

ETOPÓSIDO SERVYCAL

ETOPÓSIDO 100 mg.

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula Cual-quantitativa

Cada ampolla de Etopósido Servycal 100 mg contiene:

Etopósido	0,100 g
Ácido Cítrico	0,010 g
Alcohol Bencílico	0,150 g
Polisorbato 80	0,400 g
Polietilenglicol 300	3,250 g
Alcohol absoluto c.s.p.	5,000 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático.

INDICACIONES Y USOS

El etopósido está indicado en el tratamiento de las siguientes neoplasias:

Tumores testiculares refractarios: asociado a otros agentes quimioterápicos y en aquellos pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico y/o radioterápico.

Cáncer de pulmón a pequeñas células: asociado a otros agentes quimioterápicos.

ACCION FARMACOLÓGICA:

FARMACOCINÉTICA: luego de la administración EV de una dosis de etopósido, la disponibilidad de la droga está descripta como un proceso bifásico con una vida media de distribución de aproximadamente 1.5 horas y una vida media terminal de eliminación de aproximadamente 4 a 11 horas. Los valores del clearance corporal total oscilan entre 33 a 48 mL/min o de 16 a 36 mL/min y la vida media terminal de eliminación son independientes de la dosis cuando esta oscila en un rango superior a los 100 –600 mg/m².

Sobre el mismo rango de dosis las áreas bajo las concentraciones plasmáticas vs. las curvas de tiempo (AUC) y los valores de las concentraciones plasmáticas máximas se incrementan linealmente con la dosis. El etopósido no se acumula en el plasma cuando se administran dosis de 100 mg/m² durante 4 a 5 días. Los volúmenes de distribución en estado estable caen en un rango de 18 a 29 litros o 7 a 17 L/m².

Mecanismo de acción/efecto: el etopósido es un inhibidor de la topoisomerasa II. Actúa en la fase pre-mitótica de la división celular para inhibir la síntesis del ADN; es ciclo-celular

dependiente y fase-específico, con el máximo efecto en las fases S y G2 de la división celular.

Absorción: biodisponibilidad oral es variable; media 50% (rango entre 25% y 75%).

Distribución: baja y variable dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las concentraciones son más altas en los pulmones normales que en las metástasis, y son similares en tumores primarios y tejidos normales del miometrio.

Unión a proteínas: muy alta (97%) in vitro. El porcentaje de unión del etopósido, se correlaciona directamente con la albúmina sérica en los individuos normales y pacientes con cáncer. Se ha encontrado que la fracción no unida se correlaciona significativamente con la bilirrubina en un grupo de pacientes con cáncer. La fenilbutazona, el salicilato de sodio y la aspirina, desplazan la unión a proteínas del etopósido in vitro.

Metabolismo: hepático.

Vida media: terminal (bifásica) 7 horas; rango: 3 a 12 horas.

Eliminación: Renal= 44 a 60% (67% sin cambio). -Fecal= hasta un 16% (como droga sin cambio y metabolitos). -Biliar= 6% o menos.

POSOLOGÍA:

*

Nota: según ciertos informes, los dispositivos plásticos hechos con acrílico o "ABS" (es decir un polímero compuesto de acrilonitrilo, butadieno y estireno) suelen quebrarse o presentar filtraciones cuando se introduce etopósido inyectable no diluido.

ETOPÓSIDO SERVICAL Inyectable: la dosis habitual en combinación con otros agentes quimioterápicos, destinada al tratamiento de cáncer testicular varía entre los 75 a 100 mg/m²/día, durante los días "1^o a 5^o del tratamiento, mientras que la dosis será de 100 mg/m²/día los días 1, 3 y 5. En el tratamiento del cáncer de pulmón a pequeñas células, la dosis de *etopósido* inyectable, en combinación con otros agentes quimioterápicos autorizados varía entre los 35 mg/m²/día, durante el término de 3 a 5 días asociado a radioterapia también.

Los cursos de quimioterapia se reiteran a intervalos de 3 a 4 semanas luego de haberse alcanzado la recuperación adecuada del estado de toxicidad general.

La dosis debería ser modificada teniendo en cuenta el efecto mielosupresor ejercido por otras drogas en la combinación o los efectos producidos por la radioterapia o por la quimioterapia, que pudieron haber comprometido la reserva de células pertenecientes a la médula ósea.

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

Preparación de la Administración Intravenosa: el *etopósido* inyectable debe diluirse, antes de su uso, ya sea con una solución de Dextrosa Inyectable al 5%, o con una solución de Cloruro de Sodio al 0.9%, estériles y apirógenas a fin de lograr una concentración final de 0.2 a 0.4 mg/ml.

