



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-42064118 -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-42064118-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TOPOTECAN MICROSULES / TOPOTECAN, Forma Farmacéutica y Concentración POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES / TOPOTECAN (como clorhidrato) 4 mg; aprobada por Certificado N° 51.570.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TOPOTECAN MICROSULES/ TOPOTECAN, Forma Farmacéutica y Concentración POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES / TOPOTECAN (como clorhidrato) 4mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-102589237-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51570, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-42064118 -APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2022.10.27 18:08:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.27 18:08:47 -03:00



## **PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL SANITARIO**

Industria Argentina

### **TOPOTECAN MICROSULES**

#### **TOPOTECAN 4 mg**

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

### **Composición**

Cada frasco ampolla contiene:

Topotecan (como clorhidrato) 4 mg

Excipientes: Manitol 48 mg, Ácido tartárico 20 mg, Ácido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 3,0

### **Acción Terapéutica**

Otros agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01XX17.

### **Indicaciones**

Topotecán en monoterapia está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con carcinoma de ovario metastásico después del fracaso del tratamiento de primera línea o posterior.
- pacientes con carcinoma microcítico de pulmón [CPMC] recidivante para los que el re-tratamiento con la pauta terapéutica de primera línea no se considera apropiado.

Topotecán en combinación con cisplatino está indicado para pacientes con carcinoma de cuello del útero recidivante después de la radioterapia y para pacientes con enfermedad en estadio IVB. Los pacientes con exposición previa a cisplatino requieren un intervalo libre de tratamiento sostenido para justificar el tratamiento con la combinación

## **Acción Farmacológica**

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

También actúa en el resellado del ADN.

El Topotecan se une al complejo ADN-Topoisomerasa 1, normalmente transitorio y lo estabiliza. Este proceso es reversible al eliminar el fármaco pero el daño provocado al ADN conduce finalmente a la muerte celular. Por esta acción citotóxica actúa sobre las células cancerosas impidiendo su reproducción.

## **Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración intravenosa de topotecán a dosis de entre 0,5 y 1,5 mg/m<sup>2</sup> como perfusión de 30 minutos diaria durante cinco días, topotecan ha mostrado un alto aclaramiento plasmático de 62 l/h (DE 22), correspondiente a aproximadamente 2/3 del flujo sanguíneo hepático. Topotecan también tiene un alto volumen de distribución, alrededor de 132 l (DE 57), y una semivida relativamente corta de 2-3 horas. La comparación de los parámetros farmacocinéticos no ha indicado ningún cambio en la farmacocinética durante los 5 días de administración. El área bajo la curva aumentaba aproximadamente en proporción al incremento de la dosis. Hay poca o ninguna acumulación de topotecan con la dosis diaria repetida y no hay indicios de un cambio en la farmacocinética después de múltiples dosis. Los estudios preclínicos indican que la unión a proteínas plasmáticas de topotecan es baja (35%) y la distribución entre las células sanguíneas y el plasma es bastante homogénea.

### **Biotransformación**

La eliminación de topotecan sólo ha sido parcialmente investigada en el hombre. Una vía principal de aclaramiento de topotecan era por hidrólisis del anillo de lactona para formar el carboxilato de anillo abierto.

El metabolismo representa <10% de la eliminación de topotecan. En orina, plasma y heces se ha identificado un metabolito N-desmetil, del que se demostró que tenía una actividad similar o menor que el compuesto original en un ensayo basado en células. El cociente AUC del metabolito: compuesto original era < 10% tanto para topotecan total como para topotecan lactona. En la orina se ha identificado un metabolito de O-glucuronidación de topotecan y N-desmetil-topotecan.

#### Eliminación

La recuperación total de sustancias relacionadas con topotecan tras cinco dosis diarias de topotecan fue del 71%-76% de la dosis i.v. administrada. Aproximadamente el 51% se eliminó como topotecan total y el 3% como N-desmetil-topotecan en la orina. La eliminación por vía fecal de topotecan total representó el 18% mientras que la eliminación por vía fecal del N-desmetil-topotecan fue del 1,7%. En total, el metabolito N-desmetil contribuía a una media de menos del 7% (rango 4%-9%) del total de sustancias relacionadas con topotecan halladas en la orina y las heces. El topotecan-O-glucurónido y N-desmetil-topotecan-O-glucurónido en la orina eran menos del 2,0%.

Los datos *in vitro* de microsomas hepáticos humanos indican la formación de pequeñas cantidades de topotecan N-desmetilado. *In vitro*, topotecan no inhibía las enzimas P450 humanas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A, ni inhibía las enzimas citosólicas humanas dihidropirimidina o xantina oxidasa.

