



Agente inhibidor de la enzima topoisomerasa I. Su actividad antitumoral se basa en que inhibe dicha enzima mediante la estabilización del complejo covalente entre esta y la hebra mellada de ADN.

## **USO CLÍNICO**

En niños, experiencia limitada (**E: off-label**):

- Tumores sólidos: rhabdomioma, osteosarcoma, ependimoma y neuroblastoma.
- Leucemias.
- Síndromes mielodisplásicos.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

En adultos, previo al inicio del tratamiento, el recuento de neutrófilos ha de ser  $\geq 1500/\text{mm}^3$  y el de [plaquetas  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ; si se trata de repetición, el recuento de neutrófilos ha de ser superior a  $1000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $> 100\,000/\text{mm}^3$  y la Hb  $\geq 9$  g/dl.

En pacientes pediátricos las dosis se han de basar en la superficie corporal o el peso.

### **Tumores sólidos pediátricos recurrentes, refractarios o metastásicos no tratados, incluido el rhabdomioma y sarcoma de Edwing:**

IV: lactantes, niños y adolescentes.

- Tratamiento combinado:  $0,75 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , 5 días cada 21 días, en combinación con ciclofosfamida o ciclofosfamida + vincristina.
- Monoterapia:  $2\text{-}2,4 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , 1 vez al día durante 5 días, en ciclos de 21 días.

### **Neuroblastoma:**

- Inducción:

IV: lactantes, niños y adolescentes

- $\leq 12 \text{ kg}$ :  $0,04 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dosis}$ , 1 vez al día 5 días (en combinación con ciclofosfamida); en ciclos cada 21 días hasta un total de 6 ciclos.
- $> 12 \text{ kg}$ :  $1,2 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ , 1 vez al día, 5 días (en combinación con ciclofosfamida); en ciclos cada 21 días hasta un total de 6 ciclos.
- Recurrente, refractario, o metastásico no tratado

IV: niños y adolescentes

- Tratamiento combinado: 0,75 mg/m<sup>2</sup>/día, 5 días cada 21 días, en combinación con ciclofosfamida.
- Monoterapia: 2 mg/m<sup>2</sup>/día, 1 vez al día durante 5 días, en ciclos de 21 días.
- Oral (usando una formulación parenteral liofilizada reconstituida): niños ≥2 años y adolescentes: 0,8 mg/m<sup>2</sup>/dosis, 1 vez al día, 14 días (en combinación con ciclofosfamida), en ciclos cada 21-28 días.

**Leucemia linfática aguda** (primera recaída): terapia de inducción IV 2,4 mg/m<sup>2</sup>/dosis diaria durante 7-9 días.

**Leucemia mieloide aguda, refractaria o recurrente:** 4 mg/m<sup>2</sup>/día en día 1; posteriormente, en días 2 a 5, conseguir un ABC (área bajo la curva de 140 ±20 ng/ml/h) y administrar diariamente (en combinación con cladribina). El rango medio es de 1,7-6 mg/m<sup>2</sup>/día, la dosis media diaria 4 mg/m<sup>2</sup>/día.

Utilizar con cuidado en pacientes con **insuficiencia renal o hepática**. No recomendado si insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/minuto) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica >10 mg/dl).

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Supresión de médula ósea grave antes del comienzo del primer ciclo, que se manifiesta con un recuento basal de neutrófilos <1,5 x 10<sup>9</sup>/l o un recuento de plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/l.

## **PRECAUCIONES**

- La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis y, por tanto, debe controlarse regularmente el recuento sanguíneo global, incluyendo plaquetas.
- La neutropenia secundaria a topotecán puede ocasionar colitis neutropénica; vigilar signos de dolor abdominal si fiebre y neutropenia.
- Topotecán se ha asociado con notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Los factores de riesgo subyacentes incluyen antecedentes de EPI, fibrosis pulmonar, cáncer de pulmón, exposición torácica a la radiación y uso de fármacos neumotóxicos o factores estimulantes de colonias. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para controlar los síntomas pulmonares indicativos de EPI (por ejemplo, tos, fiebre, disnea o hipoxia), y debe interrumpirse el tratamiento con topotecán si se confirma un nuevo diagnóstico de EPI.
- Si se produce extravasación puede provocar lesiones graves, ya que es irritante.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

Las toxicidades de topotecán en pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes y refractarios fueron similares a las observadas anteriormente en pacientes adultos. Se describen solo las muy frecuentes (>10%), frecuentes (1-10%) o de relevancia clínica; para el resto, consultar en la ficha técnica.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia (muy frecuentes) y pancitopenia (frecuente).
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y

mucositis (muy frecuentes).

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia (muy frecuente).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia (muy frecuente).
- Infección (muy frecuente) y sepsis (frecuente).
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, astenia, fatiga (muy frecuentes) y malestar (frecuente).
- Trastornos inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea (frecuentes).
- Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia (frecuente).

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Los inhibidores de la glicoproteína P pueden aumentar los niveles de topotecán oral; evitar el uso concomitante.
- Administración de G-CSF antes o después de 24 horas del tratamiento con topotecán puede resultar en enfermedad pulmonar intersticial y neutropenia grave.
- Cuando se administra topotecán en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, se puede requerir una reducción en la dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia.
- Cladribina, dipironas.

### **DATOS FARMACÉUTICOS**

No presenta incompatibilidades conocidas.

**Excipientes:** consultar ficha técnica.

**Conservación:** proteger de la luz. El producto debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución, ya que no contiene conservantes antibacterianos. Si la reconstitución y dilución se realizan en condiciones asépticas estrictas, el producto debe utilizarse en un plazo de 12 horas a temperatura ambiente o 24 horas si se almacena a 2-8 °C después de perforar el tapón del vial por primera vez.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en febrero de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Kushner B, Kramer K, Meyers P, *et al.* Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:468.
- London WB, Frantz CN, Campbell LA, *et al.* Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3808-3815.

- 
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
  - Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 12/02/2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
  - Saylor R, Stewart C, Zamboni W, *et al.* Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:945-952.
  - UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 20/09/2012]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  - Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.

**Fecha de actualización:** febrero de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**