



**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**ETOPÓSIDO SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/5 MI**  
**(Etopósido)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Etopósido Solución Inyectable 100 mg/ 5mL.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Solución para inyección o infusión que contiene 20 mg de Etopósido por mililitro (mL) de solución.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución estéril para inyección o infusión.

La solución inyectable de Etopósido se suministra en frascos ampollas que contienen 100 mg de Etopósido lista para utilizar.

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Para el tratamiento de:

- Carcinoma de células pequeñas del pulmón.
- Leucemia Monocítica y mielomonocítica aguda.
- Enfermedad de Hodgkin
- Linfoma no Hodgkin
- Tumores refractarios testiculares, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

**4.2 Posología y método de administración**

***Terapia como agente único***

La dosis de etopósido se debe basar en la respuesta clínica y hematológica y la tolerancia del paciente. No debería ser administrado un ciclo repetido de etopósido hasta que la función hematológica del paciente esté dentro de límites aceptables.

Adultos:

La dosis usual es de 50-100 mg/m<sup>2</sup> administrados durante 5 días consecutivos o en los días 1, 3 y 5. Dado que etopósido produce mielosupresión, los ciclos no deberían ser repetidos con mayor frecuencia que a intervalos de 21 días. En todo caso, no se deberán administrar ciclos de



repetición hasta que los parámetros hematológicos se hayan comprobado para saber si hay evidencia de mielosupresión y hayan demostrado ser satisfactorios.

Administrar por infusión intravenosa durante al menos 30-60 minutos.

Etopósido debe diluirse antes de la administración. Las concentraciones resultantes no deberían exceder de 0.4 mg/mL dado que puede ocurrir precipitación.

Generalmente, Etopósido se agrega a 250mL de cloruro de sodio al 0.9% o glucosa al 5%.

Debe evitarse el contacto con soluciones acuosas tamponadas con pH sobre 8.

### ***Terapia combinada***

La dosificación de Etopósido podría necesitar ser ajustada cuando se administra concurrentemente otra quimioterapia para el cáncer.

### ***Adultos mayores***

No se requiere ajuste de dosis. Podría ser necesaria precaución en casos con deterioro renal o hepático.

### ***Uso pediátrico***

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al fármaco o sus excipientes.
- Mielosupresión severa.
- Insuficiencia hepática severa
- Infecciones agudas.
- Embarazo y Lactancia (Ver Sección **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**

Etopósido solo debería administrarse por personal experimentado en el uso de quimioterapia para el cáncer.

### **Efectos hematológicos**

Los agentes citotóxicos, incluido el etopósido, pueden producir mielosupresión (incluidas, entre otras, la leucopenia, la granulocitopenia, la pancitopenia y la trombocitopenia).<sup>1</sup>

Si se ha administrado radioterapia y/o quimioterapia antes del inicio del tratamiento con etopósido, se debería permitir un intervalo adecuado para la recuperación de la médula ósea. Si el



recuento de leucocitos cae bajo  $2,000/\text{mm}^3$ , el tratamiento debe ser suspendido hasta que los elementos sanguíneos circulantes hayan vuelto a niveles aceptables (plaquetas sobre  $100,000/\text{mm}^3$ , leucocitos sobre  $4,000/\text{mm}^3$ ), esto sucede usualmente dentro del plazo de 10 días. Se debería monitorear periódicamente los recuentos sanguíneos periféricos.

Entre las consecuencias clínicas de mielosupresión grave, se incluyen infecciones. Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas o parasitarias, ya sean localizadas o sistémicas, pueden asociarse con la administración de etopósido solo o en combinación con otros agentes inmunosupresores. Estas infecciones pueden ser leves, pero también severas y, en ocasiones, mortales.<sup>1</sup>

Se deberán controlar las infecciones bacterianas previas antes del inicio del tratamiento con Etopósido.

### **Estudios renales y hepáticos**

Etopósido ha demostrado alcanzar altas concentraciones en el hígado y el riñón, presentando de esta manera un potencial para la acumulación en casos de deterioro funcional. Se recomienda el monitoreo periódico de la función hepática y renal.

### **Efectos sobre el sistema inmune**

Han ocurrido respuestas anafilácticas que usualmente han respondido al cese del tratamiento y a la administración de agentes vasopresores, corticoides, antihistamínicos o expansores del volumen, según corresponda.

### **Leucemia secundaria**

La ocurrencia de leucemia aguda, la cual puede presentarse con o sin una fase pre-leucémica, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con Etopósido en asociación con otros agentes antineoplásicos.