Cuando se administra en combinación con cisplatino (cisplatino día 1, topotecan días 1-5), el aclaramiento de topotecan se redujo en el día 5 en comparación con el día 1 (19,1 l/h/m<sup>2</sup> en comparación con 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (ver Interacciones).

### **Poblaciones especiales**

#### Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) se redujo a aproximadamente el 67% cuando se comparó con un grupo control de pacientes. La semivida de topotecan

aumentó aproximadamente un 30% pero no se observó un cambio claro en el volumen de distribución. El aclaramiento plasmático del topotecan total (forma activa e inactiva) en pacientes con insuficiencia hepática sólo se redujo aproximadamente un 10% en comparación con el grupo control de pacientes.

#### Insuficiencia renal

El aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 41-60 ml/min.) se redujo a aproximadamente el 67% en comparación con los pacientes de control. El volumen de distribución estaba ligeramente reducido y la semivida sólo aumentó en un 14%. En pacientes con insuficiencia renal moderada, el aclaramiento plasmático de topotecan se redujo al 34% del valor en pacientes control. La semivida media aumentó de 1,9 horas a 4,9 horas.

#### Edad/peso

En un estudio poblacional, una serie de factores que incluían la edad, peso y ascitis no tuvieron un efecto significativo sobre el aclaramiento de topotecan total (forma activa e inactiva).

#### Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de topotecan administrado como una perfusión de 30 minutos durante 5 días en dos estudios. Un estudio incluía un rango de dosis de 1,4 mg/m<sup>2</sup> a 2,4 mg/m<sup>2</sup> en niños (edades comprendidas entre 2 y 12 años, n = 18), adolescentes (con edades comprendidas entre 12 y 16 años, n = 9), y adultos jóvenes (edades comprendidas entre 16 y 21 años, n = 9) con tumores sólidos resistentes. El segundo estudio incluía un rango de dosis de 2,0 mg/m<sup>2</sup> a 5,2 mg/m<sup>2</sup> en niños (n = 8), adolescentes (n = 3), y adultos jóvenes (n = 3) con leucemia. En estos estudios no se apreciaron diferencias aparentes en la farmacocinética de topotecan entre los niños, adolescentes, y jóvenes adultos con tumores sólidos o leucemia, pero los datos son demasiados limitados para extraer conclusiones definitivas.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Como resultado de su mecanismo de acción, topotecan es genotóxico para las células de mamíferos (células de linfoma de ratón y linfocitos humanos) *in vitro* y células de médula ósea de ratón *in vivo*. Topotecan también demostró que provocaba letalidad embrionofetal cuando se administraba a ratas y conejos.

En los estudios de toxicidad reproductiva con topotecán en ratas no se observó ningún efecto sobre la fertilidad en machos o hembras, sin embargo en las hembras se observó una super-ovulación y pérdida de preimplantación ligeramente mayor.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de topotecan.

### **Posología – Modo de Administración**

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

Antes de la administración del primer ciclo de topotecan y para los ciclos posteriores, los pacientes deben tener un recuento de neutrófilos inicial  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , un recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$  y un nivel de hemoglobina  $\geq 9$  g/dl (después de una transfusión si es necesario).

### **Carcinoma de ovario y carcinoma microcítico de pulmón**

#### **Dosis inicial**

La dosis recomendada de Topotecan es de  $1,5 \text{ mg/m}^2$  por infusión intravenosa durante 30 minutos, diariamente, durante 5 días seguidos cada tres semanas. Si no hay progresión del tumor se recomienda un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. En estudios clínicos el tiempo medio de respuesta al tratamiento fue de 9 a 12 semanas para el cáncer de ovario y de 5 a 7 semanas para el cáncer de pulmón de células pequeñas.

En caso de neutropenia severa la dosis deberá reducirse en  $0,25 \text{ mg/m}^2$  para los ciclos siguientes.

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

### **Carcinoma de cuello uterino**

#### *Dosis inicial*

La dosis recomendada de topotecan es  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  administrado como perfusión intravenosa de 30 minutos en los días 1, 2 y 3. El cisplatino se administra como una perfusión intravenosa en el día 1 a una dosis de 50

mg/m<sup>2</sup>/día y tras la dosis de topotecan. Esta pauta de tratamiento se repite cada 21 días durante 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad.

