

Departamento de Registro Farmacéutico

HYCAMTINTM

(clorhidrato de topotecán)

1 mg y 4 mg, polvo para solución de infusión

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Rajitha Boru
Autor de la CDS:	Goutam Ghoshal
Aprobación por GLC:	25 de abril de 2017 IPL basado en la versión 21 de la GDS del 22 de mayo de 2017 (Novartis: distribuido globalmente el 22 de mayo de 2017)
Fecha de distribución:	
N.º de referencia:	2017-PSB/GLC-0872-s
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Hycamtin

Agente antineoplásico.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Polvo estéril, liofilizado, en viales monodosis, para perfusión intravenosa (i.v.) tras la reconstitución y la dilución adicional del producto.

Polvo para solución de perfusión, 1 y 4 mg.

Cada vial de 1 mg contiene 1 mg de topotecán en forma de clorhidrato y un exceso de contenido del 10%.

Cada vial de 4 mg contiene 4 mg de topotecán en forma de clorhidrato.

Es posible que algunas dosis no estén disponibles en todos los países.

Principio activo

Clorhidrato de topotecán.

Excipientes

Ácido tartárico (Ph. Eur.), manitol (Ph. Eur.), ácido clorhídrico (Ph. Eur.), hidróxido sódico (Ph. Eur.).

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre países

INDICACIONES

Hycamtin está indicado para el tratamiento de pacientes con:

- 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.

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

3.2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Hycamtin para uso intravenoso se debe reconstituir y diluir adicionalmente antes de su uso (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

Antes de administrar el primer ciclo de Hycamtin, los pacientes deben presentar una cifra inicial de neutrófilos superior o igual a $1,5 \times 10^9/l$, una cifra de plaquetas superior o igual a $100 \times 10^9/l$ y una concentración de hemoglobina superior o igual a 9 g/dl (después de una transfusión, si hubiese sido necesaria).

Poblaciones: Adultos (ancianos incluidos)

Carcinoma ovárico y carcinoma pulmonar microcítico

Dosis inicial

La dosis recomendada de Hycamtin (clorhidrato de topotecán) es de $1,5 \text{ mg/m}^2$ diarios, administrados mediante una perfusión intravenosa de 30 minutos, durante 5 días consecutivos, empezando el día 1 de un ciclo de 21 días. Si no hay progresión tumoral, se recomienda un mínimo de 4 ciclos ya que la respuesta del tumor puede ser tardía. La mediana de tiempo transcurrido hasta la respuesta estuvo comprendida entre las 7,6 y las 11,7 semanas en los tres ensayos clínicos en el cáncer de ovario y fue de 6,1 semanas en los cuatro ensayos clínicos en el cáncer pulmonar microcítico.

Dosis posteriores

Hycamtin no se debe volver a administrar a menos que la cifra de neutrófilos sea superior o igual a $1 \times 10^9/l$, la cifra de plaquetas superior o igual a $100 \times 10^9/l$ y la concentración de hemoglobina superior o igual a 9 g/dl (después de una transfusión, si hubiese sido necesaria).

El protocolo habitual de tratamiento de la neutropenia en oncología consiste en administrar Hycamtin con otros medicamentos (p. ej., el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), o bien en reducir su dosis para mantener las cifras de neutrófilos.

Si se opta por reducir la dosis en los pacientes que presentan neutropenia severa (cifra de neutrófilos inferior o igual a $0,5 \times 10^9/l$) durante 7 días o más, o bien neutropenia severa junto con fiebre o infección, o bien en los pacientes en los que se retrasó el tratamiento debido a la neutropenia, se debe disminuir la dosis en $0,25 \text{ mg/m}^2/d$, hasta $1,25 \text{ mg/m}^2/d$ (y luego incluso hasta $1,0 \text{ mg/m}^2/d$ si fuera necesario).

Las dosis se deben reducir de manera semejante si la cifra de plaquetas disminuye por debajo de $25 \times 10^9/l$.

En los ensayos clínicos, la administración de topotecán en polvo para perfusión i.v. se suspendió definitivamente cuando fue necesario disminuir la dosis hasta menos de $1,0 \text{ mg/m}^2$.