### **Extravasación**

La inyección de Etopósido es para administración por infusión intravenosa y no para ser administrada por otras vías. Se debería tener cuidado de no causar extravasación durante la infusión. Sin embargo, si esto ocurriese:

- Detenga la perfusión al primer signo de quemaduras.
- Inyecte subcutáneamente un corticosteroide (hidrocortisona) alrededor de la lesión.
- Aplique un ungüento de hidrocortisona al 1% al área afectada hasta que desaparezca el eritema.
- Coloque un apósito seco sobre el área afectada durante 24 horas.

### **Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones**



La administración de vacunas con virus vivos o con virus vivos atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el etopósido, podría producir infecciones graves o fatales. En pacientes que reciben tratamiento con etopósido, se debe evitar la aplicación de una vacuna con virus vivos. Pueden inyectarse vacunas muertas o inactivas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas podría verse disminuida.<sup>1</sup>

## Otros

La inyección de Etopósido también contiene etanol como excipiente: esto puede ser un factor de riesgo en pacientes que sufren de enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia y en mujeres embarazadas y niños.

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

La inyección de Etopósido no debería ser mezclada físicamente con ningún otro fármaco. La solución debería ser examinada por material particulado y decoloración antes del uso.

### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

**Embarazo:** Categoría D

Etopósido puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Etopósido ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en ratones y ratas y su uso no se recomienda en mujeres embarazadas. Etopósido solo debería utilizarse en mujeres potencialmente fértiles si los beneficios esperados compensan los riesgos de la terapia y se utiliza la anticoncepción adecuada. Si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, se le deberá informar acerca del riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

No se sabe si Etopósido se excreta en la leche materna, por lo tanto el amamantamiento se debe discontinuar durante el tratamiento con Etopósido.

#### Mutagenicidad

Dado su potencial mutágeno, el fármaco podría inducir daño cromosómico en los espermatozoides humanos; por lo tanto, los varones sometidos a tratamiento con Etopósido deben usar métodos anticonceptivos.

### 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No han existido informes de eventos adversos específicos relacionados a los efectos del tratamiento con Etopósido sobre la capacidad de conducir o de utilizar maquinarias.

### 4.8 Reacciones adversas



*Trastornos de la sangre y el sistema linfático:* La toxicidad limitante de dosis de Etopósido es la mielosupresión, predominantemente leucopenia y trombocitopenia. Con poca frecuencia ocurre anemia. El nadir del recuento de leucocitos se presenta aproximadamente 21 días después del tratamiento (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

*Trastornos oculares:* se ha informado ceguera cortical transitoria.

*Trastornos Gastrointestinales:* Las náuseas y los vómitos son las principales toxicidades gastrointestinales y ocurren en más de un tercio de los pacientes. Los antieméticos son útiles para controlar estos efectos secundarios. Con poca frecuencia ocurren dolor abdominal, anorexia, diarrea, esofagitis y estomatitis. Se ha informado disfagia.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* Se han informado fatiga y pirexia.

*Trastornos del sistema inmunológico:* Se han reportado reacciones anafilácticas después de la administración de Etopósido. Se han reportado tasas más altas de reacciones anafilácticas en niños que recibieron infusiones a concentraciones más altas que las recomendadas. Estas reacciones generalmente han respondido al cese de la terapia y administración de agentes vasopresores, corticoides, antihistamínicos o expansores de volumen, según corresponda (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

*Infecciones e infestaciones:* shock séptico, sepsis, sepsis neutropénica, neumonía e infección.<sup>1</sup>

*Lesiones, intoxicación y complicaciones durante el procedimiento:* Se ha informado un fenómeno de radiación.

*Trastornos del sistema nervioso:* Con poca frecuencia se ha reportado que el uso de Etopósido causa neuropatía periférica. También se han informado somnolencia y gusto residual.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Se ha reportado apnea con la reanudación espontánea de la respiración después de la discontinuación de la inyección de Etopósido. Se han reportado reacciones fatales repentinas asociadas con broncoespasmo.

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* La alopecia ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes y suele ser reversible al cese del tratamiento. Se han informado erupción cutánea, trastorno de la pigmentación, prurito y urticaria.

*Trastornos vasculares:* hipotensión puede ocurrir después de una infusión excesivamente rápida y puede ser revertida reduciendo la velocidad de la infusión. También han sido reportados hipertensión y/o bochornos. La presión sanguínea vuelve generalmente al valor normal dentro de algunas horas después del cese de la infusión

## **4.9 Sobredosis**



Los datos de sobredosis son limitados. Se espera que los efectos tóxicos hematológicos y gastrointestinales sean las manifestaciones principales de la sobredosis con Etopósido. El tratamiento deberá ser principalmente complementario. No existe un antídoto conocido<sup>2</sup>.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Etopósido es un derivado semi-sintético de podofilotoxina.

