

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HYCAMTIN®
Clorhidrato de topotecán para Inyección
Liofilizado para Solución inyectable 4 mg
(Para uso intravenoso)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Clorhidrato de topotecán.

Polvo liofilizado y estéril, en frascos ampolla de dosis únicas, para infusión intravenosa después de su reconstitución y dilución adicional.

Polvo para reconstituir una solución para infusión, 4 mg.

Cada frasco ampolla de 4 mg contiene 4 mg de topotecán como clorhidrato de topotecán.

2. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Polvo para infusión intravenosa.

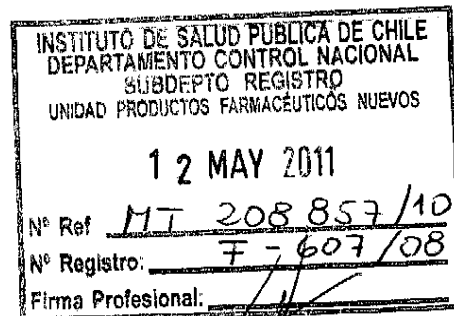
3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

3.1. Indicaciones

HYCAMTIN® está indicado en el tratamiento de:

- Cáncer ovárico metastásico, después del fracaso de la quimioterapia inicial o subsiguiente.
- Enfermedad sensible de cáncer pulmonar de células pequeñas, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea. En estudios clínicos sometidos para aprobación de respaldo, la enfermedad sensible fue definida como aquella que responde a la quimioterapia pero que después progresa cuando menos 60 días (en el estudio en Fase III), o cuando menos 90 días (en los estudios en Fase II) después de la quimioterapia (*Véase la Sección Estudios Clínicos*).

En combinación con cisplatino, HYCAMTIN® está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente o en Etapa IV-B confirmada histológicamente, que no pueda ser tratado con cirugía y/o radioterapia.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Consulte la sección Estudios Clínicos para conocer los datos de eficacia.

3.2. Dosis y Administración

HYCAMTIN® debe reconstituirse y luego diluirse antes de usarlo (*Véase Instrucciones de Uso/Manejo Preparación para la Administración*).

Antes de la administración del primer ciclo de **HYCAMTIN®**, los pacientes deben tener un recuento basal de neutrófilos ~~mayor o igual a~~ $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y un recuento de plaquetas ~~mayor o igual a~~ $\geq 100 \times 10^9/L$ y un nivel de hemoglobina mayor o igual 9 g/dL.

Carcinoma ovárico y carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Dosis inicial

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

La dosis recomendada de **HYCAMTIN®** (clorhidrato de topotecán) es de 1.5 mg/m^2 por infusión intravenosa durante 30 minutos diariamente durante 5 días consecutivos, empezando el día 1 de un ciclo de 21 días. En ausencia de progresión del tumor, se recomienda un mínimo de cuatro ciclos, debido a que la respuesta tumoral podría ser retardada. El tiempo promedio de respuesta en tres estudios clínicos de cáncer ovárico fue de 9 a 12 semanas, mientras que el tiempo promedio de respuesta en cuatro estudios de cáncer pulmonar de células pequeñas fue de 5 a 7 semanas.

Dosis subsiguientes

~~El topotecán~~ **HYCAMTIN®** no debe ser administrado nuevamente a menos que el recuento de neutrófilos sea mayor o igual a $1 \times 10^9/L$, las plaquetas mayor o igual a $100 \times 10^9/L$, y la concentración de hemoglobina mayor o igual a 9 g/dL (después de una transfusión, si es necesaria).

La práctica oncológica estándar para el tratamiento de la neutropenia consiste en ~~administrar topotecán~~ **HYCAMTIN®** con otros medicamentos (por ejemplo, G-CSF), o bien, reducir la dosificación para mantener los recuentos de neutrófilos.

Si se opta por reducir la dosificación en pacientes que experimenten neutropenia severa (recuento de neutrófilos menor o igual a $0.5 \times 10^9/L$) durante siete días o más, o neutropenia severa asociada con fiebre o infección, o que hayan retrasado su tratamiento debido a neutropenia, se debe reducir la dosis en $0.25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ hasta $1.25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (o de manera subsiguiente, a $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, si es necesario).

De manera similar, se deben reducir las dosis si el recuento plaquetario desciende por debajo de $25 \times 10^9/L$.

En estudios clínicos, se suspendió la administración de topotecán para infusión intravenosa si la dosis debía reducirse a menos de 1.0 mg/m^2 .