Cáncer de cuello uterino

Dosis inicial

La dosis recomendada de Hycamtin es de $0,75 \text{ mg/m}^2$, administrada en una perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, los días 1, 2 y 3. El cisplatino se administra en perfusión intravenosa el día 1 en dosis de 50 mg/m^2 y tras la dosis de Hycamtin. Esta pauta posológica se repite cada 21 días, durante 6 ciclos o hasta la progresión del tumor.

Dosis subsiguientes

Hycamtin no se debe volver a administrar a menos que la cifra de neutrófilos sea superior o igual a $1,5 \times 10^9/l$, la cifra de plaquetas superior o igual a $100 \times 10^9/l$ y la concentración de hemoglobina superior o igual a 9 g/dl (después de una transfusión, si hubiese sido necesaria).

El protocolo habitual de tratamiento de la neutropenia en oncología consiste en administrar Hycamtin con otros medicamentos (p. ej., el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), o bien en reducir su dosis para mantener las cifras de neutrófilos.

Si se opta por reducir la dosis en las pacientes que presentan neutropenia severa (cifra de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$) durante 7 días o más, o neutropenia severa junto con fiebre o infección, o en las pacientes en las que se retrasó el tratamiento debido a la neutropenia, la dosis se debe disminuir un 20%, hasta $0,60 \text{ mg/m}^2/d$, en los siguientes ciclos (o se podría reducir posteriormente hasta los $0,45 \text{ mg/m}^2/d$ si fuera necesario).

Las dosis se deben reducir de manera semejante si la cifra de plaquetas disminuye por debajo de $25 \times 10^9/l$.

Dosis en combinación

Es posible que sea necesario ajustar la dosis cuando Hycamtin se administre con otros citotóxicos (véase el apartado INTERACCIONES).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Dado que se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en la población pediátrica, no puede hacerse ninguna recomendación respecto al tratamiento con Hycamtin en niños.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en las personas de edad avanzada, aparte de los ajustes que sean precisos por la función renal.

Insuficiencia renal

Monoterapia

No es necesario ajustar la dosis para tratar a los pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina de entre 40 y 60 ml/min). Se recomienda un ajuste de la dosis a $0,75 \text{ mg/m}^2$ en los pacientes con una depuración de la creatinina de entre 20 y 39 ml/min. No se tiene suficiente información en pacientes con disfunción renal severa como para

recomendar una posología. La recomendación sobre la dosis de Hycamtin en los pacientes con disfunción renal moderada (20 a 39 ml/min) se basa en estudios en los que participaron enfermos de cáncer avanzado.

Terapia combinada

Se recomienda que la terapia combinada de Hycamtin con cisplatino para el tratamiento del cáncer de cuello uterino se instaure solo en pacientes con una creatinina sérica inferior o igual a 1,5 mg/dl. Si durante la terapia combinada de Hycamtin con cisplatino la creatinina sérica supera 1,5 mg/dl, se recomienda consultar las recomendaciones sobre reducción y continuación de la dosis de cisplatino que figuran en la información completa para la prescripción. En caso de suspensión definitiva del tratamiento con cisplatino, no existen datos suficientes sobre la continuación de la monoterapia con topotecán en pacientes con cáncer de cuello uterino.

Insuficiencia hepática

Monoterapia

No parece ser necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (bilirrubina sérica comprendida entre 1,5 y 10 mg/dl).

CONTRAINDICACIONES

Hycamtin está contraindicado en pacientes que:

- tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al topotecán o a sus excipientes
- estén embarazadas o en periodo de lactancia
- antes de comenzar el primer ciclo presenten mielodepresión severa, que se manifiesta por una cifra inicial de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/l$.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La administración de Hycamtin debe instaurarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el empleo de citotóxicos.

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis y, por lo tanto, se debe vigilar con regularidad el hemograma completo, incluidas las plaquetas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Al igual que otros citotóxicos, Hycamtin puede causar mielodepresión severa. Se han notificado casos de mielodepresión que dieron lugar a sepsis y a muerte por sepsis en pacientes tratados con Hycamtin (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

La neutropenia causada por el topotecán puede ocasionar colitis neutropénica. En los ensayos clínicos con topotecán, se han notificado casos de muerte debida a colitis neutropénica. En los pacientes que presenten fiebre, neutropenia y un cuadro de dolor abdominal característico, se debe considerar la posibilidad de colitis neutropénica.

