

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ETOPÓSIDO (ETOPÓSIDO)
Forma farmacéutica:	Inyección para infusión IV
Fortaleza:	22,84 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, PLANTA BADDI 1, SOLAN, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-10-094-L01
Fecha de Inscripción:	28 de mayo de 2010
Composición:	
Cada mL contiene:	
Etopósido	22,84 mg*
*Se adiciona un 2 % de exceso	
Alcohol bencílico	30,0 mg
Alcohol deshidratado	0,33 mL)
Polietilenglicol 300	
Polisorbato 80	
Ácido cítrico monohidratado	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Etopósido inyectable está indicado en el manejo de los siguientes neoplasmas:

Tumores testiculares refractarios: Etopósido en la terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados en pacientes con tumores testiculares refractarios quienes ya recibieron terapia quirúrgica, quimioterapéutica y radioterapéutica adecuada.

Cáncer de pulmón de células pequeñas: Etopósido en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al etopósido o a cualquier componente de las fórmulas.

No utilizar en niños menores de tres años.

Trastorno hepático grave.

En pacientes inmunodeprimidos está contraindicado el uso concomitante con la vacuna de la fiebre Amarilla u otras vacunas vivas.

Lactancia

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Este medicamento contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

Se debe observar con frecuencia a los pacientes que se están tratando con etopósido para la mielosupresión durante y después de la terapia. Se ha reportado la mielosupresión que provoca la muerte después de la administración de etopósido. La supresión de la médula ósea limitante de la dosis es la toxicidad más significativa asociada con la terapia con etopósido. Por lo tanto, se deben obtener los siguientes estudios al inicio de la terapia y antes de cada ciclo subsecuente de etopósido: conteo de plaquetas, hemoglobina, conteo de glóbulos blancos y diferencial. La ocurrencia de un conteo de plaquetas inferior a 50,000/mm³ o un conteo absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm³ es una indicación de suspensión de terapia adicional hasta que se recupere suficientemente los conteos sanguíneos. No se ha evaluado adecuadamente la toxicidad de etopósido infundido rápidamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se ha definido el perfil de toxicidad de etopósido cuando se infunde en las dosis > 175 mg/m².

El médico debe tener en cuenta la posible aparición de reacciones anafilácticas cuya sintomatología incluye escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Se reportaron índices más altos de reacciones tipo anafiláctico en niños que recibieron infusiones de etopósido en concentraciones mayores que las recomendadas. El papel que juega la concentración de infusión (o el índice de infusión) en el desarrollo de reacciones anafilácticas es incierto. El tratamiento es sintomático. La administración debe interrumpirse inmediatamente, iniciándose la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen según el criterio del médico. Pueden ocurrir reacciones en el sitio de inyección durante la administración de etopósido. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda a monitorear de cerca el sitio de infusión para posible infiltración durante la administración del fármaco. Se desconocen tratamientos específicos para las reacciones de extravasación.

El etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El etopósido es teratogénico en ratas y ratones en los niveles de dosis equivalentes a aquellos clínicamente empleados por lo que se supone que también es teratogénico en humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con este fármaco, la paciente debe advertirse del daño potencial al feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil a no embarazarse.

El etopósido se debe considerar un carcinógeno potencial en humanos. Se ha reportado la ocurrencia de leucemia aguda con o sin una fase preleucémica en pocas ocasiones en pacientes tratados con etopósido solo o en asociación con otros agentes neoplásicos. El riesgo del desarrollo de un síndrome preleucémico o leucémico no está claro. No se han realizado pruebas de carcinogenicidad con etopósido en animales de laboratorio.

General

En todas las ocasiones en donde se considera el uso de etopósido para la quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y la utilidad del fármaco frente al riesgo de reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan con tiempo. Si se presentan reacciones graves, se debe reducir la dosis del fármaco o se debe interrumpir y debe tomarse medidas correctivas apropiadas de acuerdo con el criterio clínico del médico. Se debe realizar con precaución la restitución de la terapia con etopósido y con consideración apropiada de la necesidad adicional del fármaco y la atención en cuanto a

una posible recurrencia de toxicidad. Los pacientes con la albúmina sérica baja pueden estar en un riesgo incrementado de toxicidades asociadas con etopósido.

