

## **FICHA TÉCNICA**

VEPESID®

### **Etopósido**

**1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO:** VEPESID®

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**VEPESID® cápsulas:** cada cápsula contiene 50 mg ó 100 mg de etopósido (DCI).

**VEPESID® inyectable:** solución inyectable conteniendo 100 mg de etopósido (DCI) por vial.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA:**

**VEPESID® cápsulas:** cápsulas de gelatina.

**VEPESID® inyectable:** solución inyectable.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

**VEPESID®** está indicado en el tratamiento de las siguientes neoplasias:

**Tumores testiculares:** en primera línea de tratamiento, en regímenes de poliquimioterapia junto con los procedimientos quirúrgicos y/o radioterápicos adecuados.

**Tumores testiculares refractarios:** en terapia de combinación con otros agentes quimioterápicos de uso clínico en pacientes con tumores testiculares refractarios ya tratados con cirugía, quimioterapia y radioterapia adecuadas.

**Carcinoma microcítico de pulmón:** en terapia de combinación con otros agentes quimioterápicos de uso clínico en pacientes con este tipo de tumores. (Datos preliminares han puesto de manifiesto que **VEPESID®** puede ser también eficaz en otros tipos histológicos de carcinoma de pulmón).

**Enfermedad de Hodgkin.**

**Linfomas malignos (no Hodgkinianos).**

**Leucemia aguda monocítica y mielomonocítica.**

#### **4.2 Posología y forma de administración**

**Vía oral:** La dosis habitual de **VEPESID®** cápsulas es de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día, durante los días 11 al 51 del ciclo consecutivos, ó 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante los días 11, 31 y 51 del ciclo cada 3-4 semanas cuando se administra en combinación con otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad.

La dosis de **VEPESID®** cápsulas se calcula en base a la dosis recomendada para la administración intravenosa (IV), considerando que la biodisponibilidad de **VEPESID®**

cápsulas parece depender de la dosis administrada. Una dosis de 100 mg vía oral sería comparable a una dosis de 75 mg vía IV; una dosis de 400 mg vía oral sería comparable a una dosis de 200 mg vía IV. La biodisponibilidad, tras la administración de cualquier dosis por vía oral, varía de paciente a paciente (variabilidad interindividual). Este aspecto debe considerarse al prescribir **VEPESID**<sup>®</sup>. Como consecuencia de esta variabilidad interindividual significativa, es preciso ajustar la dosificación para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

La dosificación debe modificarse teniendo en cuenta el efecto mielosupresor de otros medicamentos administrados en combinación, o los producidos por la radioterapia o quimioterapia previa que pueda comprometer la reserva de la médula ósea (Ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Un esquema alternativo de dosificación para VEPESID<sup>7</sup> cápsulas es 50 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 2 a 3 semanas, con ciclos repetidos tras una semana de descanso o hasta la recuperación de la mielosupresión.

Las dosis diarias superiores a 200 mg se deben administrar divididas (dos veces al día).

Las cápsulas deben tomarse con el estómago vacío.

**Insuficiencia renal:** en pacientes que presenten insuficiencia renal, se debe tener en cuenta la siguiente modificación de la dosis inicial, en función del aclaramiento de creatinina.

Aclaramiento de creatinina Dosis de etopósido

> 50 ml/min 100% de la dosis

15-50 ml/min 75% de la dosis

Las dosis siguientes se deben basar en la tolerancia del paciente y el efecto clínico. No hay datos disponibles en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min por lo que, en esos pacientes, se deben considerar mayores reducciones de dosis.

**Vía intravenosa:** La dosis habitual de **VEPESID**<sup>®</sup> inyectable es de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>/día, durante los días 11 al 51 del ciclo consecutivos, ó 100 mg/m<sup>2</sup> durante los días 11, 31 y 51 del ciclo cada 3-4 semanas cuando se administra en combinación con otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad. La dosificación debe modificarse teniendo en cuenta el efecto mielosupresor de otros medicamentos administrados en combinación, o los producidos por la radioterapia o quimioterapia previa que pueda comprometer la reserva de la médula ósea (Ver 4.4, Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

**Insuficiencia renal:** en pacientes que presenten insuficiencia renal, se debe tener en cuenta la siguiente modificación de la dosis inicial, en función del aclaramiento de creatinina.