Hycamtin se ha asociado a notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos de los cuales han sido mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los factores de riesgo subyacentes comprenden los antecedentes de EPI, la fibrosis pulmonar, el cáncer de pulmón, la exposición torácica a la radiación y el uso de fármacos neumotóxicos o de factores estimulantes de colonias. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de EPI (p. ej., tos, fiebre, disnea o hipoxia) y se debe suspender definitivamente el tratamiento con Hycamtin si se confirma un nuevo diagnóstico de EPI.

Es posible que sea necesario ajustar la dosis cuando Hycamtin se administre con otros citotóxicos (véase el apartado INTERACCIONES).

Capacidad para realizar tareas que requieren discernimiento, habilidades motoras o capacidades cognitivas

Se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas si persisten el cansancio y la astenia.

REACCIONES ADVERSAS

(Véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

En los estudios de topotecán intravenoso como tratamiento del cáncer de ovario, el uso prolongado (más de seis ciclos) de este fármaco no se asoció a un aumento de la tasa de toxicidad hemática.

No se han observado signos considerables de cardiotoxicidad, neurotoxicidad o toxicidad de los órganos importantes con topotecán.

A continuación se enumeran los eventos adversos ordenados por clase de órgano, aparato o sistema y frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuente (superior o igual a 1/10), frecuente (superior o igual a 1/100 e inferior a 1/10), infrecuente (superior o igual a 1/1000 e inferior a 1/100), rara (superior o igual a 1/10 000 e inferior a 1/1000) y muy rara (inferior a 1/10 000) incluidas las notificaciones aisladas y de frecuencia desconocida (que no es posible estimar a partir de los datos disponibles). Los eventos muy frecuentes, frecuentes e infrecuentes se determinaron por lo general a partir de los datos de los ensayos clínicos.

Normalmente, los ensayos clínicos con topotecán no incluyeron un grupo tratado con placebo; por lo tanto, al asignar las categorías de frecuencia no se tuvieron en cuenta las tasas de fondo y se emplearon todos los eventos adversos notificados.

Las frecuencias detalladas a continuación se han estimado teniendo en cuenta las dosis recomendadas habituales de topotecán, según la indicación y la formulación.

En el apartado *Estudios clínicos* se presenta información adicional sobre la incidencia y el grado de toxicidad.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes	Infección
Frecuentes	Sepsis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos hematológicos y linfáticos

Muy frecuentes	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia (véase el apartado Trastornos gastrointestinales) y trombocitopenia
Frecuentes	Pancitopenia
De frecuencia desconocida	Hemorragia severa (asociada a trombocitopenia)

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes	Hipersensibilidad, incluido exantema
------------	--------------------------------------

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy frecuentes	Anorexia (que puede ser severa)
----------------	---------------------------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros	Enfermedad pulmonar intersticial
-------	----------------------------------

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes	Diarrea [#] (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), náuseas y vómitos (que pueden ser todos severos), dolor abdominal*, estreñimiento y estomatitis.
----------------	--

[#]Cuando el topotecán se administró por vía oral, la incidencia global de diarrea relacionada con el fármaco fue del 22%, porcentaje que incluye un 4% de diarrea de grado 3 y un 0,4% de grado 4. Cuando el topotecán se administró por vía oral, la diarrea relacionada con el fármaco fue más frecuente en los pacientes mayores de 65 años (28%) que en los menores de 65 años (19%). Tras la administración de topotecán intravenoso, la diarrea relacionada con el fármaco en los pacientes mayores de 65 años fue del 10%.

*Se han notificado casos de colitis neutropénica (en ocasiones mortal), como complicación de la neutropenia causada por el topotecán (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos hepato biliares

Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
------------	---------------------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	Alopecia
----------------	----------

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes	Astenia, fatiga (cansancio) y pirexia (fiebre)
Frecuentes	Malestar general
Muy raras	Extravasación [#] (solo con la formulación i.v.)

[#]Las reacciones debidas a la extravasación fueron leves y, en general, no exigieron un tratamiento específico.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura específica

Desde la comercialización de Hycamtin se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma

confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Trastornos gastrointestinales

Perforación gastrointestinal.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Inflamación de mucosa.