Pruebas de laboratorio

Se deben realizar periódicamente los conteos sanguíneos completos durante el ciclo del tratamiento con etopósido. Pueden realizarse antes de cada ciclo de terapia y en intervalos adecuados durante y después de terapia.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar la siguiente modificación de dosis inicial con base en la eliminación de creatinina medida:

Eliminación de creatinina medida	> 50 ml/min	15 – 50 ml/min
Etopósido	100% de la dosis	75% de la dosis

La dosificación subsecuente de etopósido se debe basar en la tolerancia del paciente y en el efecto clínico. Se debe aplicar ajustes de dosis equivalentes de etopósido.

Los datos no están disponibles en pacientes con eliminaciones de creatinina < 15 ml/min y se debe considerar la reducción de la dosis adicional en estos pacientes.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El etopósido no fue mutagénico en la valoración de mutagenicidad microbiana in vitro de Ames y en la valoración de mutación inversa de E. coli WP2 uvrA. Ya que el etopósido se convierte rápida y completamente en etopósido in vivo y se ha mostrado ser mutagénico en la valoración de Ames, se considera como un mutágeno potencial in vivo. En ratas, una dosis oral de etopósido en 86.0 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana en mg/m²) o superior administrada durante 5 días consecutivos causó la atrofia testicular irreversible. La atrofia testicular irreversible también se presentó en ratas tratadas con etopósido administrado intravenosamente durante 30 días en 5.11 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la dosis humana en mg/m²).

Embarazo

Embarazo categoría D

El etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha mostrado que el etopósido es teratogénico en ratones y ratas y, por lo tanto, es probable que etopósido es también teratogénico. En ratas, una dosis intravenosa de etopósido de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente 1/20 de la dosis humana en mg/m²) durante organogénesis causó la toxicidad maternal, embriotoxicidad y teratogenicidad (anormalidades esqueléticas, exencefalia, encefalocele y anoftalmia); las dosis más altas de 1.2 y 3.6 mg/kg/día (aproximadamente 1/7 y 1/2 de la dosis humana en mg/m²) causó el 90% y 100% de las resorpciones embrionarias. En ratones. Una dosis única de 1.0 mg/kg (1/16 de la dosis humana en mg/m²) de etopósido administrado intraperitonealmente en los días 6, 7 o 8 de gestación causó embriotoxicidad, anormalidades craneales y malformaciones esqueléticas principales. Una dosis intraperitoneal de 1.5 mg/kg (aproximadamente 1/10 de la dosis humana en mg/m²) en el día 7 de gestación causó un incremento de incidencia de muerte intrauterina y malformaciones fetales y una disminución significativa del peso corporal promedio del feto.

Mujeres en lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Ya que varios fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves por

etopósido en lactantes, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. Se reportaron reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos que recibieron etopósido.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de etopósido para el tratamiento de tumores testiculares refractarios no incluyeron suficientes números de pacientes de 65 años de edad o mayor para determinar si ellos respondían diferente que los pacientes más jóvenes. De más de 600 pacientes en cuatro estudios clínicos en las base de datos NDA que recibieron etopósido en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas, aproximadamente una tercera parte fue mayor que 65 años de edad. Cuando se determinó que la edad avanzada era un factor pronóstico de respuesta o supervivencia en estos estudios, se realizaron las comparaciones entre los grupos de tratamiento para los subgrupos mayores.

En un estudio (etopósido en combinación con ciclofosfamida y vincristina comparado con ciclofosfamida y vincristina o ciclofosfamida, vincristina y doxorrubicina) en el cual la edad fue un factor pronóstico significativo para la supervivencia, se observó un beneficio de supervivencia para los pacientes de edad avanzada del régimen de etopósido comparado con los regímenes de control. No se observaron diferencias en la mielosupresión entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes en estos estudios excepto una frecuencia incrementada de leucopenia grado III o IV de la OMS entre los pacientes de edad avanzada en un estudio de etopósido en combinación con cisplatino. En este estudio, los pacientes de edad avanzada también tuvieron más anorexia, mucositis, deshidratación, somnolencia y niveles BUN elevados que los pacientes más jóvenes.

En cinco estudios de etopósido como agente único en pacientes con varios tipos de tumores, el 34% de pacientes tenían 65 años o más de edad. La leucopenia grado III o IV de la OMS, granulocitopenia y astenia fueron más frecuentes entre los pacientes de edad avanzada.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a algunos de los efectos adversos conocidos de etopósido, incluyendo mielosupresión, efectos gastrointestinales, complicaciones infecciosas y alopecia.