Aclaramiento de creatinina Dosis de etopósido

> 50 ml/min 100% de la dosis

15-50 ml/min 75% de la dosis

Las dosis siguientes se deben basar en la tolerancia del paciente y el efecto clínico. No hay datos disponibles en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min por lo

que, en esos pacientes, se deben considerar mayores reducciones de dosis.

Se han descrito casos de hipotensión tras la administración intravenosa (IV) rápida del preparado, por lo que se recomienda administrar **VEPESID**<sup>®</sup>inyectable mediante infusión intravenosa lenta durante un período de 30 a 60 minutos. Dependiendo de la tolerancia del paciente, pueden requerirse tiempos de infusión más prolongados.

**VEPESID**<sup>®</sup>inyectable no debe administrarse por inyección IV rápida.

**Uso pediátrico:** No se ha estudiado de forma sistemática la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

### 4.3 Contraindicaciones

**VEPESID**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a etopósido o a cualquier otro componente del preparado (Ver 6.1 Relación de excipientes).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

**VEPESID**<sup>®</sup> debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Tras la administración de etopósido, se han comunicado casos fatales de mielosupresión. Los pacientes tratados con **VEPESID**<sup>®</sup> deberán ser controlados frecuentemente, durante y después del tratamiento, debido a la posible aparición de mielosupresión. La toxicidad más frecuentemente asociada a la terapia con **VEPESID**<sup>®</sup> es la supresión de la médula ósea que es dosis-limitante. Deberán realizarse las siguientes pruebas al inicio de la terapia y antes de administrar cada dosis de **VEPESID**<sup>®</sup>: recuento de plaquetas, hemoglobina, recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria. Un recuento de plaquetas por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup>; o un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup>; es una indicación para retrasar la terapia hasta que el recuento sanguíneo se haya recuperado suficientemente.

El médico deberá tener en cuenta la posible aparición de reacciones anafilácticas cuya sintomatología incluye escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. El tratamiento es sintomático. La administración de **VEPESID**<sup>®</sup> debe interrumpirse inmediatamente, iniciándose la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos y/o expansores de volumen según criterio médico.

El médico deberá considerar el beneficio del medicamento frente al riesgo de posibles reacciones adversas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si se detectan rápidamente. Si aparecen reacciones graves, debe reducirse la dosis o interrumpirla. La reinstauración del tratamiento con **VEPESID**<sup>®</sup> debe realizarse con precaución.

**VEPESID**<sup>®</sup> inyectable contiene polisorbato 80. Se ha asociado a un producto inyectable de vitamina E que contiene polisorbato 80 con síndrome de riesgo vital consistente en fallo hepático y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis en niños prematuros.

**VEPESID**<sup>®</sup> inyectable contiene alcohol bencílico como agente conservador. Salvo estricto criterio médico no debe usarse en recién nacidos, especialmente en prematuros.

**VEPESID**<sup>®</sup> inyectable contiene etanol, por lo que puede ser causa de riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia y en mujeres embarazadas y niños.

#### 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

#### 4.6 Embarazo y Lactancia

**VEPESID**<sup>®</sup> puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas.

**VEPESID**<sup>®</sup> ha demostrado ser teratogénico en ratón y rata. No se han realizado estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se administra durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe ser advertida de los posibles riesgos para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante la terapia con **VEPESID**<sup>®</sup> y que informen a su médico de inmediato si esto ocurriera.

Se desconoce si **VEPESID**<sup>®</sup> se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y a las posibles reacciones adversas de **VEPESID**<sup>®</sup> en lactantes, deberá tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con **VEPESID**<sup>®</sup>, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

No se ha demostrado que la administración de **VEPESID**<sup>®</sup> interfiera sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

#### 4.8 Reacciones adversas

La incidencia de las reacciones adversas descritas a continuación se derivan de estudios en donde se ha utilizado **VEPESID**<sup>®</sup> como agente único.