INTERACCIONES

Como ocurre con otros citotóxicos mielodepresores, es probable que se observe mayor mielodepresión cuando Hycamtin se emplea en combinación con otros citotóxicos (p. ej., paclitaxel o etopósido) y, por lo tanto, es necesario reducir la dosis. Sin embargo, cuando se combina con derivados del platino (p. ej., cisplatino o carboplatino) existe una clara interacción que depende de la secuencia de administración; es decir, que la mielodepresión se presenta en función de si el paciente recibe el derivado del platino el día 1 o el día 5 del tratamiento con topotecán. Si recibe el derivado del platino el día 1 del tratamiento con topotecán, las dosis de ambos fármacos deben ser inferiores a las que se administran si lo recibe el día 5 del tratamiento con topotecán (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Cuando el topotecán ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ durante cinco días consecutivos) se administró con cisplatino ($60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ el día 1) por vía intravenosa a 13 pacientes con cáncer de ovario, la depuración plasmática media del topotecán el día 5 fue ligeramente inferior a la del día 1. La consecuencia fue que el día 5 la exposición sistémica del topotecán total, es decir, el AUC y la $C_{\text{máx}}$, había aumentado un 12% (IC del 95%: 2%; 24%) y un 23% (IC del 95%: -7%; 63%), respectivamente. No se dispone de datos farmacocinéticos tras la administración del topotecán ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ durante tres días consecutivos) con cisplatino ($50 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ el día 1) en pacientes con cáncer de cuello uterino.

El topotecán no inhibe las enzimas del sistema del citocromo P450 humano (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). En los estudios poblacionales, la administración (en guías separadas o por vías diferentes) con granisetron, ondansetrón, morfina o corticoesteroides no tuvo un efecto significativo evidente sobre la farmacocinética del topotecán intravenoso.

El topotecán es sustrato de la ABCG2 (BCRP) y la ABCB1 (glucoproteína P o [gpP]). Los inhibidores de la ABCB1 y la ABCG2 (como el elacridar) administrados con topotecán por vía oral, aumentaron la exposición al topotecán. El efecto del elacridar sobre la farmacocinética del topotecán administrado por vía intravenosa fue muy inferior al efecto sobre el topotecán administrado por vía oral.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Embarazo

En los estudios preclínicos, se ha demostrado que el topotecán es embriotóxico y fetotóxico. Al igual que otros citotóxicos, Hycamtin puede ser perjudicial para el feto cuando se administra a embarazadas y, por lo tanto, está contraindicado durante el embarazo. Se debe recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Hycamtin y que, en caso de que el embarazo se produzca, informen al médico responsable de inmediato.

Lactancia

Hycamtin está contraindicado durante la lactancia.

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

Se han notificado casos de sobredosis (hasta 10 veces superiores a la dosis recomendada) en pacientes que recibían tratamiento con topotecán intravenoso. La complicación principal de la sobredosis es la mielodepresión. Los síntomas y signos observados tras sobredosis concuerdan con las reacciones adversas al topotecán ya conocidas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Además, se han notificado aumentos de las enzimas hepáticas y mucositis después de sobredosis.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto contra la sobredosis de topotecán. El tratamiento debe basarse en lo que esté clínicamente indicado o en las recomendaciones del centro nacional de información toxicológica si se dispone de uno.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

Modo de acción

La actividad antineoplásica del topotecán se basa en la inhibición de la topoisomerasa I, una enzima intrínsecamente relacionada con la replicación del ADN dado que alivia la tensión de torsión producida por el avance de la horquilla de replicación. El topotecán inhibe la actividad de la topoisomerasa I al estabilizar el complejo covalente formado entre la enzima y la cadena nucleotídica rota del ADN, que es un producto intermedio del mecanismo catalítico. Las secuelas celulares de la inhibición de la topoisomerasa I ejercida por el topotecán son la inducción de cortes monocatenarios en el ADN asociado a la proteína.

Farmacocinética

Absorción

No se aplica a la administración intravenosa.

Distribución

El topotecán tiene un gran volumen de distribución, de aproximadamente 132 litros —es decir, aproximadamente el triple del volumen de agua corporal total— y una vida media relativamente breve, de entre dos y tres horas. La comparación de los parámetros farmacocinéticos indicó que no hubo ninguna variación en la farmacocinética durante los 5 días de tratamiento.

La proporción de topotecán unido a las proteínas plasmáticas fue baja (35%) y la distribución entre los glóbulos sanguíneos y el plasma fue homogénea.

