

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO.

Nombre del producto:	ETOPÓSIDO
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión
Fortaleza:	100 mg/ 5 mL
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Himachal Pradesh (H.P.), India.
Fabricante, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Himachal Pradesh (H.P.), India.
Número de Registro Sanitario:	M-20-026-L01
Fecha de Inscripción:	29 de abril de 2020
Composición:	
Cada mL contiene:	
Etopósido	20,0 mg
Alcohol bencílico	30,0 mg
Polietilenglicol 300	
Alcohol bencílico	
Polisorbato 80	
Alcohol deshidratado	
Ácido cítrico monohidratado (seco)	
Citrato de sodio (seco)	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Etopósido inyectable está indicado en el tratamiento de los siguientes neoplasias:

Tumores testiculares refractarios:

Etopósido Inyectable en terapia combinada con otros agentes quimioterapéuticos aprobados en pacientes con tumores testiculares refractarios que ya han recibido terapia quirúrgica, quimioterapéutica y radioterapéutica apropiada.

Cáncer de pulmón de células pequeñas:

Etopósido Inyectable y/o cápsulas en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.

Contraindicaciones:

Etopósido Inyectable está contraindicada en pacientes que han demostrado una hipersensibilidad previa al etopósido o a cualquier componente de la formulación.

Precauciones

Mielosupresión.

Puede producirse mielosupresión severa con resultado de infección o sangrado.

Los pacientes tratados con etopósido deben ser observados con frecuencia por mielosupresión durante y después del tratamiento. Se ha reportado mielosupresión que resulta en muerte tras la administración de etopósido. La supresión de la médula ósea limitada por la dosis es la toxicidad más significativa asociada con el tratamiento con etopósido. Por lo tanto, los siguientes estudios deben obtenerse al inicio del tratamiento y antes de cada dosis posterior de etopósido: recuento de plaquetas, hemoglobina, recuento de leucocitos y diferencial. La ocurrencia de un recuento de plaquetas por debajo de 50.000/mm³ o un recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500/mm³ es una indicación para detener terapia adicional hasta que los recuentos sanguíneos se hayan recuperado suficientemente. La toxicidad del etopósido rápidamente infundido en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se ha evaluado adecuadamente. No se ha delineado el perfil de toxicidad del etopósido cuando se infunde a dosis >175 mg/m².

Anafilaxia

Los médicos deben tener en cuenta la posible aparición de una reacción anafiláctica manifestada por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Se han notificado tasas más altas de reacciones de tipo anafiláctico en niños que recibieron infusiones de etopósido en concentraciones superiores a las recomendadas. El papel que desempeña la concentración de infusión (o tasa de infusión) en el desarrollo de reacciones de tipo anafiláctico es incierto. El tratamiento es sintomático. La infusión debe interrumpirse inmediatamente, seguida por la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen a discreción del médico. Pueden producirse reacciones en el sitio de inyección durante la administración de etopósido. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear de cerca el sitio de infusión debido a la posible infiltración durante la administración del fármaco. No se conoce tratamiento específico para las reacciones de extravasación.

Leucemia aguda

Etopósido debe considerarse un posible carcinógeno en los seres humanos. La incidencia de leucemia aguda con o sin fase preleucémica ha sido reportada en raras ocasiones en pacientes tratados con etopósido solo o en asociación con otros agentes neoplásicos. El riesgo de desarrollar un síndrome preleucémico o leucémico no está claro. No se han realizado pruebas de carcinogenicidad con etopósido en animales de laboratorio.

General

En todos los casos en los que 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 estas reacciones adversas son reversibles si se detectan tempranamente. Si se producen reacciones graves, el fármaco debe reducirse en dosis o discontinuarse y deben tomarse las medidas correctivas apropiadas según el criterio clínico del médico. La reinstitución del tratamiento con etopósido debe llevarse a cabo con precaución, y con la consideración adecuada de la necesidad adicional de la droga y el estado de alerta en cuanto a la posible recurrencia de la toxicidad. Los pacientes con albúmina sérica baja pueden tener un mayor riesgo de toxicidad asociada con etopósido.

