asépticas según la prescripción del médico y transferirse a los frascos y/o jeringas de perfusión de cada paciente. En la retirada, debe comprobarse que la medición es exacta. La solución madre debe usarse lo antes posible.

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas no debe mezclarse físicamente con ningún otro fármaco.

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.

Administración y posología

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas se administra mediante perfusión intravenosa lenta. (normalmente durante un periodo de entre 30 y 60 minutos) (ver sección 4.4). ETOPOPHOS y denominaciones asociadas **NO DEBE ADMINISTRARSE MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA.**

La dosis recomendada de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas es de entre 50 y 100 mg/m²/día (etopósido equivalente) 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. La posología debe modificarse para tener en cuenta los efectos mielodepresores de otros fármacos de la combinación o los efectos de la radioterapia o quimioterapia previa que podrían haber comprometido la reserva de la médula ósea.

Precauciones de administración: Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar la solución de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Podrían producirse reacciones cutáneas con la exposición accidental a ETOPOPHOS y denominaciones asociadas. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de ETOPOPHOS y denominaciones asociadas entra en contacto con la piel o las mucosas, lave la piel inmediatamente con agua y jabón y enjuague las mucosas con agua.

Debe prestarse atención para evitar la extravasación.

Ancianos

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

Uso pediátrico

ETOPOPHOS y denominaciones asociadas en pacientes pediátricos se ha usado en el intervalo de entre 75 y 150 mg/m²/día (etopósido equivalente) durante 2-5 días en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Deben consultarse los protocolos y directrices especializados actuales para determinar el tratamiento adecuado.

Insuficiencia renal

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

<u>Aclaramiento de creatinina medido</u>	<u>Dosis de fosfato de etopósido</u>
> 50 ml/min	100 % de la dosis
15-50 ml/min	75 % de la dosis

La administración posterior debe basarse en la tolerancia del paciente y el efecto clínico. En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min y diálisis, debe considerarse seguir reduciendo la dosis.