La depuración plasmática y el volumen de distribución fueron ligeramente superiores en los varones que en las mujeres. Sin embargo, la magnitud de la diferencia era similar a la de la diferencia de superficie corporal.

Metabolismo

La principal vía de inactivación del topotecán es la apertura del anillo (lactónico), por un proceso reversible y vinculado al pH que produce una forma inactiva, el carboxilato.

Por el metabolismo se elimina menos del 10% del topotecán. Se ha detectado el metabolito *N*-desmetilo en la orina, el plasma y las heces. Tras la administración oral, la media del cociente entre las AUC del metabolito y la sustancia original fue inferior al 10%, tanto en relación con el topotecán total como en relación con el topotecán lactónico. En la orina se ha encontrado *O*-glucurónido de topotecán y *N*-desmetiltopotecán.

In vitro, el topotecán no inhibió las enzimas del citocromo P450 humano CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A, ni las enzimas dihidropirimidina-deshidrogenasa o xantina-oxidasa del citosol humano.

Eliminación

Tras la administración intravenosa, la disminución de las concentraciones plasmáticas es biexponencial. La farmacocinética del topotecán administrado por vía intravenosa es aproximadamente proporcional a la dosis. La acumulación de topotecán es nula o escasa tras la administración reiterada de dosis diarias y no hay indicios de que las propiedades farmacocinéticas se modifiquen después de dosis múltiples.

Después de la administración intravenosa de topotecán en dosis de entre 0,5 y 1,5 mg/m² en perfusión diaria de 30 minutos durante cinco días, su depuración fue elevada, de 64 l/h, que corresponde a 2/3 del flujo sanguíneo hepático, aproximadamente.

Tras cinco dosis diarias de topotecán, la recuperación total de sustancias derivadas del fármaco fue de entre el 71% y el 76% de la dosis administrada por vía i.v. Aproximadamente el 51% se eliminó como topotecán total y el 2,5% como *N*-desmetiltopotecán por vía urinaria. La eliminación fecal de topotecán total representó el 18% de la dosis administrada; mientras

que la eliminación fecal de *N*-desmetiltopotecán fue del 1,5%, aproximadamente. En conjunto, el porcentaje medio del metabolito *N*-desmetilo representó menos del 7% (intervalo entre el 4% y el 9%) del total de las sustancias derivadas del fármaco medidas en la orina y las heces. El porcentaje de *O*-glucurónido de topotecán y de *O*-glucurónido de *N*-desmetiltopotecán en la orina fue igual o inferior al 2% de la dosis.

Cuando se administró con cisplatino (el cisplatino el día 1 y el topotecán entre los días 1 y 5), la depuración del topotecán el día 5 fue inferior a la del día 1 (19,1 l/h/m² frente a 21,3 l/h/m²) (véase el apartado INTERACCIONES). En los estudios poblacionales, la administración con granisetron, ondansetron, morfina o corticoesteroides no tuvo un efecto significativo evidente sobre la farmacocinética del topotecán.

Poblaciones de pacientes especiales

En un estudio poblacional con topotecán por vía intravenosa, diversos factores tales como la edad, el peso y la ascitis no tuvieron ningún efecto significativo sobre la depuración.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética del topotecán en pediatría se estudió en pacientes pediátricos que habían recibido una perfusión continua de 24 horas de entre 2 y 7,5 mg/m² o una perfusión continua de 72 horas de entre 0,75 y 1,95 mg/m²/d. En ambos estudios, la depuración fue semejante a la encontrada en adultos con las mismas pautas posológicas.

Insuficiencia renal

La depuración plasmática del topotecán intravenoso en pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina de entre 40 y 60 ml/min) disminuyó hasta aproximadamente el 67% en comparación con los pacientes sin disfunción renal. El volumen de distribución disminuyó ligeramente, de modo que la vida media solo aumentó un 14%. En los pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina de entre 20 y 39 ml/min), la depuración plasmática del topotecán se redujo hasta el 34% del valor observado en los pacientes sin disfunción renal. El volumen de distribución también disminuyó un 25% aproximadamente y, en consecuencia, el promedio de la vida media aumentó desde las 1,9 horas hasta las 4,9 horas.