Pruebas de laboratorio

Se deben realizar recuentos sanguíneos periódicos completos durante el curso del tratamiento con etopósido. Deben realizarse antes de cada ciclo de terapia y a intervalos apropiados durante y después de la terapia.

Insuficiencia renal

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

Medición de la depuración de creatinina	>50 ml/min	15-50 ml/min
Etopósido	100% de la dosis	75% de la dosis

La dosis posterior de etopósido debe basarse en la tolerancia del paciente y en el efecto clínico. Deben utilizarse ajustes equivalentes de la dosis de etopósido.

No se dispone datos en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min y se debe considerar una reducción adicional de la dosis en estos pacientes.

Embarazo

Embarazo Categoría D

El etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado que el etopósido es teratógeno en ratones y ratas, por lo que es probable que el etopósido sea también teratógeno. En ratas, durante la organogénesis, una dosis de etopósido intravenoso de 0,4 mg/kg/día (aproximadamente 1/20 de la dosis humana en una base de mg/m²) causó toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad (anomalías esqueléticas, exencefalia, encefalocele y anoftalmia); dosis mayores de 1,2 y 3,6 mg/kg/día (aproximadamente 1/7 y 1/2 de la dosis humana en una base de mg/m²) dieron como resultado resorciones embrionarias al 90% y al 100%. En ratones, una dosis única de 1,0 mg/kg (1/16 de la dosis humana en una base mg/m²) de etopósido administrado intraperitonealmente en los días 6, 7 u 8 de gestación causó embriotoxicidad, anomalías craneales y malformaciones esqueléticas mayores. Una dosis intraperitoneal de 1,5 mg/kg (aproximadamente 1/10 de la dosis humana en una base mg/m²) en el día 7 de gestación causó un aumento en la incidencia de muerte intrauterina y malformaciones fetales y una disminución significativa en el peso corporal fetal promedio.

Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, el paciente debe ser advertido del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas.

Esterilidad

En pacientes masculinos, el etopósido puede dar como resultado oligospermia, azoospermia y pérdida permanente de fertilidad. Se ha informado que los recuentos de espermatozoides vuelven a niveles normales en algunos hombres y en algunos casos han ocurrido varios años después del final del tratamiento. Etopósido puede dañar los espermatozoides y el tejido testicular, dando lugar a posibles anomalías genéticas fetales. Los varones con parejas sexuales femeninas de potencial reproductivo deben usar condones durante el tratamiento con etopósido y durante al menos 4 meses después de la dosis final.

En mujeres de potencial reproductivo, el etopósido puede causar infertilidad y resultar en amenorrea. La menopausia prematura puede ocurrir con etopósido. La recuperación de la menstruación y la ovulación está relacionada con la edad en el tratamiento. Aconsejar a las mujeres de potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con etopósido y durante al menos 6 meses después de la dosis final.

Madres lactantes

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes por etopósido, debe tomarse la decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso Pediátrico

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

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de etopósido para el tratamiento de tumores testiculares refractarios no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En más de 600 pacientes en cuatro estudios clínicos en las bases de datos NDA que recibieron etopósido en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas, aproximadamente un tercio eran mayores de 65 años. Cuando la edad avanzada se determinó que era un factor de pronóstico de respuesta o supervivencia en los estos estudios, se realizaron comparaciones entre los grupos de tratamiento para el subconjunto de más años. En un estudio (etopósido en combinación con ciclofosfamida y vincristina en comparación con ciclofosfamida y vincristina o ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina), donde la edad fue un factor pronóstico importante para la supervivencia, un beneficio de supervivencia para los pacientes de edad avanzada se observó para el régimen de etopósido en comparación con los regímenes de control. No se observaron diferencias en la mielosupresión entre los pacientes mayores y los más jóvenes en estos estudios a excepción de un aumento de la frecuencia de la leucopenia grado III o IV de la OMS entre los pacientes mayores en un estudio de etopósido en combinación con cisplatino. Los pacientes mayores en este estudio también tuvieron más anorexia, mucositis, deshidratación, somnolencia y niveles de nitrógeno ureico en sangre elevados (BUN) que los pacientes más jóvenes.

