Inhibidor de la enzima ácido desoxirribonucleico (ADN) topoisomerasa II (Top2). Ciclo dependiente específico de fase G2. Su mecanismo de acción se basa en estabilizar la unión de Top2 y el ADN, evitando la reunión de las hebras rotas de ADN y así, la condensación correcta de los cromosomas. El etopósido se incluye dentro del grupo de las epipodofilotoxinas.

USO CLÍNICO

- Leucemias agudas, enfermedad de Hodgkin (EH) y linfoma no Hodgkin (LNH) (**A**).
- Neuroblastoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing (**E:** *off-label*).
- Tumores germinales y del sistema nervioso central (**E:** *off-label*).
- Acondicionamiento previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral:

- 50-100 mg/día durante 14 a 21 días.
- Comercializado en forma de cápsula blanda, el contenido puede disolverse en un zumo ácido hasta una concentración que no exceda los 0,4 mg/ml. Si es necesario, la presentación intravenosa puede administrarse vía oral como se ha descrito anteriormente.

Vía parenteral:

LMA en inducción:

- 125 mg/m^2/día durante 3 días (HVH-LAM-2002).
- Niños <1 año: 75 mg/m^2/día durante días 1-5 (en combinación) (Gibson, 2011).
- Niños >1 año: 100 mg/m^2/día durante días 1-5 (en combinación) (Gibson, 2011).

EH:

- 125 mg/m^2/día 3 días (OEPA).
- Niños >4 años: 200 mg/m^2/día durante 3 días cada 3 semanas (4 ciclos en combinación) (BEACOPP).

LNH:

- Consolidación: 200 mg/m^2/día durante 3 días (CYVE).
- Mantenimiento: 150 mg/m^2/día 3 días (LM89) Neuroblastoma de alto riesgo.
- 175 mg/m2/día durante dos días cada 20 días (4 ciclos en total) (COJEC).
- Niños >1 año: 100-200 mg/m^2/día durante 3-5 días consecutivos (en combinación) (Kaneko).

Sarcoma:

- Niños >1 año: 100 mg/m^2/día 5 dosis durante días 0-4 cada 3 semanas (en combinación).
- 150 mg/m^2/día 3 dosis durante días 1-3 (en combinación) (VACIE).

Acondicionamiento pretrasplante alogénico:

- 30 mg/kg en infusión de 10 horas.
- Niños >1 año: 30-60 mg/kg/día como dosis única 3 o 4 días antes del trasplante.

Tumores germinales:

- 50-100 mg/m^2/día durante los días 1-5.
- 100 mg/m^2/día durante días 1, 3, y 5 cada 3-4 semanas.

Insuficiencia renal:

Aunque la ficha técnica no aporta datos de ajuste de dosis, Aronoff recomienda los ajustes siguientes:

- FG >50 ml/minuto/1,73 m^2: ningún ajuste de dosificación.
- FG 10-50 ml/minuto/1,73 m^2: administrar el 75 % de dosis.
- FG <10 ml/minuto/1,73 m^2: administrar el 50 % de dosis.
- Hemodiálisis/diálisis peritoneal: administre el 50 % de dosis.
- Terapia de reemplazo renal continuo (CRRT): administrar el 75 % de dosis.

Insuficiencia hepática:

- Bilirrubina 1,5-3 mg/dl o AST >3 × ULN: Administrar el 50% dosis.
- Bilirrubina >3 mg/dl: considerar evitar el uso o administrar el 25% de la dosis.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

No se debe administrar etopósido si la bilirrubina es mayor de 5 mg/dl.

PRECAUCIONES

Agente mutagénico, cancerígeno, teratogénico y embriotóxico: use precauciones apropiadas para el manejo y la disposición (NIOSH, 2012).

Han sido documentadas leucemias agudas secundarias al tratamiento con etopósido. Mielosupresión grave relacionada con la dosis: hemorragias o infecciones pueden ocurrir. Debe evitarse el tratamiento en caso de plaquetas <50,000/mm^3 o recuento de neutrófilos (ANC) <500/mm^3.