Insuficiencia hepática

La depuración plasmática del topotecán lactónico tras la administración intravenosa en pacientes con disfunción hepática (cifras de bilirrubina sérica variables entre 1,5 y 10 mg/dl) disminuyó hasta aproximadamente el 67% en comparación con los pacientes sin disfunción hepática. La vida media del topotecán se incrementó en un 30% aproximadamente, pero no se observó un cambio evidente en el volumen de distribución. La depuración plasmática del topotecán total en los pacientes con disfunción hepática solo fue un 10% menor, aproximadamente, que en el grupo de pacientes sin disfunción hepática.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Carcinoma pulmonar microcítico

En un estudio comparativo (SK&F 104864/090) entre el topotecán intravenoso y la politerapia con CAV (ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina) efectuado en pacientes con carcinoma pulmonar microcítico recurrente sensible al tratamiento de primera línea, la tasa de respuesta fue numéricamente superior con topotecán, del 22% (IC del 95%: 15; 30), que con CAV, del 15% (IC del 95%: 8; 22). Todas las respuestas radiográficas se verificaron de manera independiente. La «sensibilidad» se definió como un intervalo de 3 meses sin tratamiento; para facilitar la incorporación de pacientes, este intervalo se modificó a 60 días sin tratamiento. La duración mediana de la respuesta (14 semanas con topotecán frente a 15 semanas con CAV), el tiempo transcurrido hasta la progresión (13 semanas con topotecán frente a 12 semanas con CAV) y el tiempo de supervivencia (25 semanas con topotecán frente a 22 semanas con CAV) fueron semejantes con ambos tratamientos. Los pacientes valoraron los síntomas mediante la escala PSALC; los tratados con topotecán refirieron mayor alivio de los síntomas siguientes que los tratados con CAV: disnea, tos, dolor torácico, falta de apetito, interferencia con el sueño, ronquera, fatiga e interferencia con las actividades de la vida diaria; y las diferencias fueron significativas en el caso de la disnea, la ronquera, la fatiga y la interferencia con las actividades de la vida diaria.

La hemoptisis se alivió en mayor medida (aunque sin significación estadística) en los pacientes tratados con CAV. El tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de los síntomas siguientes fue más prolongado (es decir, se retrasó más el empeoramiento) en los pacientes tratados con topotecán que en los tratados con CAV: disnea, falta de apetito, interferencia con el sueño, tos, interferencia con las actividades de la vida diaria, ronquera y fatiga; las diferencias fueron significativas en el caso de la disnea y la falta de apetito. El tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor torácico fue semejante con topotecán intravenoso y con CAV y la hemoptisis fue numéricamente superior con CAV (fecha límite: 30 de mayo de 1997).

Los datos de eficacia del estudio SK&F 104864/090 se actualizaron teniendo en cuenta una segunda fecha límite clínica: el 20 de marzo de 1998. Desde el punto de vista cualitativo, los datos de eficacia no variaron y solo hubo actualizaciones numéricas sin importancia en la tasa de respuesta (del 24,3% con topotecán frente al 18,3% con CAV) y la mediana de supervivencia (25 semanas con topotecán frente a 24,77 semanas con CAV).

Carcinoma ovárico

En un estudio comparativo (SK&F 104864/039) del topotecán intravenoso ($n = 112$) con el paclitaxel intravenoso ($n = 114$) efectuado en pacientes con carcinoma de ovario recurrente, la tasa de respuesta fue numéricamente superior con topotecán, del 20,5% (IC del 95%: 13,1; 28,0), que con paclitaxel, del 14% (IC del 95%: 7,7; 20,4). La diferencia entre tratamientos fue de 6,5 puntos porcentuales (IC del 95%: -3,3; 16,3). Todas las respuestas radiográficas se verificaron de manera independiente. La duración mediana de la respuesta fue de 25,9 semanas con topotecán y 21,6 semanas con paclitaxel; la mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión fue de 18,9 semanas (IC del 95%: 12,1; 23,6) con topotecán frente a 14,7 semanas (IC del 95%: 11,9; 18,3) con paclitaxel y la mediana de supervivencia

fue de 63,0 semanas (IC del 95%: 46,6; 71,9) con topotecán frente a 53 semanas (IC del 95%: 42,3; 68,7) con paclitaxel.

Nota: todos los datos corresponden a valores de la población de análisis por IDT.