Aunque se observaron algunas diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes de edad avanzada y más jóvenes, estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Se conoce que el etopósido y sus metabolitos se excretan sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones adversas al etopósido puede ser mayor en los pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más probables de tener la función renal disminuida, se debe tomar precaución en la selección de dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

Efectos indeseables:

El etopósido se ha encontrado ser bien tolerado como un agente único en los estudios clínicos que involucran 206 pacientes con una gran variedad de malignidades y en combinación con cisplatino en 60 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Los efectos adversos más frecuentes y clínicamente significativos fueron leucopenia y neutropenia.

Las incidencias de los efectos adversos en la siguiente tabla se derivan de los estudios en los cuales se administró etopósido como un agente único. Un total de 98 pacientes

recibieron la dosis total en o arriba de 450 mg/m² en un programa de 5 días consecutivos o de días 1, 3 y 5 durante el primer ciclo de terapia.

Tabla 3. Resumen de eventos adversos reportados con etopósido como agente único después del ciclo 1 con la dosis total de cinco días de ≥ 450 mg/m ²		
		Porcentaje de pacientes
Toxicidad hematológica		
Leucopenia	<4000/mm ³	91
	<1000/mm ³	17
Neutropenia	<2000/mm ³	88
	<500/mm ³	37
Trombocitopenia	<100,000/mm ³	23
	<50,000/mm ³	9
Anemia	<11 g/dL	72
	<8 g/dL	19
Toxicidad gastrointestinal		
Náusea o vómito		37
Anorexia		16
Mucositis		11
Constipación		8
Dolor abdominal		7
Diarrea		6
Alteración del gusto		6
Astenia / malestar		
Alopecia		33
Escalofríos o fiebre		24
Mareo		5
Extravasación / Flebitis		5

Toxicidad hematológica

La mielosupresión después de la administración de etopósido se relaciona con la dosis y limitante de la dosis con los conteos más bajos de leucocitos que ocurren del día 15 al día 22 después de iniciar la terapia con el fármaco, los conteos más bajos de granulocitos que ocurren el día 12 a 19 después de iniciar la terapia con el fármaco y los conteos más bajos de plaquetas que ocurren del día 10 al 15. La recuperación de la médula ósea ocurre normalmente en el día 21 pero se puede atrasar y ninguna toxicidad acumulativa se ha reportado. También se han reportado fiebre e infección en pacientes con neutropenia. Se ha reportado muerte asociada con la mielosupresión después de la administración de etopósido.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y los vómitos son las principales toxicidades gastrointestinales. Normalmente la gravedad de las náuseas y los vómitos es leve a moderado con la interrupción del tratamiento en 1% de los pacientes. Por lo general, las náuseas y los vómitos se pueden controlar mediante la terapia antiemética estándar.

Cambios en la presión arterial

En los estudios clínicos, 151 pacientes se trataron con etopósido con tiempos de infusión que varían de 30 minutos a 3.5 horas. Sesenta y tres pacientes recibieron etopósido como una infusión en bolo de 5 minutos. Cuatro pacientes tuvieron uno o más episodios de hipertensión y ocho pacientes tuvieron uno o más episodios de hipotensión que podrían o no estar relacionados con el fármaco. Se reportó un episodio de hipotensión entre aquellos pacientes que recibieron una infusión en bolo de 5 minutos. Se debe iniciar una terapia de apoyo adecuada si se presenta hipotensión o hipertensión con etopósido clínicamente significativa.

Reacciones alérgicas

Las reacciones tipo anafiláctico caracterizadas por escalofríos, rigidez, taquicardia, broncoespasmo, disnea, sudoración, fiebre, prurito, hipertensión o hipotensión, pérdida de conocimiento, náuseas y vómitos se reportaron en un 3% (7/245) de todos los pacientes tratados con etopósido. Se reportó el enrojecimiento facial en el 2% y las erupciones cutáneas en el 3% de los pacientes que recibieron etopósido. Generalmente, estas reacciones respondieron con prontitud a la suspensión de la infusión y la administración de agentes vasopresores, corticoides, antihistamínicos o expansores de volumen, según sea adecuado; sin embargo, las reacciones pueden ser fatales. También se reportaron la hipertensión o enrojecimiento. La presión arterial se normaliza habitualmente dentro de unas pocas horas después de la suspensión de la infusión inicial.

A veces, se reportaron las reacciones tipo anafiláctico ocurrieron durante la infusión inicial de etopósido. La inflamación facial o de la lengua, tos, sudoración, cianosis, opresión en la garganta, laringoespasmo, dolor de espalda o pérdida de conocimiento en asociación con las reacciones anteriores. Además, se reportó una apnea aparente asociada con la hipersensibilidad. Se reportaron erupción, urticaria o prurito en las dosis recomendadas. En las dosis de investigación, se reportó un exantema pruriginoso macropapular eritematoso generalizado, consistente con perivasculitis.