Puede darse hipotensión debido a la infusión rápida de etoposido; se debe infundir en al menos 30-60 minutos. Si se produce hipotensión, se debe interrumpir la infusión y administrar hidratación medidas de soporte, así como reducir la velocidad de administración en sucesivas administraciones.

EFECTOS SECUNDARIOS

- La diarrea fue la toxicidad dosis limitante en un estudio pediátrico con etopósido oral.
- La toxicidad hematológica es la principal limitante de dosis, con nadir de leucocitos entre los días 7 y 14 tras la administración. Se presentan náuseas y vómitos en el 10-20% de los pacientes y alopecia en un 10-30%.
- Las reacciones alérgicas se pueden dar en el 5 a 8% de los pacientes, aunque el riesgo se minimiza con infusiones lentas.
- Existe riesgo de segundas neoplasias a largo plazo, especialmente de leucemia mieloblástica aguda de fenotipo monocítico (M4 y M5). En estas leucemias frecuentemente se observa afectado el 11q con traslocación del gen *MLL* y en contraste con las secundarias a alquilantes, muestran un periodo de aparición más corto, con una media de 24-30 meses.
- Otros efectos secundarios menos frecuentes son: flebitis, neuropatía periférica moderada, hepatotoxicidad y dermitis en áreas radiadas previamente.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La ciclosporina incrementa los niveles plasmáticos de etopósido. En general los fármacos antiepilépticos aumentan su aclaramiento.
- El etopósido desplaza la warfarina de su proteína de unión, provocando un aumento en el tiempo de protrombina.
- La administración de vacunas de virus vivos está contraindicada.

DATOS FARMACÉUTICOS

Vía parenteral:

Excipientes: ácido cítrico, polisorbato 80, etanol, macrogol 300. Algunas presentaciones contienen alcohol bencílico (20 mg/ml) y etanol (260,60 mg/ml).

Conservación:

- Vial: a 25 °C dentro del embalaje original. Es estable hasta 72 horas a 25 °C tras perforar el cierre de caucho.
- Dilución: una vez diluido, es estable física y químicamente estable durante 96 y 24 horas respectivamente, a temperatura no superior a 25 °C y con luz fluorescente normal. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente. En caso de no hacerlo, los tiempos de conservación y las condiciones antes del uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas a temperaturas entre 2 y 8 °C, a menos que se haya efectuado la dilución en condiciones asépticas controladas y validadas.
- Preparación: la estabilidad física de la dilución endovenosa depende de la concentración. Se prepara diluyendo con SF al 0,9% o SG al 5% a concentración entre 0,2-0,4mg/ml. El riesgo de precipitación aumenta a partir de concentraciones mayores de 0,4 mg/ml. Para administrar altas dosis, el etopósido no se debe diluir, infundiéndose por vía venosa central mediante jeringa de cristal o cloruro de polivinilo.

Administración: La administración en perfusión endovenosa debe realizarse en una hora como

mínimo.

Vía oral:

Excipientes: ácido cítrico monohidrato, macrogol 400, glicerol, agua purificada.

Conservación: no precisa condiciones especiales de conservación.

Administración: bien tolerado. Las cápsulas deben tomarse preferentemente con el estómago vacío.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum, en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Drug information handbook for Oncology. 8.ª ed. Lexi-Comp's drug reference handbooks; 2012.
- Le Deley MC, Vassal G, Taibi A, *et al.* High cumulative rate of secondary leukemia after continuous etoposide treatment for solid tumors in children and young adults. Pediatr Blood Cancer. 2005;45:25-31.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Mollee P, Gupta V, Song K, *et al*. Long-term outcome after intensive therapy with etoposide, melphalan, total body irradiation and autotransplant for acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2004;33:1201-8.
- Palle J, Britt-Marie F, Göran G, *et al.* Etoposide pharmacokinetics in children treated for acute myeloid leukemia. Anticancer Drugs. 2006;17(9):1087-94.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).