

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VEPESID 50 mg cápsulas blandas

VEPESID 100 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de etopósido.

Cada cápsula contiene 100 mg de etopósido.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula blanda de 50 mg contiene:

- 0,93 mg de etil parahidroxibenzoato sódico (E-215) y
- 0,47 mg de propil parahidroxibenzoato sódico (E-217)

Cada cápsula blanda de 100 mg contiene:

- 1,22 mg de etil parahidroxibenzoato sódico (E-215) y
- 0,61 mg de propil parahidroxibenzoato sódico (E-217)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsulas de color rosa opaco, de gelatina blanda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer testicular recurrente o refractario

Vepesid está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer testicular recidivante o refractario en adultos.

Cáncer de pulmón microcítico

Vepesid está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico en adultos.

Linfoma de Hodgkin

Vepesid está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento de segunda línea del linfoma hodgkiniano recidivante o refractario en adultos.

Linfoma no hodgkiniano

Vepesid está indicado para el tratamiento en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano recidivante o refractario en adultos.

Leucemia mieloide aguda

Vepesid está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recidivante o refractaria en adultos.

Cáncer ovárico

Vepesid está indicado en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer ovárico no epitelial en adultos.

Vepesid está indicado para el tratamiento del cáncer ovárico epitelial resistente/refractario al platino en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Vepesid cápsulas 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).

Posología

La dosis de Vepesid cápsulas se basa en la dosis intravenosa recomendada y tiene en cuenta la biodisponibilidad dependiente de la dosis de Vepesid cápsulas. Una dosis oral de 100 mg sería comparable a una dosis intravenosa de 75 mg; una dosis oral de 400 mg sería comparable a una dosis intravenosa de 200 mg. La variabilidad intrapaciente de la exposición (es decir, entre ciclos) es mayor con la administración oral que tras la administración intravenosa (ver sección 4.4 y 5.2).

Monoterapia

La dosis habitual de Vepesid administrada por vía oral es de entre 100 y 200 mg/m²/día los días 1-5 o 200 mg/m²/día los días 1, 3 y 5 cada 3-4 semanas. Las dosis diarias superiores a 200 mg deben dividirse y administrarse dos veces al día.

Tratamiento de combinación

La dosis habitual de Vepesid administrada por vía oral es de entre 100 y 200 mg/m²/día los días 1-5 o 200 mg/m² los días 1, 3 y 5 cada 3-4 semanas en combinación con otros fármacos aprobados para la enfermedad tratada.

La posología deberá 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 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 deberán 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 %.

Pauta posológica alternativa

Una pauta posológica alternativa de Vepesid cápsulas es de 50 mg/m²/día durante 2-3 semanas, con ciclos repetidos tras un periodo de descanso de una semana o al recuperarse de la mielodepresión.

Neutrocitopenia y trombocitopenia

Los pacientes no deben iniciar un nuevo ciclo de tratamiento con Vepesid si el recuento de neutrófilos es inferior a 1500 células/mm³ o el recuento de plaquetas es inferior a 100.000 células/mm³, a menos que tenga su origen en el cáncer.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vepesid 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 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. 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

Las cápsulas deben tomarse con el estómago vacío.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, etil parahidroxibenzoato sódico (E-215), propil parahidroxibenzoato sódico (E-217) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

El uso concomitante de la 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

Vepesid 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 Vepesid para quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y utilidad del 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 Vepesid 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.

Variabilidad intrapaciente

Los datos disponibles de la eficacia del etopósido en las diferentes indicaciones se basan en general en estudios en los que el etopósido se usó por vía intravenosa. La variabilidad intrapaciente de la exposición (es decir, entre ciclos) es mayor con la administración oral que tras la administración intravenosa. El coeficiente de variación se sitúa en torno al 30 % tras la administración oral, en comparación con el 10 % posterior a la administración intravenosa (la variabilidad interpaciente es parecida tras la administración intravenosa u oral, es decir, del 30 al 40 %). La mayor variabilidad intrapaciente en la exposición podría provocar una mayor variabilidad en la relación dosis-respuesta, lo que daría lugar a una mayor variabilidad en la sensibilidad de los pacientes para experimentar toxicidad relacionada con el tratamiento de un ciclo a otro y podría afectar a la eficacia global del tratamiento en algunos pacientes. Por este motivo, es fundamental sopesar atentamente las ventajas de la administración por vía oral frente a los inconvenientes de una mayor variabilidad intrapaciente en la exposición tras la administración oral. En caso de intención curativa, debe usarse la formulación intravenosa (ver sección 5.2).

Mielodepresión

La depresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con Vepesid. Se ha notificado mielodepresión mortal posterior a la administración de etopósido. Los pacientes tratados con Vepesid 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 Vepesid: 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. Vepesid debe administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1500 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 Vepesid.

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 epipofilotoxinas. Esta anomalía también se ha observado en pacientes que experimentaron leucemia secundaria tras recibir tratamiento con regímenes de quimioterapia que contenían epidofilotoxinas 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 de 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 Vepesid, que se manifiesta con escalofríos, pirexia, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión y que puede ser mortal. El tratamiento es sintomático. Vepesid debe interrumpirse de manera inmediata, seguido con la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores del volumen a criterio del médico.

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 ($\text{CrCl} = 15-50 \text{ ml/min}$) o grave ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) que reciben hemodiálisis, el etopósido debe 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).

Excipientes

Vepesid contiene etil parahidroxibenzoato sódico y propil parahidroxibenzoato sódico.

Vepesid puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) por que contiene etil parahidroxibenzoato sódico (E 215) y propil parahidroxibenzoato sódico (E 217).