Alopecia

Se observó la alopecia reversible, que a veces progresa a calvicie total, hasta en el 44% de los pacientes.

Otras toxicidades

Se reportaron las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, retrogusto, constipación, disfagia, fiebre, ceguera cortical transitoria, neumonitis intestinal o fibrosis pulmonar, neuritis óptica, pigmentación, convulsión (ocasionalmente asociada con reacciones alérgicas), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis por recuerdo de radiación. Se puede observar la toxicidad hepática. Se reportó la toxicidad local de tejido blando después de la extravasación de etopósido. La infiltración de etopósido puede causar hinchazón, dolor, celulitis y necrosis incluyendo necrosis cutánea.

Las incidencias de las reacciones adversas en la siguiente tabla 4 se derivan de varias bases de datos de los estudios en 2081 pacientes cuando se utilizó el etopósido ya sea oralmente o mediante inyección como un agente único.

Tabla 4

Efectos adversos al fármaco observados	Rango del porcentaje de incidencias
--	-------------------------------------

con etopósido como agente único	reportadas
Toxicidad hematológica	
Leucopenia (<1000/mm ³)	3-17
Leucopenia (<4000/mm ³)	60-91
Trombocitopenia (<50,000/mm ³)	1-20
Trombocitopenia (<100,000/mm ³)	22-41
Anemia	0-33
Toxicidad gastrointestinal	
Náusea y vómito	31-43
Dolor abdominal	0-2
Anorexia	10-13
Diarrea	1-13
Estomatitis	1-6
Hepática	0-3
Alopecia	8-66
Neurotoxicidad periférica	1-2
Hipotensión	1-2
Reacción alérgica	1-2

Posología y método de administración:

La dosis normal de etopósido inyectable en cáncer testicular en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados varía de 50 a 100 mg/m²/día, en los días 1 al 5 hasta 100 mg/m²/día, en los días 1, 3 y 5.

Para el cáncer de pulmón de células pequeñas, la dosis de etopósido inyectable en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos aprobados varía de 35 mg/m²/día por 4 días a 50 mg/m²/día por 5 días.

Para los ajustes de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal, vea las precauciones y advertencias.

El etopósido inyectable no debe administrarse mediante inyección intravenosa en bolo. El etopósido inyectable puede administrarse en las velocidades de infusión de 5 a 210 minutos. Los ciclos de quimioterapia se repiten en intervalos de 3 a 4 semanas después de una recuperación adecuada de cualquier toxicidad.

La dosis se debe modificar para tener en cuenta los efectos de mielosupresión de otros fármacos en combinación u otros efectos de terapia o quimioterapia previa de rayos-x, que pueden comprometer la reserva de la médula ósea.

Precauciones de administración

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tomar precaución en la manipulación y preparación de la solución de etopósido. Pueden presentarse reacciones cutáneas asociadas con la exposición accidental al etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de etopósido tiene contacto con la piel o mucosa, lave inmediata y completamente la piel con jabón y agua y enjuague la mucosa con agua.

Preparación para la administración intravenosa

El etopósido inyectable debe diluirse antes del uso con dextrosa inyectable al 5%, USP o cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP para obtener una concentración final de 0.2 a 0.4 mg/ml. Se puede presentar precipitación si las soluciones se preparan en concentraciones arriba de 0.4 mg/ml. Se ha reportado la hipotensión después de una administración intravenosa rápida, por lo que se recomienda que la solución de etopósido se administre durante un periodo de 30 a 60 minutos. Se puede aplicar una duración prolongada de administración si el volumen del líquido a infundirse es un problema. El etopósido no debe administrarse mediante inyección intravenosa rápida.

La estabilidad química y física en uso de la solución diluida a una concentración de 0.2 mg/ml o 0.4 mg/ml se ha demostrado hasta 24 horas 15° C a 25°C.

De un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían mayores de 12 horas de 15°C a 25°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La alta dosis de ciclosporina, que alcanza las concentraciones superiores a 2000 ng/ml, administrada con etopósido oral provocó un incremento del 80% de la exposición de etopósido con una disminución del 38% en la eliminación corporal total de etopósido comparado con solo etopósido.