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cáncer Cervicouterino

Dosis Inicial

La dosis recomendada de topotecán es 0.75 mg/m^2 , administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos diariamente en los días 1, 2 y 3. El cisplatino se administra como una infusión intravenosa en el Día 1, a una dosis de 50 mg/m^2 , y después de la dosis de topotecán HYCAMTIN®. Este esquema de tratamiento se repite cada 21 días, a lo largo de 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis subsiguientes

El topotecán HYCAMTIN® no debe re-administrarse, a menos que el recuento de neutrófilos sea mayor o igual que $1.5 \times 10^9/\text{L}$, el recuento de plaquetas sea mayor o igual que $100 \times 10^9/\text{L}$, y el nivel de hemoglobina sea mayor o igual que 9 g/dL (después de una transfusión, si fuera necesario).

La práctica oncológica estándar para el tratamiento de la neutropenia consiste en administrar HYCAMTIN® con otros medicamentos (p.ej., G-CSF), o bien, reducir la dosis para mantener los recuentos de neutrófilos.

Se elige reducir la dosis en ~~Para los~~ pacientes que presentan neutropenia ~~severa febril~~ (recuento de neutrófilos menor que $\pm 0.5 \times 10^9/\text{L}$, durante 7 días o más, o neutropenia severa asociada con fiebre o infección, o en pacientes que hayan tenido un retraso en su tratamiento debido a la presencia de neutropenia. ~~con una temperatura de 38°C o superior~~), se recomienda que La dosis debe reducirse se reduzca en 20% (hasta 0.60 mg/m^2) para los ciclos siguientes (o reducirla subsiguientemente a $0.45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$)

De manera similar, se debe reducir la dosis si los recuentos plaquetarios descienden por debajo de $25 \times 10^9/\text{L}$.

Para los pacientes cuyo recuento de plaquetas caiga por debajo de $10 \times 10^9/\text{L}$, se recomienda que la dosis de topotecán se reduzca en 20% a 0.60 mg/m^2 .

Dosis en combinación:

Puede ser necesario ajustar la dosis si el topotecán HYCAMTIN® se administra en combinación con otros agentes citotóxicos (Ver ~~Interacciones~~ *precauciones*).

~~Ajuste de la Dosis en Poblaciones Especiales~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Niños

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia del fármaco en la población pediátrica, no se pueden hacer recomendaciones sobre el tratamiento de niños con **HYCAMTIN®**.

Personas de edad avanzada

Aparentemente no se requiere ajustar la dosis en el tratamiento de pacientes en edad avanzada, a excepción de los ajustes relacionados con la función renal.

Insuficiencia Renal

Monoterapia

No parece requerirse ajuste de la dosis para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} 40 a 60 mL/min). Se recomienda ajustar la dosis a 0.75 mg/m^2 para los pacientes con insuficiencia renal moderada (20 a 39 mL/min). Los datos disponibles acerca de pacientes con insuficiencia renal severa son insuficientes para proporcionar una recomendación posológica. La recomendación de la dosis de **HYCAMTIN®** para pacientes con insuficiencia renal moderada (20 a 39 mL/min) se basa en estudios realizados en pacientes con cáncer ovárico y con cáncer pulmonar de células pequeñas.

Tratamiento combinado

Se recomienda que **HYCAMTIN®** en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer cervicouterino solamente se inicie en pacientes con creatinina sérica menor o igual a 1.5 mg/dL. Si durante el tratamiento combinado de topotecán/cisplatino los niveles de creatinina exceden de 1.5 mg/dL, se recomienda consultar la información para prescribir completa para cualquier recomendación sobre la reducción/continuación de la dosis de cisplatino. Si se discontinúa el cisplatino, no hay datos suficientes referentes a la continuidad de la monoterapia con topotecán en pacientes con cáncer cervicouterino.

Insuficiencia Hepática:

No parece requerirse ajuste de la dosis para tratar pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina plasmática $\rightarrow 1.5$ a $\leftarrow 10 \text{ mg/dL}$ en el intervalo de 1.5 a 10 mg/dL).

PREPARACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Precauciones

~~**HYCAMTIN®** es un fármaco citotóxico antineoplásico. Igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, **HYCAMTIN®** debe prepararse bajo una campana de ventilación con flujo laminar vertical, usando guantes y ropa protectora. Si la solución de **HYCAMTIN®** entra en contacto con la piel, ésta~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~debe lavarse en forma inmediata con jabón y agua. Si HYCAMTIN® entra en contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse con abundante agua.~~

Preparación para Administración Intravenosa

~~Cada frasco ampolla de 4 mg de HYCAMTIN® se reconstituye con 4 mL de Agua Estéril para Inyección. Luego, el volumen apropiado de la solución reconstituida se diluye en Cloruro de Sodio al 0.9% para Infusión Intravenosa o Dextrosa al 5% para Infusión Intravenosa antes de su administración. Como la presentación farmacéutica liofilizada no contiene ningún conservante antibacteriano, el producto reconstituido debe usarse inmediatamente.~~

3.3. Contraindicaciones

El topotecán HYCAMTIN® está contraindicado en pacientes que:

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

- Tengan una historia de reacciones de hipersensibilidad al topotecán o a cualquiera de sus excipientes.
- Estén embarazadas o amamantando.
- Presenten una supresión severa de la médula ósea previo al inicio del primer ciclo de tratamiento, con un recuento basal de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9/L$ y/o un recuento plaquetario menor ~~que e~~ ~~igual~~ a $100 \times 10^9/L$.