#### *Dosis posteriores*

Topotecan no debe volver a administrarse a menos que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , el recuento de plaquetas sea  $\geq 100 \times 10^9/l$ , y el nivel de hemoglobina sea  $\geq 9$  g/dl (después de una transfusión si es necesario).

La práctica oncológica estándar para el tratamiento de la neutropenia es administrar topotecán con otros medicamentos (p. ej. G-CSF) o reducir la dosis para mantener el recuento de neutrófilos.

Si se elige la reducción de la dosis para pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) durante 7 días o más, o neutropenia grave asociada a fiebre o infección, o cuyo tratamiento se ha retrasado debido a la neutropenia, la dosis se debe reducir en 0,25 mg/m<sup>2</sup>/día a 1,25 mg/m<sup>2</sup>/día (o posteriormente bajar a 1,0 mg/m<sup>2</sup>/día si es necesario).

Las dosis se deben reducir de manera similar si el recuento de plaquetas cae por debajo de  $25 \times 10^9/l$ . En los estudios clínicos, la administración de topotecan se interrumpió si la dosis se había reducido a 1,0 mg/m<sup>2</sup> y se requería una mayor reducción de la dosis para tratar los efectos adversos.

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

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

##### *Monoterapia (carcinoma de ovario y carcinoma microcítico de pulmón)*

No hay experiencia suficiente en el uso de topotecan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 20$  ml/min). No se recomienda el uso de topotecan en este grupo de pacientes

Datos limitados indican que la dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal moderada. La dosis recomendada de topotecan en monoterapia en pacientes con carcinoma de ovario o carcinoma microcítico de pulmón y un aclaramiento de creatinina entre 20 y 39 ml/min es de 0,75 mg/m<sup>2</sup> /día durante 5 días consecutivos.

##### *Tratamiento combinado (carcinoma de cuello uterino)*



En los estudios clínicos con topotecan en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, el tratamiento sólo se inició en pacientes con creatinina sérica menor o igual a 1,5 mg/dl. Si, durante el tratamiento combinado de topotecan/cisplatino, la creatinina sérica supera 1,5 mg/dl, se recomienda que se consulte la información de prescripción completa para obtener más información sobre la reducción/continuación de la dosis de cisplatino. Si se suspende el cisplatino, no hay suficientes datos relativos a la continuación de topotecan en monoterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se administró topotecan por vía intravenosa a un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) a una dosis de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días cada tres semanas.

Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecan. Sin embargo, no se dispone de suficientes datos para hacer una recomendación de dosis para este grupo de pacientes.

No se dispone de suficiente experiencia con el uso de topotecan en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica  $\geq$  10 mg/dl) debida a cirrosis. No se recomienda el uso de topotecan en este grupo de pacientes.

#### *Pacientes pediátricos*

Con los datos actualmente disponibles no se puede sugerir una recomendación posológica.

### **Modo de preparación**

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

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

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

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

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

### **Contraindicaciones**

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

Embarazo y lactancia.

Depresión severa de la médula ósea o antes de iniciar el primer ciclo, que se manifiesta por un recuento inicial de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o un recuento de plaquetas de  $< 100 \times 10^9/l$ .

### **Advertencias y precauciones de empleo**

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis y el hemograma incluyendo las plaquetas se debe determinar regularmente.

Como ocurre con otros fármacos citotóxicos, topotecan puede provocar mielodepresión grave. La mielodepresión puede dar lugar a septicemia y se han notificado muertes debido a septicemia en pacientes tratados con topotecan.

La neutropenia inducida por topotecán puede provocar colitis neutropénica. Se han notificado muertes debidas a colitis neutropénica en estudios clínicos con topotecan. En los pacientes que presentan fiebre, neutropenia y un patrón compatible de dolor abdominal, se debe considerar la posibilidad de colitis neutropénica.

La administración de topotecan se ha asociado a informes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos de los cuales han sido mortales. Los factores de riesgo subyacentes incluyen antecedentes de EPI, fibrosis pulmonar, cáncer de pulmón, exposición torácica a radiación y uso de sustancias neumotóxicas y/o factores estimulantes de colonias. Los pacientes se deben controlar para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI (p.

Ej. tos, fiebre, disnea y/o hipoxia) y se debe interrumpir la administración de topotecán si se confirma un nuevo diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial.

La administración de topotecán solo y en combinación con cisplatino está asociada con frecuencia a trombocitopenia clínicamente relevante. Esto se debe tener en cuenta cuando se prescriba topotecán, p. ej., si se consideran para el tratamiento pacientes con mayor riesgo de hemorragias tumorales.

