

# TOPOTECAN MICROSULES

## TOPOTECAN 4 mg

Injectable liofilizado  
Industria Argentina  
Venta Bajo Receta Archivada

### Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Topotecan (como clorhidrato) . . . . .	4 mg
Manitol . . . . .	48 mg
Acido tartárico . . . . .	20 mg
Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. . . . .	pH 3,0

### Acción terapéutica:

Antineoplásico. Inhibidor de la topoisomerasa-1  
ATC: L01XX17

### Indicaciones:

Tratamiento del carcinoma de ovario metastásico luego del fracaso con la quimioterapia inicial.

Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad sensible luego del fracaso del tratamiento con quimioterapia de primera línea.

### Acción farmacológica:

Topotecan es un inhibidor de la topoisomerasa-1. La topoisomerasa-1 es una enzima que disminuye la tensión de torsión del ADN superenrollado, lo que permite procesos celulares esenciales como replicación, recombinación, reparación y transcripción del ADN.

También actúa en el resellado del ADN.

El Topotecan se une al complejo ADN-Topoisomerasa-1, normalmente transitorio y lo estabiliza. Este proceso es reversible al eliminar el fármaco pero el daño provocado

al ADN conduce finalmente a la muerte celular. Por esta acción citotóxica actúa sobre las células cancerosas impidiendo su reproducción.

### Farmacocinética:

Topotecan administrado por vía intravenosa se depura con rapidez del plasma. Sólo 20 a 35% del fármaco total en el plasma se encuentra en forma de lactona activa. La vida media de lactona activa es de 2 a 3,5 horas. La unión a proteínas plasmáticas es baja, entre 7 y 35%.

Se han caracterizado tres metabolitos de Topotecan: topotecan N-desmetil; topotecan-O-glucurónido y topotecan-O-glucurónido-N-desmetil pero el metabolito activo es lactona.

Entre el 25 y 70% de la dosis administrada se excreta por orina en el transcurso de 24 horas por lo cual la dosis se debe reducir en función del clearance de creatinina.

### Posología-Modo de administración:

La utilización de Topotecan está reservada a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica bajo el control de un médico oncólogo.

La dosis recomendada de Topotecan es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa durante 30 minutos, diariamente, durante 5 días seguidos cada tres semanas. Si no hay progresión del tumor se recomienda un mínimo de

4 ciclos de tratamiento. En estudios clínicos el tiempo medio de respuesta al tratamiento fue de 9 a 12 semanas para el cáncer de ovario y de 5 a 7 semanas para el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Antes de iniciar el tratamiento con TOPOTECAN MICROSULES se deberá realizar un recuento basal de neutrófilos que no debe ser inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup> y un recuento de plaquetas que debe ser superior a 100.000 células/mm<sup>3</sup>.

En caso de neutropenia severa la dosis deberá reducirse en 0,25 mg/m<sup>2</sup> para los ciclos siguientes.

Una alternativa en el caso de neutropenia severa es administrar G-CSF 24 horas después de finalizado el ciclo de Topotecan o sea al 6to día del ciclo de tratamiento.

#### **Dosis en poblaciones especiales:**

**Insuficiencia hepática:** no es necesario un ajuste de dosis en estos casos (Bilirrubina > 1,5 a < 10 mg/dl). Topotecan es hepatotóxico.

**Insuficiencia renal:** en insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 40 a 60 ml/min) no es necesario modificar la dosis.

En insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 20 a 39 ml/min) se debe reducir la dosis a 0,75 mg/m<sup>2</sup>.

No existen datos sobre la dosificación conveniente en pacientes con insuficiencia renal severa.

**Ancianos:** no se requiere ajuste de dosis a menos que existan alteraciones de la función renal.

#### **Modo de preparación:**

Topotecan es un compuesto tóxico. Como otros agentes anticancerosos citotóxicos debe manipularse con precaución. Preparar la solución bajo una campana con flujo laminar usando guantes y ropa protectora.

Si llegara a tener contacto con la piel se debe lavar minuciosamente con agua y jabón. Las mucosas se deben lavar con abundante agua.

Cada frasco ampolla de 4 mg de TOPOTECAN MICROSULES se diluye en 4 ml de agua estéril para inyección.

Esta ampolla diluida es estable a una temperatura de 20 a 25°C durante 24 horas protegido de la luz.

La solución para infusión se disuelve en una solución de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% antes de su administración. Esta solución no contiene conservadores antibacterianos por lo cual el producto debe ser utilizado en forma inmediata luego de su dilución.

#### **Contraindicaciones:**

Pacientes con hipersensibilidad previa a Topotecan o a algún componente de la fórmula.

Embarazo y lactancia.

Depresión severa de la médula ósea.

#### **Advertencias:**

La supresión de la médula ósea es el signo de toxicidad de Topotecan que limita la dosis.

Se han descrito diferentes grados de toxicidad en estudios:

**Neutropenia grado 4:** (<500 cél/mm<sup>3</sup>) puede ocurrir en un 39% de todos los cursos de tratamiento. En un 23% de los pacientes se presentó neutropenia febril relacionada a sepsis. En 1% de los pacientes la sepsis resultó fatal.

