

TOPOKEBIR TOPOTECAN CLORHIDRATO 4 mg

Injectable Liofilizado
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

Cada Frasco-ampolla liofilizado contiene:
TOPOTECAN (como Clorhidrato) 4 mg
Manitol 48 mg
Acido tartárico 20 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico.

IMPORTANTE

Topokebir debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterápicos para cáncer. Un manejo apropiado de complicaciones es posible sólo cuando existe un diagnóstico adecuado y se dispone de facilidades para el rápido tratamiento. La terapia con Topotecan no debe administrarse cuando los pacientes presentan un recuento de neutrófilos basales menor a 1500 células/mm³. Se deben realizar recuentos de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciben Topotecan con el fin de monitorear la aparición de supresión medular, neutropenia primaria, la cual puede ser severa y resultar en infección y muerte.

PROPIEDADES DEL PRINCIPIO ACTIVO

Es un derivado semisintético de la camptotecina, y es una droga antitumoral con actividad inhibitoria de la topoisomerasa I. TOPOKEBIR injectable se presenta como un liofilizado estéril, con buffer, es un polvo amarillo verdoso claro disponible en viales monodosis. Cada vial contiene clorhidrato de Topotecan equivalente a 4 mg de Topotecan como base libre. La solución reconstituida presenta un color amarillo a amarillo verdoso y esta previsto para la administración por infusión endovenosa.

Mecanismo de Acción: la topoisomerasa I libera la torsión de las cadenas de ADN por inducción reversible de brechas simple cadena. La citotoxicidad de Topotecan se cree debida al daño producido en la doble cadena de ADN durante la síntesis de ADN, cuando las enzimas de replicación interactúan con el complejo ternario formado por Topotecan-topoisomerasa I-ADN. Las células de mamífero no pueden reparar eficientemente estas rupturas de la doble cadena.

Farmacocinética: los parámetros farmacocinéticos de Topotecan se han evaluado en pacientes oncológicos a continuación de la administración de dosis de 0,5 a 1,5 mg/m² en infusión de 30 minutos. El Topotecan exhibe parámetros farmacocinéticos multiexponenciales con una vida media terminal de 2 a 3 horas. El área bajo la curva es aproximadamente proporcional a la dosis. La unión de Topotecan a proteínas plasmáticas ronda el 35 %.

Metabolismo y eliminación: Topotecan presenta una hidrólisis reversible dependiente de pH de su residuo lactona, es la forma lactona la que es farmacológicamente activa. A pH menor o igual a 4 la lactona está presente únicamente, mientras que la forma hidroxilado anillo abierto predomina a pH fisiológico. Estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que el metabolismo de Topotecan al metabolito n-demetilado representa una ruta metabólica menor. En humanos, alrededor del 30% de la dosis es excretada en la orina y el clearance renal es un determinante importante de la eliminación de Topotecan (ver poblaciones especiales).

Farmacodinamia: la toxicidad limitante de la dosis para el Topotecan es la leucopenia. El recuento de glóbulos blancos disminuye cuando aumenta la dosis o el área bajo la curva de Topotecan. Cuando Topotecan se administra en una dosis de 1,5 mg/m²/día durante 5 días se observa en forma típica una disminución del recuento de glóbulos blancos que llega a su nadir de 80-90%, luego del primer ciclo de terapia.

INDICACIONES

Este medicamento está indicado para el tratamiento de:

Carcinoma metastásico de ovario: luego de una falla quimioterápica inicial o subsecuente.

Cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad sensible: luego de una falla de quimioterapia de primera línea. En estudios clínicos enviados para argumentar la aprobación, enfermedad sensible se define como una enfermedad que

responde a quimioterapia pero progresa subsecuentemente al menos 60 días (en estudios de fase 3) o al menos 90 días (en estudios de fase 2) luego de la quimioterapia.

DOSIFICACIÓN

Previamente a la administración del primer tratamiento de TOPOKEBIR, los pacientes deberán tener un recuento de neutrófilos basal mayor de 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas >100.000 células/mm³. La dosis recomendada es 1,5 mg/m² por infusión endovenosa por 30 minutos diariamente durante 5 días consecutivos, comenzando en el día 1 de un tratamiento de 21 días. En ausencia de progresión del tumor se recomienda un mínimo de cuatro ciclos porque la respuesta del tumor puede ser retardada. En promedio el tiempo de respuesta en 3 ensayos clínicos sobre ovario fue 9 a 12 semanas, y el tiempo medio de respuesta en 4 ensayos de cáncer de pulmón a células pequeñas fue de 5 a 7 semanas. Ante la aparición de una neutropenia severa durante cualquier ciclo la dosis debe ser disminuida de a 0,25 mg/m² para ciclos subsecuentes. Alternativamente ante la aparición de una neutropenia severa G-CSF puede ser administrado continuando al ciclo siguiente (antes de reducir la dosis) comenzando el día 6 del ciclo (24 horas luego de finalizada la administración de Topotecan).