Carcinoma de cuello uterino

En un ensayo aleatorizado y comparativo de fase III, llevado a cabo por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG 0179), se comparó el topotecán administrado con cisplatino ($n = 147$) con el cisplatino solo ($n = 146$) para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino en estadio IV-B confirmado, recurrente o persistente, cuando no se consideraba adecuado el tratamiento curativo mediante cirugía o radioterapia. Ninguna paciente había recibido quimioterapia de inducción con cisplatino u otro citotóxico. La tasa de respuesta global del grupo del topotecán con cisplatino, del 24%, fue significativamente superior ($p = 0,0073$) a la del grupo del cisplatino solo, del 12%. La tasa de respuesta completa del grupo del topotecán con cisplatino fue del 10%, mientras que la del grupo del cisplatino solo fue del 3%. Ello se asoció a una supervivencia sin progresión más prolongada, de 4,6 meses (intervalo: de entre 3,5 y 5,7) frente a 2,9 meses (intervalo: de entre 2,6 y 3,5) ($p = 0,026$), y a una supervivencia global más prolongada, de 9,4 meses (intervalo: de entre 7,9 y 11,9) frente a 6,5 meses (intervalo: de entre 5,8 y 8,8) ($p = 0,033$), en el grupo del topotecán con cisplatino que en el grupo del cisplatino solo. La tasa de supervivencia al año del grupo del topotecán con cisplatino fue del 40,4% (IC del 95%: 32,3; 48,5) y la del grupo del cisplatino solo fue del 28% (IC del 95%: 20,6; 35,4). La supervivencia a los dos años del grupo del topotecán con cisplatino fue del 11,9% (IC del 95%: 5,5; 18,3) y la del grupo del cisplatino solo fue del 7,1% (IC del 95%: 2,0; 12,2). El criterio secundario de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se valoró mediante el cuestionario FACT-Cx (cuestionario de evaluación funcional del tratamiento antineoplásico [FACT], subescala para el cáncer de cuello uterino [Cx]), el cuestionario breve del dolor (*Brief Pain Inventory*) y la escala Uniscale. Las evaluaciones de CVRS se realizaron antes de la aleatorización, antes de los ciclos 2 y 5 de tratamiento y nueve meses después de la aleatorización. El aumento de la toxicidad hematológica observada al administrar el topotecán con cisplatino, en comparación con cisplatino solo, no disminuyó significativamente los resultados de CVRS de las pacientes.

Datos integrados sobre seguridad

La información de seguridad se presenta en un conjunto integral de datos procedentes de 631 pacientes con cáncer de pulmón recurrente y de 523 pacientes con cáncer de ovario recurrente, a quienes se administraron 5583 ciclos de topotecán (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Hematológicos

Neutropenia: se ha observado neutropenia severa (cifra de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$) durante el primer ciclo en el 55% de los pacientes y su duración fue superior o igual a 7 días en el 21% de los pacientes. En conjunto se ha descrito neutropenia severa en el 76% de los pacientes (39% de los ciclos). Junto con la neutropenia severa se produjo fiebre o infección en el 11% de los pacientes durante el primer ciclo y globalmente en el 18% de los pacientes (5% de los ciclos). La mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la neutropenia severa fue de 9 días y la mediana de su duración fue de 7 días. En general, la neutropenia severa duró

más de 7 días en el 11% de los ciclos. Entre los pacientes tratados en los ensayos clínicos (tanto si presentaron neutropenia severa como si no la presentaron), el 11% (4% de los ciclos) tuvo fiebre y el 26% (9% de los ciclos) contrajo una infección. Además, el 5% de todos los pacientes tratados (1% de los ciclos) padecieron sepsis.

Trombocitopenia: severa (cifra de plaquetas inferior a $25 \times 10^9/l$, según la versión 1 de los CTC) en el 25% de los pacientes (8% de los ciclos); moderada (cifra de plaquetas de entre $25,0$ y $50,0 \times 10^9/l$) en el 25% de los pacientes (15% de los ciclos). La mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la trombocitopenia severa fue de 15 días y la mediana de su duración fue de 5 días. Se administró transfusión de plaquetas en el 4% de los ciclos. Apenas se han registrado notificaciones de secuelas importantes asociadas a la trombocitopenia, como fallecimientos a causa de hemorragia tumoral.

Anemia: moderada o severa (Hb inferior a 8,0 g/dl) en el 37% de los pacientes (14% de los ciclos). Se administró transfusión de hematíes al 52% de los pacientes (21% de los ciclos).