3.4. Advertencias y Precauciones

El tratamiento con topotecán HYCAMTIN® debe ser iniciado bajo la dirección de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos.

Existen casos de toxicidad hematológica relacionada con la dosis, por lo cual se deben realizar hemogramas completos de manera periódica, incluyendo recuentos plaquetarios. (Véase Dosis y Administración).

Al igual que otros fármacos citotóxicos, el topotecán HYCAMTIN® es capaz de ocasionar mielosupresión severa. Se han notificado casos de sepsis, vinculadas a la mielosupresión y muertes ocasionadas por sepsis, en pacientes tratados con topotecán HYCAMTIN® (véase Efectos Adversos).

La neutropenia inducida por el topotecán es capaz de ocasionar colitis neutropénica. En estudios clínicos realizados con topotecán, se han notificado muertes ocasionadas por colitis neutropénica. En pacientes que presenten fiebre, neutropenia y algún patrón compatible de dolor abdominal, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen colitis neutropénica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El ~~topotecán~~ **HYCAMTIN®** ha sido asociado con reportes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos de los cuales han sido mortales (*véase Reacciones Adversas*). Entre los factores de riesgo subyacentes se incluyen: antecedentes de EPI, fibrosis pulmonar, cáncer pulmonar, exposición torácica a radiación y uso de fármacos neumotóxicos y/o factores estimulantes de colonias. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a síntomas pulmonares indicadores de ~~enfermedad pulmonar intersticial~~ EPI (por ejemplo: tos, fiebre, disnea y/o hipoxia), y se debe suspender la administración de ~~topotecán~~ **HYCAMTIN®** si se confirma un nuevo diagnóstico de EPI.

Es posible que se requiera ajustar la dosis si ~~el topotecán~~ **HYCAMTIN®** es administrado en combinación con otros agentes citotóxicos (*véase Interacciones*).

3.5. Interacciones

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Al igual que con otros agentes citotóxicos mielosupresores, cuando ~~el topotecán~~ **HYCAMTIN®** es utilizado en combinación con otros agentes citotóxicos (por ejemplo: paclitaxel o etopósido), es probable que se observe una mayor mielosupresión que requiera una reducción de la dosis. Sin embargo, al combinarse con agentes que contienen platino (por ejemplo: cisplatino o carboplatino), se produce una distinta interacción dependiente de la secuencia; es decir, dependiendo si el agente que contiene platino es administrado el día 1 o el día 5 de la dosificación de topotecán. Si el agente con platino es administrado el día 1 de la dosificación de topotecán, se deberán administrar dosis más bajas de cada agente, en comparación con las dosis que pueden administrarse si el agente con platino es administrado el día 5 de la dosificación de topotecán (*Véase Dosis y Administración*).

Al administrar topotecán (0,75 mg/m²/día durante 5 días consecutivos) y cisplatino (60 mg/m²/día en el Día 1) por la vía intravenosa a 13 pacientes con cáncer ovárico, la depuración plasmática media del topotecán en el Día 5 experimentó una ligera reducción, en comparación con los valores observados en el Día 1. Como resultado, la exposición sistémica total al topotecán en el Día 5, cuantificada a través del AUC y la C_{máx}, aumentó 12% (IC del 95%; 2%, 24%) y 23% (IC del 95%; -7%, 63%), respectivamente. No se dispone de datos farmacocinéticos posteriores a la administración de topotecán (0,75 mg/m²/día durante 3 días consecutivos) y cisplatino (50 mg/m²/día en el Día 1) en pacientes con cáncer cervicouterino.

El topotecán no inhibe las enzimas del citocromo humano P450 (*véase Farmacocinética*). En estudios poblacionales, la coadministración (en líneas separadas o a través de diferentes vías) de granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroides no pareció producir ningún efecto significativo en el perfil farmacocinético del topotecán administrado vía intravenosa.

~~El topotecán es un sustrato tanto en la ABCG2 (BCRP) como en la ABCB1 (P-glicoproteína). Los inhibidores de la ABCB1 y ABCG2 (p.ej., elacridar) coadministrados con topotecán oral aumentaron la exposición al topotecán. El efecto del elacridar en el perfil farmacocinético del topotecán intravenoso fue mucho menor que el efecto producido en el topotecán oral.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.6. Embarazo y Lactancia

En estudios preclínicos, se ha demostrado que el topotecán es embriotóxico y fetotóxico. Al igual que con otros fármacos citotóxicos, el topotecán es capaz de ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, por lo cual está contraindicado durante el embarazo. Se debe advertir a las mujeres que deben evitar embarazarse durante la terapia con topotecán y que deberán informar inmediatamente al médico tratante si esto llegara a ocurrir.