AJUSTES DE DOSIS EN POBLACIONES ESPECIALES

Función hepática dañada: aparentemente no se requiere ajuste de la dosis para el tratamiento de pacientes con función hepática dañada (bilirrubina plasmática entre 1,5 y 10 mg/dl).

Función renal dañada: aparentemente no se requiere ajuste de la dosis para el tratamiento de pacientes con daño renal leve (Cl cr 40 a 60 ml/min). Se recomienda un ajuste de la dosis a 0,75 mg/m² para pacientes con daño renal moderado (Cl cr 20 a 39 ml/min). No se encuentran disponibles suficientes datos en pacientes con daño renal severo para proveer recomendaciones de dosis.

Pacientes geriátricos: no se necesitan ajustes de dosis en pacientes geriátricos diferentes que aquellos relacionados a la función renal.

ADMINISTRACIÓN

Topotecan es una droga anticancerosa citotóxica. Como con otros componentes potencialmente tóxicos, el Topotecan debe prepararse bajo un flujo laminar vertical utilizando guantes y ropa de protección. Si la solución de Topotecan toma contacto con la piel lavar inmediatamente con agua y jabón. Si el Topotecan toma contacto con membranas mucosas enjuagar prolongadamente con agua.

Preparación para administración endovenosa: cada vial de 4 mg de TOPOKEBIR se reconstituye con 4 ml de agua estéril para inyección. Luego el volumen apropiado de la solución reconstituida se diluye ya sea en infusión endovenosa de cloruro de sodio 0,9% o en infusión endovenosa de dextrosa 5% previo a su administración. Dado que la dosis de liofilizado no contiene preservativos antibacterianos el producto reconstituido debe ser utilizado de inmediato.

Estabilidad: viales cerrados de TOPOKEBIR (clorhidrato de Topotecan) son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se guardan entre 20 y 25°C y protegidas de la luz en el envase original. Dado que los viales no contienen preservativos, el producto debe ser utilizado inmediatamente después de la reconstitución. Cada vial de TOPOKEBIR reconstituido diluido para infusión es estable entre 20°C y 25°C y expuesto a luz ambiental durante 24 horas.

Manipulación y Descarte: deben usarse procedimientos para la adecuada manipulación y descarte de drogas oncológicas. Se han publicado varias guías sobre este tema. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en esta guías son necesarios o apropiados.

POBLACIONES ESPECIALES

Género: El clearance plasmático promedio de Topotecan en pacientes masculinos fue aproximadamente 24% mayor que en pacientes femeninos, reflejando extensamente la diferencia en tamaño corporal.

Pacientes geriátricos: La farmacocinética de Topotecan no ha sido estudiada específicamente en una población geriátrica, pero el análisis farmacocinético poblacional en pacientes femeninos no identificó a la edad como un factor significativo. Una disminución en el clearance renal común en pacientes geriátricos es un determinante más importante en el clearance de Topotecan.

Pacientes con afectación renal: En pacientes con un leve desmejoramiento renal (clearance de creatinina entre 40 y 60 ml/min) el clearance plasmático de Topotecan se redujo hasta un valor de 67% comparándolo con el clearance de un paciente con función renal normal. En pacientes con moderado desmejoramiento de la función renal (clearance de creatinina entre 20 y 39 ml/min) el clearance plasmático de Topotecan se redujo hasta un valor de 34% comparándolo con el clearance de un

paciente con función renal normal, con un incremento en la vida media. La vida media promedio estimada en tres pacientes con daño renal fue de 5 horas. Se recomienda ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes con afección hepática: el clearance plasmático en pacientes con afecciones hepáticas (valores de bilirrubina sérica entre 1,7 y 15,0 mg/dl) disminuyó hasta un valor del 67% comparado con pacientes sin problemas hepáticos. La vida media del Topotecan aumentó levemente, de 2 horas a 2,5 horas, pero esos pacientes con la función hepática desmejorada toleraron la dosificación usual recomendada.

CONTRAINDICACIONES

Topotecan está contraindicado en pacientes que presentan una historia de hipersensibilidad al Topotecan o a cualquiera de sus ingredientes. Este medicamento no debe ser usado en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, o en pacientes con severa depresión de médula ósea.