Si se optare por preparar soluciones por encima de los 0.4 mg/ml. puede producirse una precipitación.

Si bien se han reportado casos de hipotensión con posterioridad a una rápida administración intravenosa, no obstante, es recomendable que se administre la solución de *etopósido* inyectable durante un lapso de 60 minutos de duración. Puede recurrirse a una duración más prolongada si el volumen de la cantidad de líquido a inyectar implicara algún tipo de riesgo.

El etopósido inyectable no debería administrarse a través de una inyección intravenosa rápida: todas las drogas de aplicación parenteral deberían ser examinadas con suma atención para comprobar la presencia de partículas extrañas, o decoloración, antes de proceder a su administración, en caso que el envase y la solución interior así lo permitieren.

Estabilidad: las ampollas de *etopósido* inyectable permanecen estables durante un período de 24 meses, una vez almacenadas a temperatura ambiente menor a 30° C. Los frascos conteniendo la solución ya diluida, con una concentración recomendada de 0.2 o 0.4 mg/ml. permanecen estables durante 96 y 24 horas, respectivamente, a una temperatura ambiente (25° C.) bajo condiciones luminosas normales, tanto en envases de vidrio como plástico.

Deberían tenerse en cuenta todos aquellos procedimientos destinados a la correcta manipulación y eliminación de los productos anticancerígenos. Se han publicado diversos materiales informativos sobre este tema. Sin embargo, no hay una concordancia absoluta acerca del grado de necesidad, o adecuación que ofrecen dichas pautas normativas.

CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad al principio activo. Disfunción hepática severa.

PRECAUCIONES

Generalidades: en todos aquellos casos en que resultara necesario la administración de *etopósido* durante la quimioterapia, el profesional médico debe evaluar la necesidad y utilidad de la droga contra el riesgo que ofrecen las reacciones adversas.

La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si son detectadas desde el comienzo.

Si se producen tales reacciones, la dosis administrada de la droga debería ser reducida o discontinuada.

En tal sentido, de acuerdo con el criterio adoptado por el profesional médico, deberían tomarse las pautas correctivas del caso.

La reinstitución de la terapia con etopósido debería efectuarse con sumo cuidado, teniéndose en cuenta una necesidad adicional de la droga así como una posible recurrencia de su toxicidad.

Tests de Laboratorio: debería llevarse a cabo un recuento periódico y continuo hematológico durante el transcurso del tratamiento con etopósido.

Estos deben realizarse con anterioridad al inicio de la terapia y a intervalos adecuados, durante y con posterioridad a la terapia en cuestión.

Antes de administrarse cada dosis debería efectuarse, al menos, una determinación de los índices hematimétricos.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Trastornos de Fertilidad: los tests de carcinogenicidad con etopósido no se realizaron sobre animales de laboratorio.

El etopósido debería ser considerado como un potente carcinógeno en humanos.

Muy raramente se ha reportado la ocurrencia de una leucemia aguda, con o sin fase preleucémica, en humanos tratados con etopósido junto con otros agentes antineoplásicos.

Se procedió a establecer el potencial mutagénico y genotóxico de etopósido en células mamarias.

El etopósido provocó aberraciones en el número y estructura de los cromosomas en las células murinas embrionarias y en las células hematopoyéticas humanas; mutaciones de los genes en las células ováricas del hámster chino; y daños en el ADN por ruptura de la cadena y en los enlaces de cruzamiento entre el ADN y las proteínas en las células de los ratones afectadas por la leucemia.

Asimismo, el etopósido provocó un aumento en los intercambios de cromátides hermanos correspondientes a las células ováricas del hámster chino.

El tratamiento con los ratones de raza Suiza-Albino, quienes recibieron una dosis de 1,5 mg/kg por vía I.P. de etopósido al día 7° de gestación aumentó la incidencia de muerte intrauterina y malformaciones fetales, y de manera significativa, aumentó el peso corporal promedio del feto. El aumento del peso corporal maternal no se vio afectado.

El tratamiento realizado sobre ratas SPF embarazadas que recibieron una dosis de 1,2 mg/kg/día, por vía intravenosa, de etopósido, durante el transcurso de 10 días, condujo a una mortalidad prenatal del 92 %; 50 % de los fetos resultaron ser anormales.

Embarazo (Ver sección Advertencias).

Madres en Etapa de Lactancia: se desconoce si esta droga es excretada por la leche materna. Debido a que son muchas las drogas excretadas por la leche materna y debido al potencial que los lactantes puedan experimentar reacciones adversas serias luego de

haber recibido etopósido, la paciente debería tomar la decisión de optar por discontinuar el amamantamiento, o bien por discontinuar la administración de la droga, teniéndose en cuenta la importancia de la droga para la madre del lactante.