**Toxicidad hematológica:** Tras la administración de etopósido se han comunicado casos de mielosupresión con resultado fatal (Ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo). La mielosupresión es la toxicidad dosis-limitante más frecuente, con un nadir de granulocitos entre los días 7 a 14, y un nadir de plaquetas entre los días 9 a 16, tras la administración. La recuperación de la médula ósea se alcanza normalmente el día 20, y se ha descrito toxicidad no acumulativa. En pacientes tratados con **VEPESID**<sup>®</sup> se observó leucopenia y leucopenia grave (<1000 células/mm<sup>3</sup>;) en un 60 -91% y en un 7 -17%, respectivamente, de los pacientes tratados con **VEPESID**<sup>®</sup> como agente único. En este mismo grupo de pacientes se detectó trombocitopenia y trombocitopenia grave (<50000 plaquetas/mm<sup>3</sup>;) en un 28 -41% y en un 4 -20%, respectivamente. Se han descrito casos de leucemia aguda, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con **VEPESID**<sup>®</sup> asociados a otros agentes antineoplásicos (Ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

**Toxicidad gastrointestinal:** Las principales toxicidades gastrointestinales son náuseas y vómitos. Aparece en un 31 - 43% en pacientes tratados con **VEPESID**<sup>®</sup> por vía intravenosa. La náusea y el vómito puede ser controlado con terapia antiemética. En pacientes tratados con **VEPESID**<sup>®</sup> por vía intravenosa se observó anorexia en un 10 - 13%, y estomatitis en un 1 -6% de los pacientes. Puede aparecer mucositis/esofaguitis de moderada a severa. Se observó diarrea en un 1 -13% de estos pacientes.

**Alopecia:** Se ha observado alopecia reversible, a veces progresando a calvicie total, hasta en el 66% de los pacientes.

**Hipotensión:** Se ha descrito hipotensión transitoria en un 1 -2% de los pacientes tras la administración intravenosa rápida, sin asociarse a toxicidad cardíaca o a cambios electrocardiográficos. Se ha descrito hipotensión no tardía. Se recomienda administrar **VEPESID®** inyectable por infusión intravenosa lenta en un período de 30-60 minutos para evitar este suceso.

La hipotensión, normalmente responde a la interrupción de la infusión de etopósido y/o a otras terapias de apoyo apropiadas. Al reiniciar la infusión, el medicamento debe administrarse en infusión más lenta.

**Reacciones alérgicas:** Se han descrito reacciones anafilactoides caracterizadas por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y/o hipotensión en un 0.7 -2% de los pacientes. Estas reacciones ocurrieron durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de **VEPESID®**. El mayor número de reacciones anafilactoides se han descrito en niños que recibieron infusiones a concentraciones mayores de las recomendadas. La influencia de la concentración de infusión (o tasa de infusión) en el desarrollo de las reacciones anafilactoides es incierta.

Normalmente, las reacciones anafilactoides remiten rápidamente tras la interrupción de la infusión de etopósido y la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de plasma.

Se han descrito reacciones agudas fatales asociadas con broncoespasmo. También se ha descrito hipertensión y/o rubor y/o convulsiones. La presión arterial se normaliza unas horas después de la interrupción de la infusión. Con la dosis inicial de **VEPESID®** pueden aparecer reacciones anafilactoides. Después de la interrupción de la infusión se ha descrito apnea con restablecimiento espontáneo de la respiración. Las reacciones anafilactoides se han comunicado muy raramente en pacientes tratados con **VEPESID®** cápsulas.

**Neuropatía:** Se ha descrito neuropatía periférica en un 0.7% de los pacientes.

**Otras toxicidades:** las siguientes reacciones adversas se han descrito raramente: neumonía intersticial/fibrosis pulmonar, convulsiones (normalmente asociadas con reacciones alérgicas), toxicidad del sistema nervioso central (somnia y fatiga), toxicidad hepática, alteraciones del gusto, fiebre, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (se ha comunicado un caso fatal), rash, pigmentación, prurito, urticaria, dolor abdominal, estreñimiento, disfagia, astenia, malestar general, ceguera cortical transitoria, neuritis óptica y un único caso de dermatitis por secuela de radioterapia.

Se ha descrito una ligera irritación e inflamación de los tejidos blandos tras la extravasación; normalmente no se ha observado ulceración.