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

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

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

Etopósido y sus metabolitos son conocidos por ser sustancialmente excretados por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas al etopósido puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a padecer función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Las experiencias adversas clínicamente significativas más frecuentes fueron leucopenia y neutropenia.

Las incidencias de experiencias adversas en la tabla que sigue se derivan de estudios en los que se administró etopósido como un solo agente. Un total de 98 pacientes recibieron dosis totales iguales o superiores a 450 mg/m² en programas de 5 días consecutivos o día 1, 3 y 5 durante el primer ciclo de tratamiento.

Tabla N°3 Resumen de los eventos adversos notificados con etopósido como un solo agente		
Siguiendo el curso 1 a dosis totales de cinco días de ≥450 mg/m²		
		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		
Náuseas y / o vómitos		37
Anorexia		16
Mucositis		11
Estreñimiento		8
Dolor abdominal		7
Diarrea		6
Alteración del gusto		6

Astenia/Malestar	39
Alopecia	33
Escalofríos y/o Fiebre	24
Mareo	5
Extravasación/flebitis	5

Toxicidad Hematológica:

La mielosupresión después de la administración de etopósido está relacionada con la dosis y la limitación de dosis con los recuentos de nadir de leucocitos que ocurren desde el día 15 hasta el día 22 después del inicio de la terapia con fármaco, los recuentos de nadir de granulocitos se producen entre los días 12 y 19 después del inicio de la terapia con fármacos, y los nadir de plaquetas que ocurren del día 10 a 15. La recuperación de la médula ósea generalmente ocurre al día 21 pero puede retrasarse y no se ha reportado toxicidad acumulativa. También se ha notificado fiebre e infección en pacientes con neutropenia. La muerte asociada con mielosupresión se ha informado tras la administración de etopósido.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y vómitos son las principales toxicidades gastrointestinales. La gravedad de tales náuseas y vómitos es generalmente leve a moderada con la interrupción del tratamiento requerida en el 1% de los pacientes. Las náuseas y los vómitos pueden usualmente ser controlados con la terapia antiemética estándar.

Cambios en la presión arterial

En estudios clínicos, 151 pacientes fueron tratados con etopósido con tiempos de infusión comprendidos entre 30 minutos y 3,5 horas. Sesenta y tres pacientes recibieron etopósido como una infusión en bolo de 5 minutos. Cuatro pacientes experimentaron uno o más episodios de hipertensión y ocho pacientes experimentaron uno o más episodios de hipotensión, que pueden o no estar relacionados con fármacos. Se informó un episodio de hipotensión entre los pacientes que recibieron una infusión en bolo de 5 minutos. Si se produce hipotensión o hipertensión clínicamente significativa con etopósido, debe iniciarse la terapia de soporte apropiada.

Reacciones alérgicas

En el 3% de los pacientes tratados con etopósido se han reportado reacciones de tipo anafiláctico caracterizadas por escalofríos, rigor, taquicardia, broncoespasmo, disnea, diaforesis, fiebre, prurito, hipertensión o hipotensión, pérdida del conocimiento, náuseas y vómitos. El rubor facial se informó en el 2% y erupciones cutáneas en el 3% de los pacientes que recibieron etopósido. Estas reacciones generalmente han respondido rápidamente al cese de la infusión y administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen, según sea apropiado; sin embargo, las reacciones pueden ser fatales. También se ha reportado hipertensión y/o enrojecimiento. La presión sanguínea normalmente se normaliza unas pocas horas después del cese de la infusión inicial.