Se desconoce el mecanismo exacto de acción de Etopósido, sin embargo, parece producir efectos citotóxicos dañando el ADN, inhibiendo o alterando de esta manera la síntesis del ADN. Etopósido es dependiente del ciclo celular, y específico de la fase del ciclo, produciendo una detención de la fase G<sub>2</sub> y matando preferencialmente las células en las fases G<sub>2</sub> y S tardía. Se han observado dos respuestas diferentes dependientes de la dosis. Las concentraciones altas (10 µg/mL o más) causan lisis celular en las células que entran en mitosis. Las concentraciones bajas (0.3 a 10 µg/mL) inhiben el ingreso de las células a la profase. Los daños al ADN inducidos por Etopósido parecen correlacionarse bien con la citotoxicidad del fármaco. Etopósido parece inducir indirectamente quiebres en una sola hebra del ADN.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### **Distribución**

Después de la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas peaks y las curvas de concentración plasmática vs. tiempo (ABC) demuestran una variación interindividual marcada.

La distribución de Etopósido en los tejidos corporales y líquidos humanos no se ha evaluado completamente. Etopósido administrado intravenosamente experimenta una distribución rápida. El volumen de distribución aparente en estado estacionario promedia un 20-28% del peso corporal.

Después de la administración intravenosa, Etopósido se distribuye mínimamente en el líquido pleural, y se ha detectado en saliva, hígado, bazo, riñón, miometrio, cerebro sano y también en tejido tumoral cerebral. Los estudios sugieren que la distribución en la bilis es mínima. No se sabe si Etopósido se distribuye en la leche materna. Los estudios han demostrado que Etopósido cruza la placenta en animales. Etopósido penetra ligeramente en el sistema nervioso central (SNC): las concentraciones de Etopósido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) varían desde indetectables a menos del 5% de las concentraciones plasmáticas.

Datos limitados sugieren que Etopósido se distribuye en el tejido tumoral cerebral más fácilmente que en el tejido cerebral sano. Las concentraciones de Etopósido han demostrado ser más altas en tejido pulmonar sano que en metástasis de pulmón, pero las alcanzadas en tumores miometriales primarios son similares a las alcanzadas en tejidos miometriales sanos. *In vitro*,



etopósido presenta una unión de aproximadamente 94% a proteínas plasmáticas a una concentración de 10 µg/mL.

## **Metabolismo**

Los estudios *in vitro* sugieren que la activación metabólica de Etopósido mediante oxidación al derivado *orto*-quinona podría desempeñar un papel esencial en su actividad contra el ADN. Etopósido se metaboliza en aproximadamente un 66%.

## **Eliminación**

Después de la administración intravenosa, se ha reportado que las concentraciones plasmáticas de Etopósido generalmente declinan de una manera bifásica; sin embargo, ciertos datos indican que el fármaco puede exhibir una eliminación trifásica con una fase terminal prolongada. En adultos con función renal y hepática normal, la vida media de Etopósido varía entre 0.6-2 horas en la fase inicial y 5.3-10.8 horas en la fase terminal. En niños con función renal y hepática normal, la vida media de Etopósido varía 0.6-1.4 horas en la fase inicial y 3-5.8 horas en la fase terminal.

Después de 72 horas, el 44% de la dosis administrada se recuperó en la orina, el 29% como fármaco inalterado y el 15% como metabolito. La recuperación en las heces varió desde menos del 2% a 16% a lo largo de tres días.

Se ha reportado que la depuración plasmática total de Etopósido en plasma varía entre 19-28mL/minuto/m<sup>2</sup> en adultos y 18-39mL/minuto/m<sup>2</sup> en niños con función renal y hepática normal. La depuración renal alcanza el 30-40% de la depuración plasmática total.

Pueden ser necesarios ajustes descendentes de la dosificación en pacientes con la función renal o hepática deteriorada.

### **5.3 Datos de seguridad preclínica**

La LD<sub>50</sub> intravenosa de etopósido fue de 220, 82 y 49 mg para los ratones, ratas y conejos, respectivamente. En perros, la dosis no letal máxima fue de ≤ 20 mg/kg. Los blancos principales después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto GI y los testículos. En perros se observaron signos leves de toxicidad hepática y renal.