El topotecán ~~HYCAMTIN®~~ está contraindicado durante la lactancia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

3.7. Efectos en la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

Si la fatiga y la astenia persisten, se deberá tener precaución al conducir u operar maquinaria.

3.8. Efectos Adversos

(Véase también Estudios Clínicos)

En estudios realizados con topotecán intravenoso administrado en el tratamiento del cáncer ovárico, el uso de topotecán durante periodos prolongados (más de seis ciclos) no estuvo asociado con un aumento en la tasa de toxicidad hematológica.

Al administrar topotecán, no se han observado indicios de cardiotoxicidad, neurotoxicidad o toxicidad en órganos principales de grado significativo.

A continuación se enlistan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. Las frecuencias de incidencia están definidas como: muy comunes (mayores o iguales a 1/10), comunes (mayores o iguales a 1/100 y menores de 1/10), no comunes (mayores o iguales a 1/1.000 y menores de 1/100), raras (mayores o iguales a 1/10.000 y menores de 1/1.000) y muy raras (menores de 1/10.000) incluyendo casos aislados, desconocidos (no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles). Por lo general, los efectos muy comunes, comunes y no comunes fueron determinados a partir de datos de estudios clínicos.

Por lo general, los estudios clínicos realizados con topotecán no incluyeron grupos tratados con placebo, por lo cual no se tomaron en cuenta las tasas de antecedentes al asignar las categorías de frecuencia y se han utilizado todas las notificaciones de estos efectos adversos.

Las siguientes frecuencias son valores estimados a las dosis estándar recomendadas de topotecán, de acuerdo con la indicación y la formulación.

En la sección Estudios Clínicos se presenta información adicional sobre la incidencia y el grado de toxicidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Infecciones e infestaciones

Muy común Infección.

Común Sepsis (*véase Advertencias y Precauciones*).

Trastornos hematológicos y linfáticos

Muy comunes Neutropenia febril, anemia, leucopenia, neutropenia (*véase Trastornos Gastrointestinales*) trombocitopenia.

Común Pancitopenia.

Desconocido Hemorragia severa (asociada con trombocitopenia).

Trastornos del sistema inmunitario

Comunes Hipersensibilidad, incluyendo exantema.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy común Anorexia (la cual podría ser severa).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes Diarrea* (*véase Advertencias y Precauciones*), náuseas, vómitos (los cuales pondrían ser severos), dolor abdominal**, estreñimiento y estomatitis

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

*Al administrar topotecán oral, la tasa general de incidencia de diarrea relacionada con el fármaco fue de 22%, incluyendo 4% con grado 3 y 0,4% con grado 4. ~~Con el topotecán oral~~, la diarrea relacionada con el fármaco fue más frecuente en pacientes de 65 años de edad o mayores (28%) que en pacientes menores de 65 años de edad (19%). Después de administrar topotecán intravenoso, la incidencia de diarrea relacionada con el fármaco en pacientes mayores de 65 años de edad fue de 10%.

**Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, que se presenta como una complicación de la neutropenia inducida por el topotecán (*véase Advertencias y Precauciones*).

Trastornos hepatobiliares

Común Hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común Alopecia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy comunes Astenia, fatiga, pirexia.

Común Malestar general.

Muy raro Extravasación* (sólo en la formulación intravenosa).

*Las reacciones asociadas con extravasación han sido leves en intensidad y por lo general no han requerido un tratamiento específico.

3.9. Sobredosis

Síntomas y Signos

Se prevé que las complicaciones principales de una sobredosificación serían supresión de la médula ósea y estomatitis.

Tratamiento

No existe antídoto conocido para la sobredosificación con ~~topotecán~~ **HYCAMTIN®**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. Mecanismo de Acción

La actividad antitumoral del topotecán implica la inhibición de la topoisomerasa I, la cual es una enzima íntimamente implicada en la replicación del ADN, ya que libera la deformación por torsión introducida por delante de la horquilla de replicación en movimiento. El topotecán inhibe la topoisomerasa I al establecer el complejo covalente de enzima y ADN de hebra escindida, el cual es un intermediario del mecanismo catalítico. La secuela celular de la inhibición de la topoisomerasa I por parte del topotecán es la inducción de rupturas monocatenarias de ADN asociado con proteínas.

4.2. Farmacodinamia

Farmacocinética

~~El área bajo la curva aumentó de manera casi proporcional al aumento de la dosis.~~

Absorción

No aplica en la formulación intravenosa.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Distribución

El topotecán exhibe un alto volumen de distribución de casi 132 L, lo cual equivale aproximadamente al triple del líquido corporal total, y una vida media relativamente corta de 2 a 3 horas i.v. La comparación de los parámetros farmacocinéticos no sugirió cambio alguno en el perfil farmacocinético observado durante los cinco días de dosificación.