Como cabría esperar, los pacientes con un estado funcional deficiente (EF > 1) tienen una menor tasa de respuesta y una mayor incidencia de complicaciones tales como fiebre, infección y septicemia. Es importante una evaluación exacta del estado funcional en el momento en que se administra el tratamiento para asegurarse de que los pacientes no se hayan deteriorado a un EF 3.

Hay experiencia insuficiente con el uso de topotecan en pacientes con función renal gravemente alterada (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) o función hepática gravemente alterada (bilirrubina sérica  $\geq$  10 mg/dl) debida a cirrosis. No se recomienda utilizar topotecan en estos grupos de pacientes.

A un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) se les administró 1,5 mg/m<sup>2</sup>/día de topotecan por vía intravenosa durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción del aclaramiento de topotecan, sin embargo, no se dispone datos suficientes para hacer una recomendación de dosis para este grupo de pacientes.

### **Interacciones Medicamentosas**

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética humana *in vivo*. Topotecan no inhibe las enzimas P450 humanas. En un estudio poblacional que utilizó la vía intravenosa, la administración conjunta de granisetron, ondansetron, morfina o corticoesteroides no parecían tener un efecto

importante sobre la farmacocinética de topotecan total (forma activa e inactiva).

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

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

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se ha demostrado que topotecan provoca letalidad embriofetal y malformaciones en estudios preclínicos. Como ocurre con otros fármacos citotóxicos, topotecan puede causar daños fetales y, por tanto, las mujeres en edad fértil deben ser asesoradas para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con topotecan y al menos durante los 6 meses siguientes a la finalización del mismo.

Como ocurre con toda la quimioterapia citotóxica, se deben aconsejar métodos anticonceptivos eficaces cuando cualquiera de los dos miembros de la pareja sea tratado con topotecan.

Embarazo

Si se usa topotecan durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con topotecan, la paciente ha de ser advertida sobre los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

La administración de topotecan está contraindicada durante la lactancia materna. Aunque no se sabe si topotecan se excreta en la leche materna humana, la lactancia materna se debe interrumpir al iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en los estudios de toxicidad reproductiva en ratas. Sin embargo, como ocurre con otros fármacos citotóxicos, topotecan es genotóxico y no se pueden descartar efectos sobre la fertilidad, incluida la fertilidad masculina.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe tener precaución si se conduce o utiliza maquinaria si persiste la fatiga y la astenia.

## **Reacciones adversas**

En estudios de búsqueda de dosis en los que participaron 523 pacientes con cáncer ovárico recidivante y 631 pacientes con carcinoma microcítico de pulmón recidivante, se observó que la toxicidad limitante de la dosis de la monoterapia de topotecan era hematológica. La toxicidad era predecible y reversible. No había signos de toxicidad acumulada hematológica o no hematológica.

El perfil de seguridad de topotecan cuando se administra en combinación con cisplatino en los estudios clínicos de cáncer de cuello uterino está en consonancia con el observado con topotecan en monoterapia.

La toxicidad hematológica global es menor en pacientes tratados con topotecan en combinación con cisplatino en comparación con topotecan en monoterapia, pero mayor que con cisplatino solo.

Se observaron acontecimientos adversos adicionales cuando topotecan se administró en combinación con cisplatino, sin embargo, estos episodios se observaron con cisplatino en monoterapia y no eran atribuibles a topotecan. Para obtener una lista completa de acontecimientos adversos asociados al uso de cisplatino, consulte la información de prescripción de cisplatino.

Los datos de seguridad integrados para topotecan en monoterapia se aportan. Las reacciones adversas se relacionan a continuación, por clase de órgano del sistema y frecuencia absoluta (todos los episodios notificados). Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	infección
Frecuentes	Septicemia <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	neutropenia febril, neutropenia (ver Trastornos gastrointestinales), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	pancitopenia
Frecuencia no conocida	hemorragia grave (asociada con trombocitopenia)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	reacción de hipersensibilidad incluido exantema
Raras	reacción anafiláctica, angioedema, urticaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	anorexia (que puede ser intensa)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raras	enfermedad pulmonar intersticial (en algunos casos con desenlace fatal)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	náuseas, vómitos y diarrea (todos los cuales pueden ser intensos), estreñimiento, dolor abdominal <sup>2</sup> y mucositis.
Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	alopecia
Frecuentes	prurito
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	pirexia, astenia, fatiga
Frecuentes	malestar general
Muy raras	Extravasación <sup>3</sup>
Frecuencia no conocida	Inflamación de las mucosas
<sup>1</sup> Se ha informado de muertes causadas por septicemia en pacientes tratados con topotecan (ver sección Advertencias). <sup>2</sup> Se ha notificado colitis neutropénica, incluida colitis neutropénica mortal, como complicación de la neutropenia inducida por topotecan (ver Advertencias). <sup>3</sup> Las reacciones han sido leves y en general no han requerido tratamiento específico.	