Se han producido reacciones de tipo anafiláctico durante la infusión inicial de etopósido. A veces se han producido hinchazón facial/de la lengua, tos, diaforesis, cianosis, opresión en la garganta, laringoespasmo, dolor de espalda y/o pérdida del conocimiento en asociación con las reacciones anteriores. Además, se ha descrito una aparente apnea

relacionada con la hipersensibilidad. Se han notificado erupciones cutáneas, urticaria y/o prurito en las dosis recomendadas. A dosis de investigación, se ha reportado una erupción maculopapular eritematosa pruriginosa generalizada, consistente con perivasculitis.

Alopecia

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

Otras toxicidades

Se han observado las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, regusto, estreñimiento, disfagia, fiebre, ceguera cortical transitoria, neumonitis intersticial/fibrosis pulmonar, neuritis óptica, pigmentación, convulsiones (ocasionalmente asociadas a reacciones alérgicas), síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y dermatitis a causa de la radiación. Se puede observar toxicidad hepática. Se ha observado toxicidad local de tejidos blandos tras la extravasación de etopósido. La infiltración de etopósido puede producir hinchazón, dolor, celulitis y necrosis, incluyendo necrosis de la piel.

Las incidencias de reacciones adversas en la Tabla N° 3 que sigue se derivan de múltiples bases de datos de estudios en 2081 pacientes cuando se usó etopósido ya sea oralmente o por inyección como un solo agente.

Tabla N° 4

Efectos adversos de drogas observados con el agente único etopósido	Porcentaje de incidencia reportada
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	
Náuseas y vómitos	31-43
Dolor abdominal	0-2
Anorexia	10-13
Diarrea	1-13
Estomatitis	1-6
Hepático	0-3
Alopecia	8-66
Neurotoxicidad periférica	1-2
Hipotensión	1-2
Reacción alérgica	1-2

Posología y modo de administración.

La dosis habitual de inyección de etopósido en cáncer testicular en combinación con otros agentes quimioterapéuticos oscila entre 50 y 100 mg/m²/día, los días 1 a 5 a 100 mg/m²/día, los días 1, 3 y 5.

En el cáncer de pulmón de células pequeñas, la dosis de etopósido inyectable en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos oscila entre 35 mg/m²/día durante 4 días y 50 mg/m²/día durante 5 días.

Para los ajustes de dosificación recomendados en pacientes con insuficiencia renal, vea precauciones y advertencias. Etopósido inyectable no debe administrarse mediante inyección intravenosa en bolo. Ciclos de quimioterapia se repiten en intervalos de 3 a 4 semanas después de la adecuada recuperación de cualquier toxicidad.

La dosis debe ser modificada teniendo en cuenta los efectos mielosupresores en combinación con otros fármacos o los efectos de la radioterapia previa o quimioterapia, que pueden haber comprometido la reserva de la médula ósea.

Precauciones de la administración

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar la solución de etopósido. Pueden producirse reacciones cutáneas asociadas con la exposición accidental a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de etopósido entra en contacto con la piel o la mucosa, lave inmediatamente y cuidadosamente la piel con agua y jabón y lave la mucosa con agua.

Preparación para la administración intravenosa

Etopósido inyectable debe diluirse antes de su uso con Dextrosa Inyectable al 5%, USP o Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP para dar una concentración final de 0,2 a 0,4 mg/ml. Si se preparan soluciones a concentraciones superiores a 0,4 mg/ml, puede ocurrir precipitación.

Etopósido necesita ser diluido con volúmenes que oscilan entre 250-1.000 ml, basado en la dosis individual. Se debe tener cuidado de no sobrepasar la concentración final de 0,4 mg/ml.