ADVERTENCIAS

Supresión de medula ósea (neutropenia primaria): es la toxicidad limitante de la dosis de Topotecan. La neutropenia no es acumulativa a lo largo del tiempo. Los siguientes datos de mielosupresión con Topotecan están basados en experiencias combinadas sobre 879 pacientes con cáncer metastásico de ovario o cáncer pulmonar a células pequeñas.

Neutropenia: neutropenia grado 4 (< 500 células/mm³) fue lo más común en un tratamiento (60% de los pacientes) y ocurrió en el 39% de todos los tratamientos, con una duración media de 7 días. El menor recuento de neutrófilos sucedió en un promedio de 12 días. Se presentó sepsis relacionada a la terapia o neutropenia febril en el 23% y sepsis fatal en el 1% de los pacientes.

Trombocitopenia: se presentó trombocitopenia grado 4 (< 25000/mm³) en el 27% de los pacientes y en el 9% de los tratamientos, con una duración media de 5 días y el mínimo de plaquetas se presentó en promedio a los 15 días. Fue necesario transfusión de plaquetas en el 15% de los pacientes y en el 4% de los tratamientos.

Anemia: se presentó anemia grado 3/4 (< 8 g/dl) en el 37% de los pacientes y en el 14% de los tratamientos. El mínimo se presentó a los 15 días. Fue necesario transfusión en el 52% de los pacientes y en el 22% de los tratamientos.

Cáncer ovárico: la relación de muerte debida al tratamiento fue en total del 1%. En el estudio comparativo de cáncer pulmonar de células pequeñas, la relación de muerte debida al tratamiento fue del 5%.

Monitoreo de la función medular: Topotecan solamente debe ser administrado en pacientes con una adecuada reserva medular, incluyendo un recuento basal de neutrófilos de al menos 1,500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000/mm³. Durante el tratamiento con Topotecan debe instaurarse un frecuente monitoreo del recuento de células sanguíneas periféricas. Los pacientes no deben volver a tratarse con Topotecan hasta que los valores no se recuperen al menos: neutrófilos > 1,000 células/mm³, plaquetas > 100.000 células/mm³ y la hemoglobina > 9,0 g/dl (con transfusión si fuera necesario). Se ha reportado severa mielotoxicidad cuando Topotecan se usa concomitantemente con cisplatino.

Embarazo: Topotecan puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. El efecto del Topotecan sobre la mujer embarazada no ha sido estudiado. Si Topotecan es usado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, ella debe ser advertida del potencial peligro para el feto. Mujeres fértiles deben ser advertidas sobre la inconveniencia de intentar un embarazo. En conejos, una dosis de 0,10 mg/kg/día (aproximadamente igual a la dosis clínica basal en mg/m² administrada desde el día 6 al día 20 de gestación produjo toxicidad materna, muerte del embrión, y reducción de peso fetal. En ratas, una dosis de 0,23 mg/kg/día (aproximadamente igual a la dosis clínica basal en mg/m²) desde 14 días antes del apareamiento hasta el día 6 de gestación produjo resorción fetal, pérdida del preimplante, y leve toxicidad materna. Una dosis de 0,10 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis clínica basal en mg/m²) administrada a ratas desde el día 6 al día 17 de gestación produjo un incremento en la mortalidad postimplante. Esa dosis también causó un aumento en las malformaciones totales del feto. La malformación más frecuente fue en los ojos (microftalmia, anoftalmia, formación de rosetas en la retina, coloboma de retina, órbita ectópica), en el cerebro (dilatación de ventrículos laterales y tercero), cráneo y vértebras.

PRECAUCIONES

Una extravasación inadvertida de Topotecan ha sido asociada solo con reacciones locales tales como eritema y enrojecimiento. Es esencial el monitoreo de la función medular.

Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad: no se han desarrollado pruebas de carcinogenicidad de Topotecan. Se sabe que el Topotecan es genotóxico para células de mamíferos y es un probable carcinógeno. El Topotecan fue mutagénico para las células de linfoma de ratón L5178Y y clastogénico para linfocitos humanos en cultivo, con y sin inactivación metabólica, fue también clastogénico para médula ósea de ratón. El Topotecan no ha causado mutaciones en células bacterianas.

Uso pediátrico: la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Lactancia: no se conoce si la droga es excretada por leche humana. Debe discontinuarse la lactancia cuando la madre esta recibiendo Topotecan.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos en esta sección están basados en la experiencia combinada de 453 pacientes con carcinoma ovárico metastásico, y 429 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas tratados con Topotecan.