**Trombocitopenia grado 4:** (<25.000 cél/mm<sup>3</sup>) ocurre en el 27% de los pacientes. La necesidad de transfusión plaquetaria ocurrió en un 15% de los pacientes.

**Anemia grado 3-4:** (<8g/dl) ocurre en un

37% de los pacientes. Aproximadamente un 52% de los pacientes requirieron transfusión. Un curso fatal relacionado al tratamiento se presentó entre 1 a 5%.

**Función de la médula ósea:** se deben realizar monitoreos frecuentes de la médula ósea en pacientes bajo tratamiento con Topotecan. Cuando el recuento de neutrófilos sea  $< 1000 \text{ cel/mm}^3$ , de plaquetas  $< 100.000 \text{ cel/mm}^3$  y los niveles de hemoglobina  $< 9 \text{ g/dl}$  no se deben realizar cursos de tratamiento posteriores.

Mielotoxicidad severa se ha descrito en el uso combinado de Topotecan con cisplatino.

#### **Precauciones:**

Con la extravasación de Topotecan se pueden producir eritema y contusiones locales leves.

Monitoreos frecuentes de la función hematológica son esenciales.

#### **Interacciones medicamentosas:**

Cuando Topotecan es utilizado en asociación con otros productos en la quimioterapia, las dosis de cada uno de ellos debe ser disminuida con el fin de mejorar su tolerancia.

No se describen interacciones desfavorables salvo con los derivados de platino.

**Cisplatino:** la administración concomitante provoca severa mielosupresión probablemente porque cisplatino induce toxicidad tubular renal.

#### **Carcinogénesis-Mutagénesis-Trastornos de la fertilidad:**

Topotecan es genotóxico en células de mamíferos y probablemente carcinogénico. Se describe acción mutagénica en animales.

#### **Embarazo y lactancia:**

Topotecan puede causar daño fetal cuanto se

administra durante la gestación. Cuando se produce el embarazo durante el tratamiento con Topotecan puede presentarse mortalidad fetal post-implante. Las malformaciones más frecuentes fueron oftalmológicas (microftalmia, anoftalmia, coloboma de retina, ectopia orbital, retina en escarapela) cerebrales (dilatación de ventrículos cerebrales) de cráneo y vértebras. Se desconoce si Topotecan se excreta por leche materna.

Topotecan está contraindicado en estos períodos.

#### **Pediatría:**

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecido.

#### **Reacciones adversas:**

##### *Hematológicas:*

	<b>% de incidencia</b>
Neutropenia	
<1.500 células/mm <sup>3</sup>	97
<500 células/mm <sup>3</sup>	78
Leucopenia	
<3000 células/mm <sup>3</sup>	97
<1000 células/mm <sup>3</sup>	32
Trombocitopenia	
<75000/mm <sup>3</sup>	69
<25000/mm <sup>3</sup>	27
Anemia	
<10g/dl	89
<8g/dl	37
Sepsis y fiebre/infección con grado 4 de Neutropenia	23
Transfusiones de plaquetas	15
Transfusiones de glóbulos rojos	52

*Genitourinarias:* ocasionalmente aumento de creatinina sérica, proteinuria, hematuria.

*Gastrointestinales:* Frecuentes náuseas, vó-

mitos, diarrea, constipación, dolor abdominal, estomatitis, anorexia.

*Piel y Faneras:* frecuente (31%) alopecia. Rara vez dermatitis severa, prurito severo.

*Sistema Nervioso Central y Periférico:* frecuentemente cefaleas; ocasionalmente parestesias.

*Hepatobiliares:* ocasionalmente (de 1 al 10%) aumento de TGO y TGP y bilirrubina.

*Respiratorios:* ocasionalmente disnea, tos, neumonía. Rara vez embolismo pulmonar.

*Generales:* dolor que incluye dolor corporal generalizado, de huesos y de espalda.

Astenia, fatiga.

Rara vez reacciones alérgicas como angioedema o reacciones anafilácticas.

#### **Sobredosis:**

La principal manifestación de sobredosis se puede considerar la supresión de la médula ósea que será tratada según corresponda al grado de compromiso de cada grupo hematológico.

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

***Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:***

***(011) 4962-2247/6666***

***Hospital A. Posadas:***

***(011) 4654-6648/4658-7777”***

***“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”***

***Conservar a temperatura entre 20 y 25°C protegido de la luz.***

***La solución reconstituida preparada para diluir se puede conservar entre 20 y 25°C durante 24 hs al abrigo de la luz.***

***La solución diluida para infusión intravenosa no posee agentes antimicrobianos y debe ser utilizada inmediatamente.***

***“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”***

#### **Presentación:**

**TOPOTECAN MICROSULES:** Envases con 1 y 5 frascos-ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.570

**Director Técnico:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**Elaboración:** Palpa 2870/76, CABA.

**Fecha última revisión:** 30/7/2004