~~Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas disminuyeron biexponencialmente. El perfil farmacocinético del topotecán intravenoso es proporcional a la dosis. Al administrar una dosificación diaria repetida, hay poca o nula acumulación de cualquiera de las formulaciones de topotecán; al administrar una dosificación múltiple, no hay indicios de cambios en el perfil farmacocinético.~~

El grado de fijación de topotecán a proteínas plasmáticas fue bajo (35%) y su distribución entre células sanguíneas y plasma fue homogénea.

Se descubrió que la depuración plasmática y el volumen de distribución fueron ligeramente mayores en varones que en mujeres. Sin embargo, se descubrió que las diferencias fueron similares en magnitud a las diferencias observadas en el área de superficie corporal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Metabolismo

La ruta principal de desactivación del topotecán es una abertura reversible del anillo dependiente del pH hacia la forma inactiva de carboxilato.

El metabolismo representa menos de 10% de la eliminación del topotecán. En la orina, el plasma y las heces, se encontró un metabolito N-desmetilo, el cual demostró tener una actividad inferior o similar a la del compuesto original en un análisis basado en células. Después de su administración intravenosa, la relación media de AUC entre el metabolito y el compuesto original fue menor de 10% para el topotecán total y para el topotecán lactona. Se identificó un O-glucurónido de topotecán y un metabolito N-desmetilo de topotecán en la orina.

En análisis in vitro, el topotecán no inhibió las enzimas del citocromo P450 humano CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, o CYP4A, ni inhibió las enzimas citosólicas humanas dihidropirimidina deshidrogenasa o xantina oxidasa.

Eliminación

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Después de la administración i.v., las concentraciones plasmáticas decaen de forma exponencial. El perfil farmacocinético del topotecán i.v. es aproximadamente proporcional a la dosis. Al administrar dosis repetidas, existe poca o nula acumulación de cualquier formulación de topotecán, y sin indicios de cambios en el perfil farmacocinético al administrar dosis múltiples.

Después de la administración intravenosa de topotecán a dosis de 0,5 a 1,5 mg/m², como una infusión diaria de 30 minutos durante cinco días, el topotecán demostró un alto grado de depuración (64 L/h) de aproximadamente 2/3 del flujo sanguíneo en el hígado.

Después de administrar cinco dosis diarias de topotecán, la recuperación total de material relacionado con el fármaco fue de 71 a 76% (i.v.) de la dosis administrada. Aproximadamente, el 51% de la dosis fue excretado como topotecán total, mientras que 2,5% fue excretado en la orina como N-desmetilo de topotecán. La eliminación fecal de topotecán total representó 18% de la dosis administrada, mientras que la eliminación fecal de N-desmetilo de topotecán fue de aproximadamente 1.5%. En general, el metabolito N-desmetilo contribuyó a una media de menos de 7% (intervalo de 4-9%) del material total relacionado con el fármaco que apareció en la orina y en las heces. En la orina, el O-glucurónido de topotecán y el O-glucurónido de N-desmetilo de topotecán fueron menores o iguales a 2% de la dosis.

Al administrar topotecán en combinación con cisplatino (cisplatino el día 1, topotecán los días 1-5), la depuración de topotecán experimentó una reducción en el día 5, en comparación con la observada en el día 1 (19,1 L/h/m² en comparación con 21,3 L/h/m²) (véase *Interacciones*). En estudios poblacionales, la coadministración de granisetron, ondansetron, morfina o corticoesteroides aparentemente no produjo algún efecto significativo en el perfil farmacocinético del topotecán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.3. Poblaciones de Pacientes Especiales

En un estudio poblacional con topotecán iv, diversos factores incluyendo la edad, el peso corporal y la presencia de ascitis, no afectaron significativamente la depuración.

Niños

El perfil farmacocinético del topotecán en pacientes pediátricos fue estudiado en niños que habían recibido una infusión continua durante 24 horas de 2 – 7,5 mg/m², o bien, una infusión continua durante 72 horas de 0,75 – 1,95 mg/m²/día. En ambos estudios, la depuración fue similar a la observada en adultos que utilizaron los mismos regímenes posológicos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina de ~~41~~ 40 a 60 mL/min), la depuración plasmática del topotecán intravenoso disminuyó aproximadamente a 67% del valor observado en los pacientes control. El volumen de distribución experimentó una ligera disminución, por lo cual la vida media sólo aumentó 14%. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 20 a 39 mL/min), la depuración plasmática del topotecán disminuyó a 34% del valor observado en los pacientes control. El volumen de distribución también experimentó una disminución de aproximadamente 25%, la cual produjo un aumento en la vida media promedio de 1,9 a 4,9 horas.