Uso Pediátrico: no se ha establecido el grado de seguridad y efectividad del etopósido en niños.

Para su uso inyectable, el etopósido, contiene polisorbato "80". En bebés prematuros, se han detectado casos de un síndrome que pone en riesgo la vida del paciente. Este síndrome ha producido trastornos renales, hepáticos, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis, asociados con un producto de la vitamina "E" inyectable conteniendo polisorbato "80". Asimismo, se han reportado casos de reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos. (Ver sección Advertencias).

ADVERTENCIAS: los pacientes medicados con etopósido desarrollan mielosupresión durante y después de la terapia. Se han reportado casos fatales debidos a mielosupresión.

Mielosupresión dosis limitante ha sido la toxicidad más significativa asociada a la terapia con etopósido.

Además deberá solicitarse los siguientes estudios antes de iniciar el tratamiento con etopósido o antes de cada ciclo de quimioterapia con esta droga: recuento plaquetario, hemoglobina, recuento y fórmula leucocitaria, y recuento eritrocitos.

Cuando los recuentos plaquetarios revelen valores por debajo de $100.000/\text{mm}^3$ o el recuento absoluto de neutrófilos sea menor a $1500/\text{mm}^3$, la terapia con etopósido deberá discontinuarse hasta que los mismos retornen a valores normales.

También se han reportado reacciones de tipo anafilácticas, sobre las cuales los médicos deberán ser advertidos, éstas se manifiestan por: escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea, e hipotensión.

Un número importante de reacciones anafilácticas leves han sido reportadas en niños que han recibido infusiones con etopósido en dosis más altas que las recomendadas. El tratamiento de las mismas es sintomático. Ante la aparición este tipo de reacciones la infusión deberá finalizarse de inmediato, debiendo administrarse agentes vasopresores, corticoesteroides, antihistamínicos, o expansores plasmáticos, de acuerdo al criterio del médico tratante.

La infusión intravenosa de etopósido deberá ser administrada en un lapso de 60 minutos de duración, episodios de hipotensión han sido reportados relacionados con una rápida administración intravenosa.

Embarazo: el etopósido causa daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas, El etopósido ha demostrado ser teratogénico en ratas y ratones.

Cuando se administraron dosis de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente $1/20$ de la dosis administrada en humanos sobre una base mg/m^2) durante la organogénesis causó toxicidad maternal, embriotoxicidad y teratogenicidad (anormalidades esqueléticas, encefalocele, y anoftalmia).

Las mujeres en edad y con potencialidad de concebir deben ser advertidas para evitar comenzar con un embarazo. Si esta droga es administrada en una mujer embarazada y si

quedase embarazada mientras está siendo tratada con esta droga, la paciente debe ser informada sobre los riesgos potenciales de la misma para el feto.

El etopósido debe ser considerado como un potencial carcinógeno cuando se utiliza en seres humanos. Se ha descrito también la aparición de una leucemia aguda con o sin fase preleucémica en pacientes tratados con etopósido sólo o en asociación con otros agentes antineoplásicos.

El riesgo de desarrollar un síndrome leucémico o preleucémico no ha sido aún bien determinado.

REACCIONES ADVERSAS: los siguientes datos referidos a las reacciones adversas se basan tanto en la administración por vía oral como intravenosa de etopósido, como único agente, utilizándose diferentes cronogramas de dosificación para el tratamiento de una amplia variedad de patologías malignas.

Toxicidad Hematológica: se comprobó que la mielosupresión guardaba estrecha relación con la dosis de la droga y con las correspondientes limitaciones; los nadires de granulocitos se produjeron de 7 a 14 días luego de la administración de la droga, mientras que los nadires plaquetarios se produjeron transcurridos de 9 a 16 días luego de la administración de la droga. La recuperación de la médula ósea ha resultado por lo general ser completa al 20º día de administrada la droga, no habiéndose observado ninguna toxicidad acumulativa. Se reportaron fiebre e infección en aquellos pacientes con neutropenia.

Muy raramente se ha reportado la aparición de leucemia aguda, con o sin fase preleucémica, en humanos tratados con etopósido, junto con otros agentes antineoplásicos. (Ver sección Advertencias).

Toxicidad Gastrointestinal: Las principales toxicidades gastrointestinales se manifiestan como náuseas y vómitos. El grado de severidad de estas reacciones es generalmente leve a moderado. Así, se requirió la discontinuación del tratamiento en alrededor del 1% de los pacientes. En líneas generales, las náuseas y los vómitos pueden controlarse a través de una terapia antiemética estandarizada. Las toxicidades gastrointestinales se producen más frecuentemente luego de la administración oral que luego de la administración intravenosa.