#### 4.9 Sobredosificación

La administración intravenosa de dosis totales de 2.4 g/m<sup>2</sup> a 3.5 g/m<sup>2</sup> durante más de tres días, produjo mucositis grave y mielotoxicidad.

Se han descrito casos de acidosis metabólica y casos graves de toxicidad hepática en pacientes que recibieron dosis de etopósido mayores a las recomendadas.

No se conoce antídoto para la sobredosificación por **VEPESID®**.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

**VEPESID®** produce la interrupción de la metafase en fibroblastos de pollo. Sin embargo, su actividad principal parece producirse en la fase G<sub>2</sub> del ciclo celular, en células de mamífero. Se han observado dos respuestas dosis-dependiente diferentes. A concentraciones elevadas (10 µg/ml o más) se produce lisis celular al inicio de la mitosis; a concentraciones bajas (0.3-10 µg/ml) se produce la inhibición al inicio de la profase. Esto no interfiere el proceso de ensamblaje microtubular. El efecto macromolecular predominante de etopósido parece estar relacionado con la inducción de la rotura de la doble hélice de DNA mediante una interacción con la DNA-topoisomerasa II o la formación de radicales libres..

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La disponibilidad de etopósido tras la administración intravenosa, se describe como un proceso bifásico con una vida media de distribución de 1.5 horas y una vida media de eliminación terminal en el rango de 4 a 11 horas. Los valores del aclaramiento corporal total se encuentran dentro de un rango de 33 a 48 ml/min ó 16 a 36 ml/min y, al igual que la vida media de eliminación terminal, son independientes de la dosis por encima de 100-600 mg/m<sup>2</sup>. En este mismo rango de dosis, los valores AUC Y C<sub>max</sub> aumentaron proporcionalmente a la dosis. Etopósido no se acumula en plasma tras la administración diaria de 100 mg/m<sup>2</sup> durante 4 a 6 días.

Etopósido penetra difícilmente en LCR. Aunque puede detectarse en LCR y en tumores intracerebrales, las concentraciones son mucho más bajas que en tumores extracerebrales y en plasma. Las concentraciones de etopósido son superiores en pulmones normales que en pulmones metastásicos, y son similares en tumores primarios y en el miometrio sano. *In vitro*, etopósido se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas humanas (97%). En niños existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de albúmina y el aclaramiento renal de etopósido. En un estudio realizado *in vitro* referente a los efectos de otros fármacos sobre la unión de <sup>14</sup>C-etopósido a proteínas plasmáticas, solamente fenilbutazona, salicilato sódico y aspirina son capaces de desplazar la unión de etopósido a las proteínas plasmáticas.

La proporción de etopósido unido está relacionado directamente con la albúmina sérica en pacientes oncológicos y en voluntarios sanos. La fracción de etopósido no ligada está relacionada de forma significativa con la bilirrubina en pacientes oncológicos. Por lo tanto, parece existir una significativa relación inversa entre la concentración de albúmina sérica y la fracción libre de etopósido (Ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Tras la administración intravenosa de <sup>14</sup>C-etopósido ( 100-124 mg/m<sup>2</sup>), la media de recuperación de la radioactividad en orina fue el 56% de la dosis a las 120 horas, el 45% de la misma fue excretada como etopósido la recuperación fecal de la radioactividad fue del 44% de la dosis a las 120 horas.

En niños, el 55% de la dosis de etopósido se excreta en orina de 24 horas. El aclaramiento medio renal de etopósido es de 7 a 10 ml/min/m<sup>2</sup>, o un 35% del aclaramiento corporal total dentro de un rango de dosis de 80 a 600 mg/m<sup>2</sup>.. Etopósido se elimina por vía tanto renal como no renal, p.e. metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento plasmático de etopósido en niños.

La excreción biliar del fármaco inalterado y/o de los metabolitos es una importante vía de eliminación de etopósido ya que la recuperación fecal de la radioactividad es del 44% de la dosis intravenosa.

No hay evidencia de un efecto de primer paso de etopósido. No existe evidencia de cualquier otra diferencia en el metabolismo y excreción de etopósido tras la administración de cápsulas orales comparado con la infusión intravenosa.