Los acontecimientos adversos relacionados arriba pueden ser más frecuentes en pacientes que tienen un estado funcional deficiente.

Las frecuencias asociadas a los acontecimientos adversos hematológicos y no hematológicos relacionados a continuación corresponden a los informes de acontecimientos adversos considerados como relacionados/posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecan.

### *Hematológicos*

*Neutropenia:* grave (recuento de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), durante el ciclo 1 en el 55% de los pacientes con una duración 7 días en el 20%, y en total en el 77% de los pacientes (39% de ciclos). En asociación a neutropenia grave, se produjo fiebre o infección en el 16% de los pacientes durante el ciclo 1 y en total en el 23% de los pacientes (6% de ciclos). La mediana del tiempo hasta la aparición de neutropenia grave fue de 9 días y la mediana de la duración de 7 días. La neutropenia grave duró más de 7 días en el 11% de los ciclos totales. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos (incluidos tanto aquellos que desarrollaron neutropenia grave como los que no desarrollaron neutropenia grave), el 11% (4% de ciclos) presentó fiebre y el 26% (9% de los ciclos) presentó infección. Además, el 5% de todos los pacientes tratados (1% de los ciclos) presentó septicemia.

*Trombocitopenia:* grave (recuento de plaquetas  $< 25 \times 10^9/l$ ) en el 25% de pacientes (8% de ciclos); moderada (plaquetas entre 25,0 y 50,0  $\times 10^9/l$ ) en el 25% de los pacientes (15% de los ciclos). La mediana del tiempo hasta la aparición de trombocitopenia grave fue el Día 15 y la mediana de la duración fue de 5 días. Se administró infusión de plaquetas en el 4% de los ciclos. Se han comunicado informes de secuelas importantes asociadas a trombocitopenia, incluida la muerte debida a hemorragia tumoral, en casos poco frecuentes.

*Anemia:* de moderada a grave (Hb 8,0 g/dl) en el 37% de los pacientes (14% de los ciclos). Se administraron transfusiones de eritrocitos en el 52% de los pacientes (21% de los ciclos).

### *No hematológicos*

Los efectos no hematológicos notificados con más frecuencia fueron gastrointestinales tales como náuseas (52%), vómitos (32%) y diarrea (18%), estreñimiento (9%) y mucositis (14%). La incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis severas (Grado 3 ó 4) fue del 4%, 3%, 2% y 1%, respectivamente.

Se notificó dolor abdominal leve en el 4% de los pacientes.

Se observó fatiga en aproximadamente el 25% de los pacientes y astenia en el 16% que recibían topotecan.

La incidencia de fatiga y astenia severa (grado 3 ó 4) fue del 3% en los dos casos.

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

Otros acontecimientos intensos que fueron registrados como relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento de topotecan fueron anorexia (12%), malestar general (3%) e hiperbilirrubinemia (1%).

En raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad que incluyen exantema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. En los estudios clínicos, se notificó exantema en el 4% de los pacientes y prurito en el 1,5% de los pacientes.

### **Comunicación de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de TOPOTECAN MICROSULES a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **Sobredosis**

Se han reportado sobredosis en pacientes tratados con topotecan intravenoso (hasta 10 veces la dosis recomendada) y topotecan cápsulas (hasta 5 veces la dosis recomendada). Los signos y síntomas observados después de la sobredosis fueron coherentes con los eventos adversos conocidos para topotecan. Las principales complicaciones de la sobredosis son supresión de la médula ósea y mucositis. Además, se han reportado enzimas hepáticas elevadas en sobredosis con topotecan intravenoso.



No se conoce un antídoto para la sobredosis de topotecan. La gestión del mismo debe ser realizada según indicaciones clínicas o según las recomendaciones de los centros toxicológicos nacionales.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777"

**"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"**

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

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

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

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

## **Presentación**

### **TOPOTECAN MICROSULES:**

Envases con 1, 3, 5 y 10 frascos-ampolla.

Envases con 50 y 100 frascos ampolla de Uso Hospitalario Exclusivo

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.570

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

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)



Fecha última revisión:  
SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-42064118 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.09.27 13:12:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.09.27 13:12:06 -03:00