Hipotensión: se han reportado casos de hipotensión transitoria luego de producida una rápida administración intravenosa en el 1 % a 2 % de los pacientes estudiados. Esta reacción no se encuentra asociada con toxicidad cardíaca o con los cambios electrocardiográficos. No se observó ninguna hipotensión retardada. Para impedir este evento adverso no demasiado habitual, se recomienda administrar etopósido a través de una infusión intravenosa lenta durante un período de 60 minutos de duración. De producirse la hipotensión, habrá que interrumpir la infusión del medicamento y proceder a administrar líquidos o a recurrir a alguna otra terapia de apoyo adecuada. Reinicie la infusión pero ya de un modo más lento aun.

Reacciones Alérgicas: se reportó entre un 0.7% a un 2% de los pacientes que recibieron etopósido por vía intravenosa y menos del 1% de aquéllos que recibieron el producto por vía oral, y mediante cápsulas, evidenciaron reacciones del tipo anafilácticas, caracterizadas por la presencia de escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y/o hipotensión. Estas reacciones por lo general han ofrecido una pronta respuesta satisfactoria cuando se ha optado por interrumpir la infusión del medicamento y se ha decidido administrar agentes vasopresores, corticosteroides, antihistamínicos u otros compuestos que aumentan el volumen respiratorio, según aquello que el profesional médico considere más adecuado. No obstante, las reacciones de esta naturaleza pueden ser fatales. Se han reportado además casos de hipertensión y rubor. A menudo la tensión arterial se estabiliza en un par de horas luego de haberse interrumpido la infusión del medicamento. Estas reacciones de tipo anafilácticas han tenido lugar durante la infusión inicial con etopósido.

En plena relación con las reacciones descritas anteriormente, algunas veces se observaron casos de hinchazón facial y de lengua, tos, diaforesis, cianosis, rigidez en la garganta, laringoespasmo, lumbalgia y/o pérdida del estado de conciencia. Asimismo, en muy pocas oportunidades, se reportó apnea asociada aparentemente con un estado de hipersensibilidad.

Con muy escasa frecuencia se evidenciaron erupciones, urticaria y/o prurito tras la administración de las dosis recomendadas. Con las dosis empleadas durante el desarrollo de las investigaciones, se reportó un caso de erupción maculopapular eritematosa pruriginosa generalizada, relacionada con la perivasculitis observada en el paciente.

Alopecia: en más del 66 % de los pacientes, se observó una alopecia reversible, que a veces, llega a producir una alopecia total.

Otras Toxicidades: en muy pocos casos, se registraron las siguientes reacciones adversas, a saber: alteraciones del gusto, fiebre, pigmentación, dolor abdominal, constipación, disfagia, ceguera cortical transitoria y neuritis óptica. Por otra parte, se registró un único caso de dermatitis por efectos de la radiación.

En el caso de la administración de dosis de etopósido mucho más elevadas que las recomendables, se reportaron casos de toxicidad hepática. Asimismo, se reportó acidosis metabólica en aquellos pacientes que recibieron dosis sumamente altas.

En la tabla que aparece a continuación, pueden observarse las incidencias de las reacciones adversas. Tales incidencias se basan en datos provenientes de estudios realizados sobre un total de 2.081 pacientes cuando se optó por utilizar etopósido como único agente, en forma inyectable.

EFECTO ADVERSO PROVOCADO POR LA DROGA	RANGO DE PORCENTAJE(%) DE INCIDENCIA REPORTADO
Toxicidad hematológica	

Leucopenia (menos de 1.000 GB (*) / mm ³)	3 - 17
Leucopenia (menos de 4.000 GB / mm ³)	60 - 91
Trombocitopenia (menos de 50.000 plaquetas/ mm ³)	1 - 20
Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/ 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
Toxicidad hepática	0 - 3
Alopecia	8 - 66
Neurotoxicidad periférica	1 - 2
Hipotensión	1 - 2
Reacciones alérgicas	1 - 2
GB Glóbulos Blancos	

SOBREDOSIS: no se ha comprobado la existencia de ningún antídoto para el tratamiento de los casos de sobredosis con etopósido .

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez : Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES:

ETOPÓSIDO SERVYCAL INYECTABLE: envases conteniendo 1 ampolla para venta al público.

CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ ENTRE 15 Y 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N° 50.052

Dirección Técnica : Pamela Carla Marcuzzi – Farmacéutica, Bioquímica
Servycal S.A.

José Ingenieros 2489 – (B1636EPS)-Olivos-Prov. Bs. As.-Argentina

Tel./Fax (054-11) 4794-9382

www.servycal.com

Elaborado en: Palpa 2870 – (C1426 DPB) – C.A.B.A. - Argentina

Revisión 08/2005