Ejemplos de volúmenes aproximados de diluyente necesarios para diferentes rangos de dosis:

Cantidad de etopósido (mg)	Cantidad de solución necesaria para preparar la dilución (ml)
≤100 mg	250 ml
101 mg a 200 mg	500 ml
>200 mg	750 – 1000 ml

No deben utilizarse soluciones que muestren señales de precipitación. Se ha reportado hipotensión después de una administración intravenosa rápida; por lo tanto, se recomienda administrar la solución de etopósido durante un período de 30 a 60 minutos. Puede utilizarse una duración de administración más larga si el volumen de fluido a infundir es un problema. El etopósido no debe administrarse por inyección intravenosa rápida.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Dosis alta de ciclosporina que resulta en concentraciones superiores a 2000 ng/ml administradas con etopósido oral ha dado lugar a un aumento del 80% en la exposición al etopósido con una disminución del 38% en la depuración total del etopósido en comparación con el etopósido solo.

El uso concomitante de medicamentos antiepilépticos incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico se asocia con una mayor depuración del etopósido y una eficacia reducida del etopósido.

La terapia concomitante con warfarina puede resultar en un elevado ratio normalizado internacional (INR). Se recomienda un monitoreo cercano del INR.

Uso en Embarazo y lactancia

Embarazo

Embarazo Categoría D

El etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado que el etopósido es teratógeno en ratones y ratas, por lo que es probable que el etopósido sea también teratógeno. En ratas, durante la organogénesis, una dosis de etopósido intravenoso de 0,4 mg/kg/día (aproximadamente 1/20 de la dosis humana en una base de mg/m²) causó toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad (anomalías esqueléticas, exencefalia, encefalocele y anoftalmia); dosis mayores de 1,2 y 3,6 mg/kg/día (aproximadamente 1/7 y 1/2 de la dosis humana en una base de mg/m²) dieron como resultado resorciones embrionarias al 90% y al 100%. En ratones, una dosis única de 1,0 mg/kg (1/16 de la dosis humana en una base mg/m²) de etopósido administrado intraperitonealmente en los días 6, 7 u 8 de gestación causó embriotoxicidad, anomalías craneales y malformaciones esqueléticas mayores. Una dosis intraperitoneal de 1,5 mg/kg (aproximadamente 1/10 de la dosis humana en una base mg/m²) en el día 7 de gestación causó un aumento en la incidencia de muerte intrauterina y malformaciones fetales y una disminución significativa en el peso corporal fetal promedio.

Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, el paciente debe ser advertido del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas.

Esterilidad

En pacientes masculinos, el etopósido puede dar como resultado oligospermia, azoospermia y pérdida permanente de fertilidad. Se ha informado que los recuentos de esperma vuelven a niveles normales en algunos hombres y en algunos casos han ocurrido varios años después del final del tratamiento. Etopósido puede dañar los espermatozoides y el tejido testicular, dando lugar a posibles anomalías genéticas fetales. Los varones con parejas sexuales femeninas de potencial reproductivo deben usar condones durante el tratamiento con etopósido y durante al menos 4 meses después de la dosis final.

En mujeres de potencial reproductivo, el etopósido puede causar infertilidad y resultar en amenorrea. La menopausia prematura puede ocurrir con etopósido. La recuperación de la menstruación y la ovulación está relacionada con la edad en el tratamiento. Aconsejar a las mujeres de potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con etopósido y durante al menos 6 meses después de la dosis final.

Madres lactantes

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes por etopósido, debe tomarse la decisión de suspender la

lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Tumores testiculares refractarios: Etopósido Inyectable en terapia combinada con otros agentes quimioterapéuticos aprobados en pacientes con tumores testiculares refractarios que ya han recibido terapia quirúrgica, quimioterapéutica y radioterapéutica apropiada.

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

Se han establecido antídotos probados para la sobredosis con etopósido. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. En ratones, una única dosis intravenosa de etopósido administrado rápidamente fue letal en o por encima de 120 mg/kg (aproximadamente 7 veces la dosis humana en una base mg/m²) y se asoció con signos clínicos de neurotoxicidad.

Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacéutico: Citostáticos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, derivados de podofilotoxina. Código ATC: L01CB01

Mecanismo de acción:

Etopósido ha demostrado causar la detención en metafase en fibroblastos de pollo. Sin embargo, su principal efecto parece estar en la porción G2 del ciclo celular en células de mamíferos. Se observan dos respuestas diferentes dependientes de la dosis. A altas concentraciones (10 µg/ml o más), se observa lisis de las células que entran en mitosis. A concentraciones bajas (0.3-10 µg/ml), se inhibe la entrada de células a la profase. No interfiere con el montaje microtubular. El efecto macromolecular predominante del etopósido parece ser la inducción de rotura de la cadena de ADN por una interacción con la DNA topoisomerasa II o la formación de radicales libres.

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

En la administración intravenosa, la disposición del etopósido se describe mejor como un proceso bifásico con una vida media de distribución de aproximadamente 1,5 horas y vida media de eliminación terminal de 4 a 11 horas. Los valores de depuración total del cuerpo varían de 33 a 48 ml/min o 16 a 36 ml/min/m² y, al igual que la vida media de eliminación terminal, son independientes de la dosis en un rango de 100-600 mg/m². En el mismo intervalo de dosis, las áreas bajo curva de la concentración en plasma frente al tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumentan linealmente con la dosis. El etopósido no se acumula en el plasma tras la administración diaria de 100 mg/m² durante 4 a 5 días. Después de la infusión intravenosa, los valores de C_{max} y AUC presentan una marcada variabilidad intra e inter-sujetos.

Los volúmenes medios de distribución en estado estacionario caen en el rango de 18 a 29 litros o 7 a 17 l/m². El etopósido ingresa al LCR escasamente. Aunque es detectable en LCR y tumores intracerebrales, las concentraciones son más bajas que en tumores extracerebrales y en plasma. Las concentraciones de etopósido son más altas en el pulmón normal que en las metástasis pulmonares y son similares en tumores primarios y tejidos normales del miometrio. In vitro, etopósido está altamente ligado a las proteínas plasmáticas humanas (97%). Una relación inversa entre los niveles de albúmina plasmática y la depuración renal de etopósido se encuentra en los niños. En un estudio determinando el efecto de otros agentes terapéuticos sobre la unión in vitro de etopósido marcado con carbono 14 a proteínas de suero humano, sólo la fenilbutazona, el salicilato de sodio y la aspirina desplazaron el etopósido unido a proteínas en concentraciones alcanzadas in vivo. La relación de unión a etopósido se correlaciona directamente con la albúmina sérica en pacientes con cáncer y en voluntarios normales. La fracción no unida de etopósido se correlacionó significativamente con la bilirrubina en una población de pacientes con cáncer. Los datos han sugerido una correlación inversa significativa entre la concentración de albúmina sérica y la fracción libre de etopósido.

Después de la administración intravenosa de ¹⁴C-etopósido (100-124 mg/m²), la recuperación media de la radiactividad en la orina fue 56% de la dosis a las 120 horas, 45% de las cuales se excretó como etopósido; la recuperación fecal de radiactividad fue del 44% de la dosis a las 120 horas. En niños, aproximadamente el 55% de la dosis se excreta en la orina como etopósido en 24 horas. La depuración renal media de etopósido es de 7 a 10 ml/min/m² o aproximadamente 35% de la eliminación corporal total en un intervalo de dosis de 80 a 600 mg/m². Etopósido, por lo tanto, se elimina tanto mediante procesos renales como no renales, es decir, metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la enfermedad renal en el aclaramiento plasmático de etopósido en niños.

La excreción biliar del fármaco inalterado y/o metabolitos es una vía importante de eliminación de etopósido, ya que la recuperación fecal de radioactividad es del 44% de la dosis intravenosa. El metabolito del ácido hidroxil [ácido 4'-desmetilpipodofílico-9- (4,6-O-(R)-etilideno-β-Dglucopiranosido)], formado por la apertura del anillo de lactona, se encuentra en la orina de adultos y niños. También está presente en plasma humano, presumiblemente como el isómero trans. El glucurónido y/o conjugados de sulfato de etopósido también se excretan en la orina humana. Sólo el 8% o menos de una dosis intravenosa se excreta en la orina como metabolitos radiomarcados de ¹⁴C-etopósido. Además, la O-desmetilación del anillo de dimetoxifenol se produce a través de la vía isoenzimática CYP450 3A4 para producir el catecol correspondiente.