El etopósido inyectable no debe mezclarse físicamente con ningún otro fármaco.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría D

El etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha mostrado que el etopósido es teratogénico en ratones y ratas y, por lo tanto, es probable que etopósido es también teratogénico. En ratas, una dosis intravenosa de etopósido de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente 1/20 de la dosis humana en mg/m²) durante organogénesis causó la toxicidad maternal, embriotoxicidad y teratogenicidad (anormalidades esqueléticas, exencefalia, encefalocele y anoftalmia); las dosis más altas de 1.2 y 3.6 mg/kg/día (aproximadamente 1/7 y 1/2 de la dosis humana en mg/m²) causó el 90% y 100% de las resorpciones embrionarias. En ratones. Una dosis única de 1.0 mg/kg (1/16 de la dosis humana en mg/m²) de etopósido administrado intraperitonealmente en los días 6, 7 o 8 de gestación causó embriotoxicidad, anormalidades craneales y malformaciones esqueléticas principales. Una dosis intraperitoneal de 1.5 mg/kg (aproximadamente 1/10 de la dosis humana en mg/m²) en el día 7 de gestación causó un incremento de incidencia de muerte intrauterina y malformaciones fetales y una disminución significativa del peso corporal promedio del feto.

Mujeres en lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Ya que varios fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves por etopósido en lactantes, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios del efecto de etopósido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si el paciente experimenta efectos adversos tales como fatiga y somnolencia deberá evitar conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

No se han establecido antídotos para la sobredosis por etopósido. Por lo tanto, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. En ratones, una dosis intravenosa única de etopósido administrado rápidamente fue letal en o arriba de 120 mg/kg (aproximadamente 7 veces la dosis humana sobre la base mg/m²) y se asoció con los signos clínicos de neurotoxicidad

Propiedades farmacodinámicas:

El etopósido se ha demostrado que causa la interrupción de la metafase en fibroblastos de pollo. Sin embargo, su efecto principal parece estar en la parte G₂ del ciclo celular en células de mamíferos. Se observan dos diferentes respuestas dependientes de la dosis. Se observa la lisis de las células que entran en mitosis en las altas concentraciones (10 µg/ml o mayor). Las células se inhiben de entrar en la profase en las bajas concentraciones (0.3 – 10 µg/ml). No interfiere con el conjunto microtubular.

El efecto macromolecular predominante del etopósido parece ser la inducción de rotura de la cadena de ADN mediante una interacción con la ADN topoisomerasa II o la formación de radicales libres.

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

En la administración intravenosa, la disposición del etopósido es la mejor descrita como un proceso bifásico con una vida media de distribución de aproximadamente 1.5 horas y una vida media de eliminación terminal que varía de 4 a 11 horas. Los valores de eliminación corporal total varían de 33 a 48 ml/min o 16 a 36 ml/min/m² y, como la vida media de eliminación terminal, son independientes de la dosis en un rango de 100 – 600 mg/m². Durante el mismo intervalo de dosis, los valores de las áreas bajo la concentración plasmática vs. las curvas de tiempo (ABC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) se incrementa linealmente con la dosis. El etopósido no acumula en el plasma después de la administración diaria de 100 mg/m² durante 4 a 5 días. Después de la infusión intravenosa, los valores de C_{max} y ABC muestran una variabilidad intra- e interindividual marcada.

La media de volúmenes de distribución en estado estacionario cae en el rango de 18 a 29 litros o 7 a 17 L/m². El etopósido penetra difícilmente en LCR deficientemente. Aunque es detectable en LCR y en tumores intracerebrales, las concentraciones son bajas que en tumores extracerebrales y en plasma. Las concentraciones del etopósido son más altas en pulmones normales que en pulmones metastásicos y son similares en tumores primarios y en tejidos normales del miometrio. In vitro, el etopósido se une con gran afinidad (97%) a las proteínas plasmáticas humanas. Una relación inversa entre los niveles de albúmina plasmática y la eliminación renal de etopósido se encuentra en los niños. En un estudio que determina el efecto de otros agentes terapéuticos en la unión in vitro de etopósido marcado con carbono-14 a las proteínas séricas humanas, solamente fenilbutazona, salicilato de sodio y aspirina desplazaron el etopósido unido a las proteínas en las concentraciones alcanzadas in vivo. La proporción de la unión de etopósido se correlaciona directamente con la albúmina sérica en los pacientes oncológicos y en los voluntarios sanos. La fracción no ligada de etopósido se correlacionó significativamente con la bilirrubina en una población de pacientes oncológicos.