Se investigaron los efectos tóxicos en ratas y perros después de la administración repetida de Etopósido parenteral. Los blancos principales en ambas especies animales fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto GI, la vejiga urinaria y los órganos reproductores masculinos. En contraposición a la toxicidad subaguda, no se observó un efecto severo sobre el tracto GI después de dosis crónicas. La mayoría de los cambios disminuyeron durante el período de la recuperación, con excepción de aquellos detectados en el aparato genitourinario.

Etopósido fue genotóxico en las pruebas *in vitro e in vivo* realizadas y tóxico para los órganos reproductores masculinos. A pesar de esto, la fertilidad no se redujo en ratas y Etopósido no modificó los parámetros de la gestación en ratas y conejos, incluso a las dosis que demostraron ser



marcadamente tóxicas para las hembras y los fetos en ambas especies y causó malformaciones y anormalidades en ratas. No se observó ninguna toxicidad a largo plazo en la generación F<sub>1</sub> y la generación F<sub>2</sub> no pareció verse afectada por el tratamiento. No existen datos animales disponibles sobre la carcinogenicidad del compuesto, sin embargo, Etopósido, como otros fármacos citotóxicos, se debe considerar potencialmente carcinogénico. Se ha encontrado que el compuesto está desprovisto de cualquier potencial antigénico. Los estudios específicos en ratón y rata indican que se debe evitar la administración de Etopósido en cualquier cavidad del cuerpo revestida por una membrana serosa.

## 6 DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Excipientes

Macrogol 300, Polisorbato 80, Ácido Cítrico anhidro, Etanol c.s.p.

### 6.2 Incompatibilidades

Se ha informado que los dispositivos plásticos hechos de acrílico o ABS (un polímero acrilonitrilo, butadieno y estireno) se agrietan o filtran al ser utilizados con la inyección no diluida de Etopósido.

### 6.3 Periodo de Eficacia

- *Período de eficacia de la solución inyectable*

Se recomienda una vida útil de 24 meses a partir de la fecha de la fabricación.

- *Período de eficacia después de la dilución/reconstitución*

Se debe evitar el contacto con soluciones acuosas tamponadas con pH sobre 8. Antes de la infusión, la formulación de Etopósido debe ser diluida en glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9% a una concentración en el rango de 0.2 -0.4 mg/mL. La solución se puede conservar a temperatura ambiente (25°C) bajo luz fluorescente normal en los envases de cristal o plásticos.

De acuerdo con las buenas prácticas farmacéuticas se recomienda que la solución sea utilizada en el plazo de 24 horas después de la dilución (de preferencia conservada a 2-8°C)

### 6.4 Naturaleza y contenido del recipiente

**ETOPÓSIDO solución inyectable 100 mg/5 mL:** Estuche de cartulina impreso que contiene frasco con ampolla de polipropileno, con tapón de goma EPDM, prelavado y siliconado, con sello de cápsula de aluminio impreso.

### 6.5 Instrucciones para uso y manejo.

La inyección de Etopósido se debe diluir antes de la administración. Las concentraciones resultantes no deben ser mayores que 0.4mg/mL puesto que puede ocurrir precipitación.



Generalmente, Etopósido se agrega a 250mL de cloruro de sodio al 0.9% o solución de glucosa al 5%. Se debe evitar el contacto con las soluciones acuosas tamponadas con pH sobre 8.

### **Medidas de protección**

Se indican las siguientes recomendaciones de protección debido a la naturaleza tóxica de esta sustancia:

- el personal debe estar entrenado en las buenas técnicas para la reconstitución y manipulación;
- las mujeres embarazadas no deberán trabajar con este fármaco;
- el personal que manipula Etopósido debe usar vestimentas de protección: gafas, delantales, guantes y mascarar desechables;
- se debe definir un área específica para la reconstitución (preferiblemente bajo sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo se debe proteger mediante papel absorbente, con capa de plástico, desechable;
- todos los materiales usados para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo guantes, se deben poner en bolsas de desechos de riesgo elevado para eliminación mediante incineración a alta temperatura.
- El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar inmediatamente mediante lavado copioso con jabón y agua o agua; se debe buscar la correspondiente atención médica.
- Todos los materiales de limpieza se deben eliminar según lo indicado previamente.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Sin Versión.**

**Pfizer Chile S.A.**  
**Departamento Médico.**  
**Teléfono: 2-22412035**

## **7 REFERENCIAS**

- 7.1 Lincoff A, Vo T. A Clinical Expert to support revisions to the etoposide Core Data Sheet. Safety & Risk Management, Pfizer Inc. August 2009
- 7.2 MICROMEDEX Healthcare Series: POISONDEX Summary. 1974-2009 (Copyright). Online. Thomson Reuters. Disponible: [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com). 16 June 2009.