El aclaramiento corporal total de etopósido en adultos, está relacionado con el aclaramiento de creatinina, la concentración de albúmina sérica y el aclaramiento no renal. En pacientes oncológicos adultos con alteración de la función hepática, el aclaramiento corporal total de etopósido no está disminuido. Los pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con etopósido han mostrado un descenso del aclaramiento corporal total, un incremento del AUC y un volumen de distribución inferior en el estado estacionario (Ver 4.2 Posología y Forma de administración). El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado con un descenso del aclaramiento corporal total de etopósido. En niños, los niveles elevados de GPT están asociados con la reducción del aclaramiento corporal total del fármaco. La administración previa de cisplatino puede ocasionar un descenso del aclaramiento corporal total en niños.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado tests de carcinogenicidad en animales de laboratorio con **VEPESID**<sup>®</sup>. Debido a su mecanismo de acción, debe considerarse la posibilidad de que sea carcinogénico en humanos.

Raramente se ha descrito leucemia aguda, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con **VEPESID**<sup>®</sup> asociado a otros medicamentos antineoplásicos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Relación de excipientes

**VEPESID**<sup>®</sup> cápsulas: cada cápsula contiene ácido cítrico monohidrato, polietilenglicol 400, glicerina 85%, agua purificada.

**VEPESID**<sup>®</sup> inyectable: cada vial contiene etanol absoluto (1,21 g), ácido cítrico, alcohol bencílico (150 mg), polisorbato 80 y polietilenglicol 300.

### 6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

### 6.3 Período de validez

Las cápsulas de **VEPESID**<sup>®</sup> conservadas en sus envases originales son estables durante un período de 36 meses.

Los viales cerrados de **VEPESID**<sup>®</sup> inyectable son estables durante un período de 48 meses.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

**VEPESID**<sup>®</sup> cápsulas deberá almacenarse a 15-25EC.

**VEPESID**<sup>®</sup> inyectable conservado en su envase original deberá almacenarse a temperatura ambiente (15-25EC). Una vez diluido, a una concentración de 0.2 ó 0.4

mg/ml como se aconseja, es física y químicamente estable durante 96 y 24 horas respectivamente, a temperatura ambiente (25EC) y con luz fluorescente normal conservado en su envase de vidrio y de plástico original.

## 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

**VEPESID® cápsulas 50 mg** blisters de PVC/aclar con 10 cápsulas/blister y 2 blisters (20 cápsulas) por estuche.

**VEPESID® cápsulas 100 mg** blisters de PVC/aclar con 10 cápsulas/blister y 1 blisters (10 cápsulas) por estuche.

**VEPESID® inyectable** viales de vidrio estéril tipo I con 20 ml de capacidad.

## 6.6 Instrucciones de uso/manipulación

### Manipulación

Como sucede con todos los fármacos citostáticos, **VEPESID®** debe manipularse con precaución. Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Se recomienda utilizar guantes de protección. Se tomarán precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas.

En caso de contacto con la piel o mucosas, se lavarán inmediatamente con abundante agua y jabón.

### Preparación para la administración IV

Antes de administrar **VEPESID®** inyectable, se debe diluir con solución de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9% hasta obtener una concentración final de 0,2 a 0,4 mg/ml de etopósido. Las soluciones así preparadas son estables física y químicamente durante 96 y 24 horas respectivamente, cuando se conservan a temperatura ambiente (25EC) y luz normal.

**Si la solución de VEPESID® se diluye a una concentración superior a 0,4 mg/ml puede precipitar.**

NOTA: Se ha observado que los materiales plásticos acrílicos o de ABS (un polímero compuesto de acrilonitrilo, butadieno y estireno) se rompen o agujerean al utilizar **VEPESID®** inyectable sin diluir. Esto no ocurre con **VEPESID®** diluido.

Antes de administrar los medicamentos para uso parenteral deben someterse a la inspección visual de partículas extrañas y coloración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

Se deben seguir los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos.

## 7. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Especialidad farmacéutica de Diagnóstico Hospitalario.

## 8. PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO

**9. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS, S.A.

C/ Almansa, 101

28040-MADRID



Grupo Bristol-Myers Squibb

**10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:**

V02-Julio 1999