En adultos, el aclaramiento total del cuerpo de etopósido se correlaciona con aclaramiento de creatinina, concentración de albúmina sérica y aclaramiento no renal. Los pacientes con función renal alterada que recibieron etopósido han demostrado una disminución del aclaramiento total del cuerpo, un aumento del AUC y un menor volumen de distribución en estado estacionario. El uso de la terapia con cisplatino se asocia con un aclaramiento total del cuerpo reducido. En los niños, los niveles séricos elevados de SGPT se asocian con una reducción del aclaramiento total del cuerpo del fármaco. El uso previo de cisplatino

también puede resultar en una disminución de la depuración corporal total del etopósido en niños.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Un total de siete ensayos clínicos con 365 pacientes tratados (368 ingresados) proporcionan la base de datos para la experiencia humana resumida en este folleto. Cinco ensayos de fase I evaluaron el etopósido administrado en los días 1, 3 y 5 o de los días 1 a 5. En dos ensayos, el fármaco se administró durante 5 minutos y en tres durante 30 minutos. La tabla siguiente resume las dosis, calendario, los tiempos de infusión y el número de pacientes ingresados en la fase I de la experiencia.

Estudio	Calendario Q 21 días	Tiempo de infusión	Rango de Dosis (mg/m²)	Número de pacientes ingresados
002	Días 1-5	30 minutos	25-110	68
005	Días 1, 3, 5	30 minutos	50-175	39
006	Días 1-5	30 minutos	50-125	28
008	Días 1, 3, 5	5 minutos	50-200	36
009	Días 1-5	5 minutos	50-125	27

En un estudio aleatorizado en el que los pacientes con cáncer limitado o extenso de pulmón de células pequeñas y sin tratamiento previo fueron tratados con cisplatino más etopósido o cisplatino más etopósido fosfato. Los pacientes recibieron 20 mg/m²/día de cisplatino durante 5 días y 80 mg/m²/día de etopósido o etopósido fosfato. Un total de 121 pacientes fueron asignados al azar y 120 tratados (60 por grupo). Las tasas de respuesta, el tiempo de respuesta, la duración de la respuesta, el tiempo hasta la progresión, tiempo hasta el empeoramiento estado funcional y la supervivencia fueron similares en los dos grupos, ya sea que el análisis se realizó para pacientes con enfermedad limitada o extensa o para toda la población.

La siguiente tabla resume los resultados independientemente de la extensión de la enfermedad.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento para todos los pacientes

	Etopósido Fosfato más Cisplatino	Etopósido más Cisplatino	Valor P
Respuestas completas:	15%	15%	1,000*
Respuestas Parciales:	46%	43%	0,855*
Tasa de respuesta global:	61%	58%	0,854*
Tiempo medio de respuesta:	48 días	46 días	0,596**

Duración media de la respuesta:	273 días	241 días	0,141***
Tiempo medio para la progresión:	211 días	213 días	0,500***
Tiempo hasta el empeoramiento			
Estado del rendimiento	210 días	149 días	0,472***
Supervivencia Mediana	348 días	318 días	0,780***

* Prueba exacta de Fisher

** Prueba rango de suma Wilcoxon

*** Prueba Logrank

Los efectos secundarios más destacados fueron la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal. El 68% de los pacientes tratados con etopósido fosfato más cisplatino tenían neutrófilos inferiores a 500/mm³ en algún momento durante el tratamiento, al igual que el 88% de los que recibieron etopósido y cisplatino. Más del 85% de cada grupo presentaba náuseas y/o vómitos. No se observaron diferencias en el patrón o la gravedad de los efectos secundarios.

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

No procede-

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de abril de 2020.