Insuficiencia hepática

Después de la administración intravenosa de topotecán en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica en el intervalo de 1,5 a 10 mg/dL), la depuración plasmática de topotecán lactona disminuyó aproximadamente a 67%, en comparación con un grupo control de pacientes. La vida media del topotecán experimentó un aumento de aproximadamente 30%, mas no se observó un cambio notorio en el volumen de distribución. En pacientes con insuficiencia hepática, la depuración plasmática de topotecán total sólo experimentó una disminución de aproximadamente 10%, en comparación con el grupo control de pacientes.

4.4. Estudios Clínicos

Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas

En un estudio comparativo (SK&F 104864/090) de topotecán intravenoso y del régimen terapéutico con CAV (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina), en pacientes con recaída de cáncer pulmonar de células pequeñas que fue sensible a la terapia de primera línea, hubo una tasa de respuesta numéricamente superior con el topotecán 22% (IC del 95%; 15, 30) frente a CAV 15% (IC del 95%; 8, 22). Todas las respuestas radiológicas fueron verificadas de manera independiente. La "sensibilidad" fue definida como un intervalo libre de tratamiento de 3 meses; para facilitar el reclutamiento, esta definición fue modificada a intervalo libre de tratamiento de 60 días. La duración mediana de la respuesta (14 semanas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

para el topotecán y 15 semanas para CAV), el tiempo a la progresión (13 semanas con topotecán frente a 12 semanas con CAV) y el tiempo de sobrevida (25 semanas con topotecán frente a 22 semanas con CAV) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Utilizando la Escala de Evaluación de los Síntomas del Paciente con Cáncer Pulmonar, los pacientes tratados con topotecán notificaron un mayor alivio de los síntomas (mejoría sintomática) que los pacientes tratados con CAV en los siguientes síntomas: disnea, tos, dolor torácico, pérdida del apetito, alteración del sueño, ronquera, fatiga e interferencia con las actividades diarias, con resultados significativos en la disnea, la ronquera, la fatiga e interferencia con las actividades diarias.

En los pacientes tratados con CAV, la hemoptisis fue aliviada a un grado mayor (pero no estadísticamente significativo). En los pacientes tratados con topotecán, el tiempo al agravamiento de los siguientes síntomas fue numéricamente mayor (es decir, agravamiento retardado) que en los pacientes tratados con CAV: disnea, pérdida del apetito, alteración del sueño, tos, interferencia con las actividades diarias, ronquera y fatiga, con resultados significativos en la disnea y la pérdida del apetito. En los casos de dolor torácico, el tiempo necesario para el agravamiento fue similar ~~para los tratamientos con topotecán IV y CAV~~ y en los casos de hemoptisis fue numéricamente mayor con CAV (corte al 30 de mayo de 1997).

Se actualizaron los datos de eficacia del estudio SKF104864/090 con base en un segundo análisis clínico del 20 de marzo de 1998. Desde el punto de vista cualitativo, los datos de eficacia permanecieron inalterados, con solo actualizaciones numéricas menores en la tasa de respuesta, topotecán 24,3% frente a CAV 18,3%, y en la mediana de sobrevida, topotecán 25 semanas frente a CAV 24,77 semanas.

Cáncer ovárico

En un estudio comparativo (SK&F 104864/039) de topotecán intravenoso (n=112) y paclitaxel intravenoso (n=114), en pacientes con cáncer ovárico en recaída, hubo una tasa de respuesta numéricamente superior con topotecán 20,5% (IC del 95%; 13,1-28,0) frente al paclitaxel 14% (IC del 95%; 7,7- 20,4). La diferencia observada entre los tratamientos fue de 6,5% (IC del 95% -3,3; 16,3). Todas las respuestas radiológicas fueron verificadas de manera independiente. La duración mediana de la respuesta (25,9 semanas con topotecán y 21,6 semanas con paclitaxel), la mediana del tiempo a la progresión (18,9 semanas con topotecán (IC del 95% 12,1; 23,6) frente a 14,7 semanas con paclitaxel (IC del 95% 11,9; 18,3) y la mediana de la supervivencia (63,0 semanas con topotecán (IC del 95% 46,6; 71,9) frente a 53 semanas con paclitaxel (IC del 95% 42,3; 68,7).

Nota: Todos los datos denotan valores para la población de análisis ITT.