Hematológicas: se detallan los efectos adversos observados y la incidencia en los pacientes, Neutropenia: < 1500 células/mm³, 97%; <500 células/mm³, 78%. Leucopenia: < 3000 células/mm³, 97%, <1000 células/mm³, 32%. Trombocitopenia: < 75000 células/mm³, 69%; < 25000 células/mm³, 27%. Anemia: < 10 g/dl en el 89% y < 8,0 gr/dl en el 37%. Sepsis o fiebre/infección con grado 4 de neutropenia 23%. Transfusión de plaquetas, 15%. Transfusión de glóbulos rojos, 52%.

Gastrointestinales: náuseas 64% (8% grado 3/4), vómitos 45% (6% grado 3/4). El uso profiláctico de antieméticos no fue rutinario en pacientes tratados con Topotecan. Diarrea 32% (4% grado 3/4). Constipación 29% (2% grado 3/4). Dolor abdominal 22% (4% grado 3/4). Dolor abdominal grado 3/4 se observó en el 6% de pacientes con cáncer ovárico y en el 2% de los pacientes con cáncer de pulmón a células pequeñas.

Piel: alopecia total (grado 2) 31%.

Sistema nervioso central y periférico: dolor de cabeza, fue la toxicidad neurológica reportada más frecuentemente (18%). Parestesia 7%, en general grado 1.

Hígado y vías biliares: elevación transientes de las enzimas hepáticas grado 1, 8%; grado 3/4, 4% de los pacientes. Bilirrubina elevada grado 3/4, < 2%.

Respiratorias: la incidencia de disnea grado 3/4, 4% en pacientes con cáncer ovárico y 12 % en pacientes con cáncer de pulmón a células pequeñas.

Reportes de efectos adversos posventa: hematológicos: poco frecuentes: sangrado severo en asociación con trombocitopenia. Piel: dermatitis y pruritos severos, poco frecuente. Corporales: infrecuentes manifestaciones alérgicas, poco frecuentes reacciones tipo anafilácticas, angioedema.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No han sido formalizados estudios farmacocinéticos sobre la interacción de Topotecan con otras drogas administradas concomitantemente. In vitro se realizaron estudios de inhibición usando substratos marcadores conocidos que son metabolizados por las enzimas humanas: P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, o CYP4A o dihidropiridina dehidrogenasa indican que la actividad de dichas enzimas no se ve afectada por Topotecan. La inhibición enzimática por Topotecan no ha sido estudiada in vivo. La administración concomitante de G-CSF puede prolongar la duración de la neutropenia, por ello si debe usarse G-CSF la administración no debe iniciarse antes del día 6 del tratamiento, 24 horas luego de finalizado el tratamiento con Topotecan. La mielosupresión es más severa cuando Topotecan se administra concomitantemente con cisplatino en estudios de fase 1, en un estudio reportado sobre administración concomitante de cisplatino 50 mg/m² y Topotecan en una dosis de 1,25 mg/m²/día durante 5 días, uno de tres pacientes presentó una neutropenia severa durante 12 días, y un segundo paciente murió por sepsis neutropénica. No hay datos adecuados para definir un régimen efectivo y seguro para la administración concomitante de Topotecan y cisplatino.

SOBREDOSIS

No se conoce antídoto para la sobredosis con Topotecan. La primer complicación que se presenta en una sobredosis consistiría en la supresión de médula ósea. Un paciente que estaba recibiendo una dosis de 17,5 mg/m² administrada el día 1 de un ciclo de 21 días, recibió una dosis de 35 mg/m². Este paciente experimentó una neutropenia severa, con un mínimo de 320 células/mm³ catorce días más tarde, pero se recuperó sin complicaciones. La LD10 en ratón recibiendo infusiones endovenosas únicas de Topotecan fue de 75 mg/m², (CI 95%: 47 a 97).

Centro de Intoxicaciones: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4801-5555

Vencimiento: No administrar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

Almacenamiento: Almacenar los viales protegidos de la luz en su envase original a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C.

EL PRODUCTO RECONSTITUIDO DEBE SER UTILIZADO DE INMEDIATO. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Presentación: Envases conteniendo 1 y 5 frascos-ampollas liofilizados de 4 mg.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 50.522
Laboratorios ASPEN S.A.
Director Técnico: Lorena N. Durante. Farmacéutica.
Dirección: - Remedios 3439/43 - C1407HJC - C.A.B.A.
Elaborado en: - Nazarre 3446/54 - C.A.B.A.