Después de la administración intravenosa de ¹⁴C-etopósido (100 – 124 mg/m²), la media de recuperación de la radioactividad en la orina fue el 56% de la dosis a las 120 horas, el 45% de la misma se excretaron como etopósido; la recuperación fecal de la radioactividad fue el 44% de la dosis a las 120 horas. En niños, aproximadamente el 55% de la dosis se excretan en la orina como etopósido en 24 horas. La media de la eliminación renal de etopósido es de 7 a 10 ml/min/m² o aproximadamente el 35% de la eliminación corporal total en un rango de dosis de 80 a 600 mg/m². Por lo tanto, el etopósido se elimina mediante los procesos renales y no renales, es decir, metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la insuficiencia renal en la eliminación plasmática de etopósido.

La excreción biliar del fármaco o inalterado o de los metabolitos es una ruta importante de la eliminación de etopósido ya que la recuperación fecal de la radioactividad es del 44% de la dosis intravenosa. El metabolito hidroxíácido [4'-dimetil-ácido epipodofílico-9-(4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido)], formado mediante la apertura del anillo de lactona, se encontró en la orina de adultos y niños. También está presente en el plasma humano, supuestamente como el isómero trans. Los conjugados de glucurónidos y sulfatos de etopósido también se excretan en la orina humana.

Solamente un 8% o menos de una dosis intravenosa se excretan en la orina como metabolitos radiomarcados de ¹⁴C-etopósido. Además, se produce la O-desmetilación del anillo de dimetoxifenol por medio de la isoenzima CYP450 3A4 originando el catecol correspondiente.

La eliminación corporal total de etopósido en adultos está correlacionada con la eliminación de creatinina, la concentración de albúmina sérica y la eliminación no renal. Los pacientes con la función renal dañada que reciben el etopósido han mostrado la eliminación corporal total reducida, el ABC incrementado y un volumen de distribución bajo en el estado estacionario. El uso de terapia con cisplatino está asociado con la eliminación corporal total reducida. En niños, los niveles elevados de GPT sérico están asociados con la eliminación corporal total reducida del fármaco. El uso previo de cisplatino también puede ocasionar una disminución de la eliminación corporal total de etopósido en niños.

Aunque se han observado algunas diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre edad y sexo, estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Un total de siete estudios clínicos con 365 pacientes tratados (368 ingresados) proporcionan la base de datos de la experiencia humana resumida en este documento. Cinco estudios de fase I evaluaron el programa de etopósido proporcionado en los días 1, 3 y 5 o en los días 1 al 5. En dos estudios, el fármaco se administró durante 5 minutos y en tres, durante 30 minutos. La siguiente tabla resume las dosis, programa, tiempos de infusión y números de pacientes ingresados en el estudio de fase I.

Tabla 1. Estudio (fase I) de aumento de la dosis de etopósido			
Programa Q 21 días	Tiempo de infusión	Rango de dosis (mg/m ²)	Número de pacientes ingresados
Días 1-5	30 minutos	25-110	68
Días 1,3,5	30 minutos	50-175	39
Días 1-5	30 minutos	50-125	28
Días 1,3,5	5 minutos	50-200	36
Días 1-5	5 minutos	50-125	27

El séptimo estudio fue un estudio aleatorio en el cual los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas limitadas o extensivas y sin terapia previa se trataron con cisplatino más etopósido. Los pacientes recibieron 20 mg/m²/día de cisplatino durante 5 días y 80 mg/m²/día de etopósido. Un total de 121 pacientes se asignaron al azar y se trataron 120 (60 por grupo). Los índices de respuesta, tiempo de respuesta, duración de respuesta, tiempo de progresión, tiempo del estado general de empeoramiento y supervivencia fueron similares en los dos grupos ya sea que el análisis se realizó para los pacientes con la enfermedad limitada o extensiva o para toda la población.

La siguiente tabla resume los resultados independientemente del grado de la enfermedad.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento de todos los pacientes

	Etopósido más cisplatino
Respuestas completas:	15%
Respuestas parciales:	43%
Índice de respuesta general:	58%
Media de tiempo de respuesta:	46 días
Media de duración de respuesta:	241 días
Media de tiempo de progresión:	213 días
Media de tiempo de empeoramiento	
Estado general:	149 días
Media de supervivencia:	318 días

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

El etopósido se debe manipular solamente por las personas familiarizadas con las prácticas estándar de manipulación y disposición de agentes anticáncer.

Se recomienda el uso de la solución de hipoclorito de sodio al 5% como agente neutralizante en casos de derrames o fuga de esta solución.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2016.