Cáncer cervicouterino

En un estudio aleatorizado, comparativo y de fase III, realizado por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG 0179), se comparó la administración de topotecán más cisplatino (n=147) con la monoterapia con cisplatino (n=146), en el tratamiento del cáncer cervicouterino confirmado en Etapa IV-B, recurrente o persistente, en el cual no se consideró adecuado realizar una cirugía y/o administrar una radioterapia. Ningún paciente había recibido quimioterapia primaria con cisplatino o con cualquier otro agente

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

citotóxico. En el grupo tratado con topotecán más cisplatino, la tasa general de respuesta de 24% fue significativamente más alta ($p=0,0073$) que la de 12% alcanzada en el grupo tratado con cisplatino administrado en monoterapia. En los grupos tratados con topotecán más cisplatino y con cisplatino administrado en monoterapia, la tasa de respuesta completa fue de 10% y 3%, respectivamente. Esto fue asociado con un mayor periodo de supervivencia sin progresión de 4,6 (intervalo de 3,5 a 5,7) meses frente a 2,9 (intervalo de 2,6 a 3,5) meses ($p=0,026$), y con un mayor periodo de supervivencia general de 9,4 (intervalo de 7,9 a 11,9) meses, en comparación con 6,5 (intervalo de 5,8 a 8,8) meses ($p=0,033$), en el grupo tratado con topotecán más cisplatino en comparación con el grupo tratado con cisplatino administrado en monoterapia. En el grupo tratado con topotecán más cisplatino, la tasa de supervivencia por 1 año fue de 40,4% (IC del 95%; 32,3; 48,5), en comparación con 28% (IC del 95%; 20,6; 35,4) en el grupo tratado con cisplatino administrado en monoterapia. La tasa de supervivencia por dos años fue de 11,9 % (IC del 95%; 5,5; 18,3) y 7,1% (IC del 95%; 2,0; 12,2), en las dos poblaciones de pacientes, respectivamente. Para evaluar el criterio secundario de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (health related quality of life [HrQoL]), se utilizó la Evaluación Funcional de la Terapia Antineoplásica contra el Cáncer Cervicouterino, el Inventario Resumido de Dolor y la UNISCALE. Antes de la distribución aleatoria, antes de los ciclos terapéuticos 2 y 5, y 9 meses después de la distribución aleatoria, se tomaron lecturas de HrQoL. En comparación con la monoterapia con cisplatino, el aumento en la toxicidad hematológica que se observó al administrar la combinación de topotecán y cisplatino no redujo significativamente los resultados de la HrQoL del paciente.

Datos integrados sobre seguridad

Los datos de seguridad se presentan en un conjunto de datos integrados de 631 pacientes con recaída de cáncer pulmonar y 523 pacientes con recaída de cáncer ovárico recurrente, los cuales recibieron 5583 ciclos de topotecán (*véase Efectos Adversos*).

Hematológicos

Neutropenia: Durante el ciclo 1, se observó neutropenia severa (recuento de neutrófilos menor de $0,5 \times 10^9/L$) en 55% de los pacientes, con una duración mayor o igual a 7 días en 21% y, en general, en 76% de los pacientes (39% de los ciclos). En asociación con la neutropenia severa, se presentaron casos de fiebre o infección en 11% de los pacientes durante el ciclo 1 y, en general, en 18% de los pacientes (5% de los ciclos). La mediana del tiempo necesario para el inicio de la neutropenia severa fue de 9 días, con una duración mediana de 7 días. En general, la neutropenia severa duró más de 7 días en 11% de los ciclos. Entre todos los pacientes tratados en los estudios clínicos (incluyendo tanto los que desarrollaron como los que no desarrollaron neutropenia severa), 11 % (4% de los ciclos) desarrolló fiebre y 26% (9% de los ciclos) desarrolló infección. Además, 5% de todos los pacientes tratados (1% de los ciclos) desarrolló sepsis.

Trombocitopenia: Se presentó trombocitopenia severa (recuento plaquetario menor de $25 \times 10^9/L$ (de acuerdo con lo definido por v1 de los criterios de CTC) en 25% de los pacientes (8% de los ciclos); y trombocitopenia moderada (recuento plaquetario entre $25,0$ y $50,0 \times 10^9/L$) en 25 % de los pacientes (15% de los ciclos). La mediana del tiempo necesario para el inicio de la trombocitopenia severa fue el

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Día 15, con una duración mediana de 5 días. Se realizaron transfusiones plaquetarias en 4% de los ciclos. Los reportes de secuelas significativas asociadas con trombocitopenia, incluyendo fallecimientos ocasionados por hemorragias tumorales, han sido poco frecuentes.

Anemia: Se presentó anemia de grado moderado a severo (concentración de Hb menor a 8,0 g/dL) en 37% de los pacientes (14% de los ciclos). Se realizaron transfusiones de eritrocitos a 52% de los pacientes (21% de los ciclos).

No hematológicos

Los efectos no hematológicos que fueron notificados con mayor frecuencia fueron de índole gastrointestinal como náuseas (52%), vómitos (32%), diarrea (19%), estreñimiento (9%) y estomatitis (15%). Las tasas de incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis severas (grado 3 ó 4) fueron de 4%, 3%, 2% y 1%, respectivamente.