No hematológicos

Entre las reacciones adversas no hematológicas notificadas con frecuencia figuran las gastrointestinales, tales como náuseas (52%), vómitos (32%), diarrea (19%), estomatitis (15%) y estreñimiento (9%). La incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis severos (de grado 3 o 4) fue del 4%, 3%, 2% y 1%, respectivamente.

También se notificó un ligero dolor abdominal en el 4% de los pacientes.

Se observó fatiga en aproximadamente el 25% y astenia en aproximadamente el 16% de los pacientes que recibían topotecán. La incidencia de fatiga severa (grado 3 o 4) fue del 3% y la incidencia de astenia severa fue del 3%.

Se observó alopecia total o pronunciada en el 30% de los pacientes y alopecia parcial en el 15% de los pacientes.

Otros eventos relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecán fueron: anorexia (13%), malestar general (4%) e hiperbilirrubinemia (1%).

Rara vez se notificaron reacciones de hipersensibilidad tales como exantema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. En los ensayos clínicos, se notificó exantema en el 4% de los pacientes y prurito en el 1,5% de los pacientes.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis

No se ha estudiado el poder cancerígeno del topotecán. Al igual que otros citotóxicos y como resultado de su modo de acción, el topotecán es genotóxico para las células de mamíferos (células de linfoma murino y linfocitos humanos) *in vitro* y las células de la médula ósea de ratón *in vivo*.

Toxicología en la reproducción

Al igual que otros citotóxicos, también se ha visto que el topotecán causa toxicidad embrionaria y fetal cuando se administra a ratas (0,59 mg/m²/d) y a conejos (1,25 mg/m²/d) en dosis inferiores a las dosis clínicas intravenosas administradas a las personas (1,5 mg/m²/d). La dosis de 0,59 mg/m² resultó teratogena en las ratas (efectos en su mayoría oculares, cerebrales, craneales y vertebrales).

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Período de validez

La fecha de caducidad se indica en el envase.

Tres años a temperaturas de hasta 30 °C. El vial se debe proteger de la luz y mantener dentro de la caja de cartón.

Soluciones reconstituidas

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución o conservar la solución ya reconstituida por 24 horas a no más de 30°C protegido de la luz, ya que el producto no contiene conservantes antibacterianos.

Soluciones diluidas

Se recomienda administrar por perfusión las soluciones diluidas en un plazo de 24 horas.

Hycamtin no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

Hycamtin se debe mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Precauciones: Hycamtin es un fármaco antineoplásico citotóxico. Al igual que ocurre con otros compuestos potencialmente tóxicos, Hycamtin debe prepararse en una campana de flujo laminar vertical y llevando puestos guantes y ropa protectora. En el caso de que se produzca un contacto de la solución de Hycamtin con la piel, esta deberá lavarse de inmediato y meticulosamente con agua y jabón. Si se produce un contacto de Hycamtin con mucosas, lávelas con abundante agua.

Hycamtin se debe reconstituir y diluir adicionalmente antes de su uso.

Los viales de Hycamtin de 1 mg se deben reconstituir con 1,1 ml de agua estéril para inyectables. Los viales de Hycamtin de 4 mg se deben reconstituir con 4 ml de agua estéril para inyectables. Las soluciones reconstituidas proporcionan 1 mg de Hycamtin por mililitro (ml). Para obtener una concentración final de entre 25 y 50 µg/ml, el debido volumen de solución reconstituida se ha de diluir adicionalmente con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para perfusión intravenosa (BP) o con una solución de glucosa al 5% para perfusión intravenosa (BP).

Se deben adoptar los métodos habituales de manipulación y eliminación correctas de medicamentos antineoplásicos, como por ejemplo:

- El personal debe recibir capacitación para reconstituir el medicamento.
- Se debe impedir que las empleadas embarazadas manipulen este medicamento.
- El personal que manipule este medicamento durante la reconstitución debe llevar puesta ropa protectora, así como mascarillas, anteojos y guantes de protección.
- Todos los elementos utilizados para la administración o la limpieza, como los guantes, se deben colocar en bolsas para desechos de alto riesgo a fin de incinerarlos a alta temperatura. Los desechos líquidos se pueden lavar con una cantidad abundante de agua.
- El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar de inmediato con una cantidad abundante de agua.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: mayo de 2017

TM = marca comercial

2017-PSB/GLC-0872-s

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza