

ETOCRIS® 100

ETOPOSIDO 100 mg



INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ETOCRIS Inyectable 100 mg.

Composición por ml:

Etoposido	20 mg
Ácido cítrico	2 mg
Alcohol bencílico	30 mg
Polisorbato 80	80 mg
Polietilenglicol 300	650 mg
Alcohol absoluto c.s.p.	1 ml

Código ATC: L01CB01

Etoposido debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos. Puede ocurrir mielosupresión severa, resultando en infección o hemorragia.

INDICACIONES Y USO

El Etoposido está indicado en el uso de las siguientes neoplasias:

Tumores testiculares refractarios: Etoposido inyectable en terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos reconocidos en pacientes con tumores testiculares refractarios quienes ya han recibido terapia quirúrgica quimioterapéutica y radioterapéutica apropiada.

No hay datos disponibles adecuados del uso de Etoposido cápsulas en el tratamiento de cáncer testicular.

Cáncer pulmonar: Etoposido inyectable y/o cápsulas en terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos reconocidos como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacocinética: La distribución de Etoposido en la administración intravenosa es descrita mejor como un proceso bifásico con una vida media de eliminación terminal de 4 a 11 hs. El valor del clearance corporal total es de 33 a 48 ml/min o 16 a 36 ml/min/m² y como en la eliminación de la vida media terminal es independiente del rango de la dosis sobre 100-600 mg/m². Para este rango las áreas bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (ABC) y el máximo de concentración plasmática C_{max} aumenta linealmente con la dosis. Etoposido no se acumula en el plasma luego de una administración de 100 mg/m² por 4 a 5 días. El volumen medio de distribución a estado gradual cae en el valor de 18 a 29 litros o 7 a 17 l/m². Etoposido ingresa débilmente en el CSF (factor estimulante de colonia). De cualquier manera, es detectable en el CSF y tumores intracerebrales, las concentraciones son menores que en los tumores extracerebrales y el plasma. Las concentraciones de Etoposido son más altas en pulmón normal que en pulmón con metástasis y son similares en tumores primarios y tejidos normales de miometrio. Etoposido in vitro se une fuertemente a proteínas plasmáticas humanas (97%). Se encuentra una relación inversa entre los niveles de albúmina plasmática y el clearance renal de Etoposido en niños.

Después de infusión intravenosa de ³H-etoposido (70-290 mg/m²) el valor de la radioactividad media recuperada en la orina es de 42 a 67% y el valor de la recuperada de la materia fecal es de 16% de la dosis. Menos del 50% de la dosis intravenosa excretada en la orina y la recuperación media es de 8 a 35% durante 24 horas.

En niños el 55% de la dosis de Etoposido es excretada en la orina en 24 horas. El clearance renal medio de Etoposido es 7 a 10 ml/min/m² o alrededor del 35% del total del clearance renal sobre el valor de la dosis de 80 a 60 mg/m². De todas maneras Etoposido es eliminado por ambos procesos, renal, no renal, y excreción biliar. El efecto de la enfermedad renal en el clearance plasmático de etoposido es desconocido. La excreción renal es una ruta menor de eliminación. Es recuperado sólo el 6% o menos de la dosis intravenosa. El mayor metabolito urinario de Etoposido en adultos y

niños es el hidroxiacido [4'-ácido dimetilepidoftoílico-9-(4, 6-O-R)-etilidenob-D-glucopiranosido]], formado por la apertura de la lactona cíclica.

Infusión intravenosa o administración oral, los valores ABC y el C_{max} exhiben una marcada intra e inter variabilidad sujeta. Esto sucede en la variabilidad de los estimados de biodisponibilidad absoluta oral.

Los valores C_{max} y el ABC para la administración oral de Etoposido consistentes en la caída al mismo valor del C_{max} y el ABC para una dosis intravenosa de uno y medio de dosis oral. El valor medio general de biodisponibilidad de las cápsulas es aproximadamente 50% (valor 25-75%). La biodisponibilidad de las cápsulas de Etoposido es lineal a la dosis de por lo menos 250 mg/m².

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

NOTA: SEGUN CIERTOS INFORMES, LOS DISPOSITIVOS PLÁSTICOS HECHOS CON ACRILICO O "ABS" (ES DECIR UN POLÍMERO COMPUESTO DE ACRILONITRILLO, BUTADIENO Y ESTIRENO) SUELEN QUEBRARSE O PRESENTAR FILTRACIONES CUANDO SE INTRODUCE ETOPOSIDO NO DILUIDO (INYECTABLE).

ETOPOSIDO Inyectable: La dosis habitual de Etoposido inyectable, en combinación con otros agentes quimioterápicos, destinada al tratamiento de cáncer testicular varía entre los 50 y 100 mg/m²/día, durante los días "1" a "5" del tratamiento, siendo de 100 mg/m²/día los días 1, 3 y 5. En el tratamiento del cáncer de pulmón a células pequeñas, la dosis de Etoposido inyectable, en combinación con otros agentes quimioterápicos autorizados, varía entre los 35 mg/m²/día, durante el término de 4 días y los 50 mg/m²/día durante el transcurso de 5 días. Los tratamientos de quimioterapia se reiteran a intervalos de 3 a 4 semanas luego de haberse alcanzado la recuperación adecuada del estado de toxicidad.

ETOPOSIDO en Cápsulas: La dosis habitual de Etoposido en cápsulas destinada al tratamiento del cáncer de las células pulmonares pequeñas duplica la dosis aplicada por vía intravenosa, redondeándose a los 50 mg. La dosis por cualquiera de las vías de administración debería ser modificada a fin de tener en cuenta el efecto mielosupresor ejercido por otras drogas en la combinación o los efectos producidos por los rayos X de las radiografías o por la quimioterapia que pudieran haber comprometido la reserva de células pertenecientes a la médula ósea.

Precauciones en materia de administración: Tal como ocurre con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse mucho cuidado al manipularse y prepararse la solución de Etoposido. Pueden producirse reacciones cutáneas vinculadas con una exposición accidental a la solución de Etoposido. Se recomienda el uso de guantes protectores. Si la solución entra en contacto con la piel o la mucosa, lave la zona inmediatamente con abundante agua y jabón.

Preparación de la administración intravenosa: Debe diluirse, antes de su uso, ya sea con Solución Inyectable de Dextrosa al 5%, según las normas de la USP, o con una Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9%, según las normas de la USP, a fin de lograr una concentración final de 0,2 a 0,4 mg/ml. Si se optare por preparar soluciones por encima de los 0,4 mg/ml puede producirse una precipitación. Si bien se han reportado casos de hipotensión con posterioridad a una rápida administración intravenosa, no obstante, es recomendable que se administre la solución de Etoposido inyectable durante un lapso de 30 a 60 minutos de duración. Puede recurrirse a una duración más prolongada si el volumen de la cantidad de líquido a inyectar implica preocupación.

Este medicamento inyectable no debe administrarse a través de una rápida inyección intravenosa: Todas las drogas de aplicación

parenteral deben ser examinadas con suma atención para comprobar la presencia de partículas extrañas o cambio de color antes de proceder a su administración, en caso de que el envase y la solución interior así lo permitieren.

Estabilidad: Los frascos cerrados del inyectable permanecen estables durante un período de 24 meses, una vez almacenados a temperatura ambiente (25°C). Los frascos conteniendo la solución ya diluida, con una concentración recomendada de 0,2 a 0,4 mg/ml permanecen estables durante 96 y 24 horas, respectivamente, a una temperatura ambiente (25°C) bajo condiciones luminosas normales, tanto en envases de vidrio como plástico.

Las cápsulas deben ser almacenadas en condiciones de refrigeración (entre 2°C y 8°C) (36° - 46°F). Las cápsulas permanecen estables durante 24 meses bajo estas condiciones de refrigeración. Debe tenerse en cuenta todos aquellos procedimientos destinados al correcto manejo y eliminación de los productos anticancerígenos.

CONTRAINDICACIONES

ETOCRIS está contraindicado en los pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad previa a Etoposido o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Los pacientes tratados con este medicamento deben ser frecuentemente observados por mielosupresión durante y después de la terapia.

PRECAUCIONES

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

Ensayos de Laboratorio: Debe llevarse a cabo un recuento periódico y continuo del nivel sanguíneo durante el transcurso del tratamiento con este medicamento. Estos ensayos deben realizarse con anterioridad al inicio de la terapia a intervalos adecuados, durante y con posterioridad a la misma. Antes de administrarse cada dosis debe efectuarse, al menos, una determinación.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Trastornos de Fertilidad: Los tests de carcinogenicidad con Etoposido no se realizaron sobre los animales de laboratorio. Etoposido debería ser considerado como un potente carcinógeno en humanos. Muy raramente se ha reportado la ocurrencia de leucemia aguda, con o sin fase preleucémica, en humanos tratados con Etoposido junto con otros agentes antineoplásicos. Se procedió a establecer el potencial mutagénico y genotóxico de Etoposido en células mamarias. Etoposido provocó aberraciones en el número y estructura de los cromosomas en las células murinas embrionarias y en las células hematopoyéticas humanas, mutaciones de los genes en las células ováricas del hamster chino y daños en el ADN por ruptura del cordón y en los enlaces de cruzamiento entre el ADN y las proteínas en las células de los ratones afectados por la leucemia. Se demostró un aumento de la incidencia de una muerte intrauterina y malformaciones

fetales y, de manera significativa, un aumento del peso corporal promedio del feto. La ganancia del peso maternal no se vio afectada.

Embarazo Categoría "D". Madres en Etapa de Lactancia: Se desconoce si esta droga es excretada en la leche materna. Debido a que son muchas las drogas excretadas en la leche materna y debido al potencial de que los lactantes puedan experimentar reacciones adversas serias luego de haber recibido Etopósido, la paciente debe optar por discontinuar la lactancia o discontinuar la toma de la droga, teniéndose en cuenta la importancia de la droga para la madre del lactante.

Uso Pediátrico: No se ha establecido el grado de seguridad y efectividad de Etopósido en niños. Para su uso inyectable se debe recordar que este medicamento contiene Polisorbato 80. Se han detectado en bebés prematuros casos de un síndrome que pone en riesgo la vida del paciente y que resulta en trastornos renales y hepáticos, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis, asociados con un producto de la vitamina "E" inyectable conteniendo polisorbato "80". Asimismo, se han reportado casos de reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos referidos a las reacciones adversas se basan tanto en la administración por vía oral como intravenosa de Etopósido como único agente, utilizándose diferentes cronogramas de dosificación para el tratamiento de una amplia variedad de malignidades.

Toxicidad Hematológica: Se comprobó que la mielosupresión guardaba estrecha relación con la dosis de la droga y con las correspondientes limitaciones.

La recuperación de la médula ósea ha resultado por lo general ser completa al 20° día de administrada la droga, no habiéndose observado ninguna toxicidad acumulativa. Se reportaron fiebre e infección en aquellos pacientes con neutropenia.

Muy rara vez se ha reportado la ocurrencia de leucemia aguda, con o sin fase preleucémica, en humanos tratados con Etopósido junto con otros agentes antineoplásicos.

Toxicidad Gastrointestinal: Las principales toxicidades gastrointestinales residen en los casos de náusea y vómitos. El grado de severidad de estas reacciones es generalmente leve a moderado. Así, se requirió la dis-

continuación del tratamiento en alrededor del 1% de los pacientes. En líneas generales, la náusea y los vómitos pueden controlarse a través de una terapia antiemética estandarizada. Las toxicidades gastrointestinales se producen más frecuentemente luego de la administración oral que luego de la administración intravenosa.

Hipotensión: Se han reportado casos de hipotensión transitoria luego de producida una rápida administración intravenosa. Esta reacción no se encuentra asociada con alguna toxicidad cardíaca o con los cambios electrocardiográficos. No se observó ninguna hipotensión demorada. Para impedir esta ocurrencia no demasiado habitual, se recomienda administrar este medicamento través de una lenta infusión intravenosa durante un período de 30 a 60 minutos de duración. De producirse la hipotensión, habrá que interrumpir la infusión del medicamento y proceder a administrar líquidos o a recurrir a alguna otra terapia de apoyo adecuada. Reinicie la infusión pero de un modo aún más pausado.

Reacciones Alérgicas: Se reportaron reacciones del tipo anafiláctica, caracterizadas por la presencia de escalofrío, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y/o hipotensión. Estas reacciones por lo general han ofrecido una pronta respuesta satisfactoria cuando se ha optado por interrumpir la infusión del medicamento y se ha decidido administrar agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos u otros compuestos que aumentan el volumen de respiración, según lo que el profesional médico considerase más adecuado. No obstante, las reacciones de esta naturaleza pueden ser fatales. Se han reportado además casos de hipertensión y ruborización. A menudo la presión sanguínea se estabiliza en un par de horas luego de haberse interrumpido la infusión del medicamento. Estas reacciones de tipo anafilácticas han tenido lugar durante la infusión inicial de Etopósido. En plena relación con las reacciones descriptas anteriormente, algunas veces se observaron casos de hinchazón facial y de lengua, tos, diaforesis, cianosis, rigidez en la garganta, laringoespasmo, lumbalgia y/o pérdida del estado de consciencia. Asimismo, en muy pocas oportunidades, se reportó apnea asociada aparentemente con un estado de hipersensibilidad. Con muy escasa frecuencia se evidenciaron erupciones, urticaria y/o prurito tras la administración de las dosis reco-

mendadas. Se reportó un caso de erupción maculopapular eritematosa prurítica generalizada, coherente con la perivasculitis observada en el paciente.

Alopecia: Se observó alopecia reversible que, en ocasiones, condujo a una calvicie total.

Otras Toxicidades: En muy pocos casos, se registraron las siguientes reacciones adversas, a saber: Postgustación, fiebre, pigmentación, dolor abdominal, constipación, disfagia, ceguera cortical transitoria y neuritis óptica. Por otra parte, se registró el único caso de dermatitis por efectos de la radiación. En el caso de la administración de dosis de Etopósido mucho más elevadas que las recomendables, se reportaron casos de toxicidad hepática. Asimismo, se reportó acidosis metabólica en aquellos pacientes que recibieron dosis sumamente altas.

SOBREDOSIS

No se ha comprobado la existencia de ningún antídoto para el tratamiento de los casos de sobredosis de Etopósido. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, menor a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

ETOCRIS Inyectable de 100 mg en envase por 1 ampolla.

"...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual, no se lo recomienda a otras personas..."

"...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de la Última Revisión: Octubre de 2008.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.849.



Absolutamente Confiable

Laboratorio **LKM S.A.**
Artilleros 2438 (C1428AUN),
C.A.B.A.

www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Llenado en: Villegas 1320/1510, San Justo,
Pcia. de Bs. As.

MEDICAMENTO: Mántengase fuera del alcance de los niños.