También se notificaron casos de dolor abdominal leve en 4% de los pacientes.

Se observaron casos de fatiga y astenia en aproximadamente 25% y 16% de los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con topotecán, respectivamente. Las tasas de incidencia de fatiga y astenia severas (grado 3 ó 4) fueron de 3 y 3%, respectivamente.

Se observaron casos de alopecia total o muy manifiesta en 30 % de los pacientes, y alopecia parcial en 15% de los pacientes.

Otros efectos presentados en pacientes que fueron registrados como relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecán fueron anorexia (13%), malestar general (4%) e hiperbilirrubinemia (1%).

En raras ocasiones, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo exantema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, se notificaron casos de exantema en 4% de los pacientes y prurito en 1,5% de los pacientes.

4.5. Datos Preclínicos de Seguridad

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Carcinogénesis, mutagénesis

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del topotecán. Al igual que muchos otros agentes citotóxicos, y como resultado de su mecanismo de acción, el topotecán es genotóxico *in vitro* para las células de mamíferos (células de linfoma en ratón y linfocitos humanos) e *in vivo* para las células de la médula ósea de ratón.

Toxicología en la reproducción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Al igual que con otros agentes citotóxicos, también se demostró que el topotecán ocasiona toxicidad embriofetal al ser administrado a ratas (0.59 mg/m²/día) y a conejos (1.25 mg/m²/día), a dosis menores que la dosis clínica intravenosa para humanos (1.5 mg/m²/día). Una dosis de 0.59 mg/m² fue teratogénica en ratas (con efectos predominantes en ojos, cerebro, cráneo y vértebras).

5. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

5.1. Lista de Excipientes

Polvo para preparar una infusión intravenosa:

Ácido tartárico (Ph Eur).

Manitol (Ph Eur).

Ácido clorhídrico (Ph Eur).

Hidróxido de sodio (Ph Eur).

5.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

5.3. Vida útil

La fecha de caducidad está indicada en el empaque.

~~Tres años a temperaturas de hasta 30°C.~~ El frasco ampolla debe ser protegido de la luz y conservado en su caja de cartón.

Soluciones reconstituidas

Se recomienda que el producto sea utilizado inmediatamente después de su reconstitución, o almacenado en un refrigerador (2° a 8° C) y desechado 24 horas después, ya que el producto no contiene conservadores antimicrobianos.

Soluciones diluidas

Se recomienda que las soluciones diluidas sean infundidas en un plazo de 24 horas.

5.4. Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a temperaturas inferiores a 30° C.

Almacenar en el empaque original y en la caja externa.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Proteger de la luz y el calor.

5.5. Instrucciones para su Uso/Manejo

Precauciones: HYCAMTIN® es un antineoplásico citotóxico. Al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, HYCAMTIN® debe ser preparado bajo una campana con flujo laminar vertical y utilizando guantes y ropa protectora. Si la solución de HYCAMTIN® entra en contacto con la piel, lávela de inmediato y muy bien con agua y jabón. Si HYCAMTIN® entra en contacto con membranas mucosas, enjuáguelas muy bien con agua.

El ~~topotecán~~ HYCAMTIN® debe ser reconstituido y diluido adicionalmente antes de su uso.

Los frascos ampolla de ~~topotecán~~ HYCAMTIN® 4 mg deben ser reconstituidos con 4 mL de Agua Estéril Inyectable. Las soluciones reconstituidas proporcionan 1 mg de topotecán por cada mL. Para poder obtener una concentración final de 25 a 50 microgramos/mL, es necesario llevar a cabo una dilución adicional del volumen adecuado de la solución reconstituida, ya sea con una infusión intravenosa de Cloruro de Sodio BP al 0,9% o con una infusión intravenosa de Dextrosa BP al 5%.

Se deben adaptar los procedimientos normales para el manejo y el desecho adecuados de fármacos antineoplásicos, incluyendo:

- El personal debe ser entrenado para reconstituir el fármaco.
- Se deberá excluir al personal de mujeres embarazadas en todo aquello relacionado con la manipulación de este fármaco.
- El personal que maneje este fármaco durante su reconstitución deberá vestir ropa protectora, incluyendo máscara, gafas de seguridad y guantes.
- Todos los artículos utilizados en la administración o limpieza, incluyendo guantes, deberán ser colocados en bolsas de desecho de residuos de alto riesgo para su incineración a temperaturas elevadas. Los desechos líquidos pueden ser enjuagados con abundantes cantidades de agua.
- El contacto accidental con la piel o los ojos debe ser tratado inmediatamente con abundante agua.

5.6. ~~Presentación de Venta Naturaliza y Contenido del Empaque~~

La presentación de topotecán 4 mg está disponible en cajas de cartón que contienen 1 frasco ampolla ó 5 frascos ampolla.

Versión número: GDS16/IPI04

GLAXOSMITHKLINE.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