Vepesid contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula blanda; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

No se ha estudiado de manera sistemática la seguridad y eficacia de Vepesid en pacientes pediátricos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética del etopósido

La ciclosporina en dosis altas, que da lugar a concentraciones plasmáticas superiores a 2000 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 antiepilepticos inductores de enzimas podrían estar asociados a un mayor aclaramiento y una menor eficacia de Vepesid.

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 etopósido en la farmacocinética de otros fármacos

La coadministración de antiepilepticos y Vepesid 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 immunodeprimidos (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 antraciclinas 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 Vepesid 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 Vepesid. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir Vepesid 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 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 Vepesid. En los estudios clínicos en los que se administró Vepesid en monoterapia por vía oral o mediante inyección, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier intensidad fueron leucocitopenia (60-91 %), trombocitopenia (22-41 %), náuseas y/o vómitos (31-43 %) y alopecia (8-66 %).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se notificaron en los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de Vepesid. 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>	frecuencia no conocida	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>	raras	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	neuropatía periférica

	frecuentes	
	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
	frecuencia no conocida	hemorragia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	raras	neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar
<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	hepatotoxicidad
	frecuencia no conocida	alanina aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina elevada
<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
	raras	pirexia

*Se ha notificado mielodepresión con resultado mortal

**Las convulsiones están asociadas ocasionalmente a reacciones alérgicas.

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 Vepesid en monoterapia.

Toxicidad hematológica

Se ha notificado mielodepresión (ver sección 4.4) con resultado mortal posterior a la administración 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 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 60-91 % y el 3-17 % respectivamente de quienes recibieron etopósido. La trombocitopenia y la trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) se observaron en el 22-41 % y el 1-20 % respectivamente de quienes recibieron etopósido. Las comunicaciones de fiebre e infección también fueron muy frecuentes en los pacientes con neutrocitopenia tratados con etopósido.

Toxicidad gastrointestinal

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

Alopecia

La alopecia reversible, que en ocasiones progresiona hasta alopecia total, se observó en hasta el 66 % de los pacientes tratados con etopósido.

Hipertensión

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

Hipersensibilidad

Con la dosis inicial de etopósido pueden producirse reacciones anafilácticas, que se manifiestan con escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo e hipotensión y pueden ser mortales. Se han notificado reacciones mortales agudas asociadas a broncoespasmo con etopósido. También puede darse síncope, edema facial, hinchazón del rostro, edema lingual e hinchazón de la lengua con etopósido.

Complicaciones metabólicas

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

Vepesid contiene etil parahidroxibenzoato sódico y propil parahidroxibenzoato sódico

Vepesid puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) por que contiene etil parahidroxibenzoato sódico (E-215) y propil parahidroxibenzoato sódico (E-217).

Población pediátrica

No se ha estudiado de manera sistemática la seguridad y eficacia de Vepesid en pacientes pediátricos.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobre dosis

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 debe monitorizarse 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: L01CB 01.

Mecanismo de acción

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 m μ /ml o más), se produce la lisis de las células que entran en mitosis; a concentraciones bajas, (de 0,3 a 10 m μ /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 $C_{\text{máx}}$ y la AUC muestran una notable variabilidad intrapaciente e interpaciente. La biodisponibilidad oral es variable, pero tiene una media del 76 % a la dosis oral de 100 mg y del 48 % a la dosis oral de 400 mg.

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario se sitúa en el intervalo de entre 18 y 29 litros o $7-17 \text{ l}/\text{m}^2$. 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.

Metabolismo o Biotransformación

El metabolito hidroxiácido [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. No hay pruebas de un efecto de primer paso hepático del etopósido. No hay correlación entre la biodisponibilidad oral absoluta de las cápsulas de etopósido y el aclaramiento no renal. No hay pruebas de ninguna otra diferencia en el metabolismo y la excreción del etopósido tras la administración de cápsulas orales o perfusión intravenosa.

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 $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ 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 ^{14}C 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/m^2 . 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 ($C_{\text{máx}}$) aumentan de manera lineal con la dosis.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 etopósido debe considerarse como un posible carcinógeno en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Ácido cítrico anhídrico (E330)
Macrogol 400 (E1521)
Glicerol (85 por ciento) (E422)
Agua purificada

Cuerpo de la cápsula

Glicerol (85 por ciento) (E422)
Gelatina (E441)
Etil parahidroxibenzoato sódico (E-215)
Propil parahidroxibenzoato sódico (E-217)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25°C.

Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

50 mg

Vepesid 50 mg cápsulas blandas se presenta en blísteres de PVC/aclar en envases de 20 cápsulas.

100mg

Vepesid 100 mg cápsulas blandas se presenta en blísteres de PVC/aclar en envases de 10 cápsulas.

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. Esto incluye el uso de equipo adecuado, como guantes y lavarse las manos con agua y jabón después de manipular estos productos. Si el etopósido entra en contacto con la piel, la mucosa o los ojos, lave la piel inmediatamente con agua y jabón y enjuague la mucosa o los ojos con agua.

No abra ningún blister que presente indicios de fuga del contenido de las cápsulas.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vepesid 50 mg cápsulas blandas: 56.488

Vepesid 100 mg cápsulas blandas: 56.108

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

Vepesid 50 mg cápsulas blandas: 16 de abril de 1986/ 30 de enero de 2002/ 30 de enero 2007/ 31 de octubre de 2011

Vepesid 100 mg cápsulas blandas: 20 de julio de 1984/ 29 de abril de 2003/ 30 de enero de 2007/ 31 de octubre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>