ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
HYCAMTIN 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

HYCAMTIN 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 1 mg de topotecan (en forma de clorhidrato).

El contenido total de principio activo en el vial proporciona 1 mg por ml de principio activo una vez reconstituido según las instrucciones.

HYCAMTIN 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 4 mg de topotecan (en forma de clorhidrato).

El contenido total de principio activo en el vial proporciona 1 mg por ml de principio activo una vez reconstituido según las instrucciones.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo de color amarillo pálido a verdoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Topotecan en monoterapia está indicado en el tratamiento de:

- pacientes con carcinoma metastásico de ovario después del fracaso de la terapia de primera línea o posteriores.
- pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) recidivante para los que no se considera apropiado el re-tratamiento con el esquema de primera línea (ver sección 5.1).

Topotecan, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de cérvix que han recaído tras radioterapia y en pacientes con enfermedad en estadio IVB. En las pacientes tratadas previamente con cisplatino, se requiere un intervalo libre de tratamiento prolongado que justifique el tratamiento con la combinación (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

La utilización de topotecan debe restringirse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica. Topotecan sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en la utilización de quimioterapia (ver sección 6.6).

Posología

Cuando se utilice topotecan en combinación con cisplatino, debe consultarse la ficha técnica completa de cisplatino.

Antes de la administración del primer ciclo de topotecan, los pacientes deben presentar un recuento basal de neutrófilos $\geq$1,5 x 10^9/l, un recuento de plaquetas $\geq$100 x 10^9/l y un nivel de hemoglobina $\geq$9 g/dl (después de transfusión, si fuese necesario).

Carcinoma de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña
Dosis inicial
La dosis recomendada de topotecan es de 1,5 mg/m^2 de superficie corporal al día administrados en perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, durante cinco días consecutivos, con un intervalo de tres semanas entre el comienzo de cada ciclo. Si se tolera bien, el tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 4.8 y 5.1).

Dosis posteriores
Topotecan no debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea $\geq$1 x 10^9/l, el recuento de plaquetas $\geq$100 x 10^9/l y el nivel de hemoglobina $\geq$9 g/dl (después de transfusión si fuese necesario).

La práctica clínica estándar en oncología para el manejo de neutropenia consiste, bien en administrar topotecan junto con otros medicamentos (ej. G-CSF) o bien en reducir la dosis para mantener los recuentos de neutrófilos.

Si se elige la reducción de dosis para los pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 0,5 x 10^9/l) durante siete o más días o neutropenia grave asociada con fiebre o infección, o aquéllos que han tenido un retraso en el tratamiento debido a la neutropenia, la dosis debe reducirse en 0,25 mg/m^2/día hasta 1,25 mg/m^2/día (que podría reducirse posteriormente hasta 1,0 mg/m^2/día si fuese necesario).

De manera similar, las dosis deben reducirse si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 25 x 10^9/l. En los ensayos clínicos, la administración de topotecan se interrumpió cuando la dosis se había reducido a 1,0 mg/m^2/día y fue requerida una nueva reducción de la dosis para controlar los efectos adversos.

Carcinoma de cérvix
Dosis inicial
La dosis recomendada de topotecan es de 0,75 mg/m^2/día, administrado mediante una perfusión intravenosa de 30 minutos en los días 1, 2 y 3. Cisplatino se administra en perfusión intravenosa en el día 1 a una dosis de 50 mg/ m^2/día y tras la dosis de topotecan. Este esquema de tratamiento se repite cada 21 días, durante seis ciclos o hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis posteriores
Topotecan no debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea ≥1,5 x 10^9/l, el recuento de plaquetas ≥100 x 10^9/l y el nivel de hemoglobina ≥9 g/dl (después de transfusión si fuese necesario).

La práctica clínica estándar en oncología para el manejo de neutropenia consiste, bien en administrar topotecan junto con otros medicamentos (ej. G-CSF), o bien en reducir la dosis para mantener los recuentos de neutrófilos.

Si se elige la reducción de dosis para las pacientes que experimenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 0,5 x 10^9/l) durante siete días o más o neutropenia grave asociada con fiebre o infección, o que han tenido un retraso en el tratamiento debido a neutropenia, la dosis debe reducirse en un 20 %, hasta 0,60 mg/m^2/día, en los siguientes ciclos (que podría reducirse posteriormente hasta 0,45 mg/m^2/día si fuese necesario).

Las dosis deben reducirse de forma similar si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 25 x 10^9/l.

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
Monoterapia (carcinoma de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña):
No se dispone de suficiente experiencia con el uso de topotecan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min). No está recomendado el uso de topotecan en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).
Los escasos datos indican que debe reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. La dosis recomendada de topotecan en monoterapia en pacientes con carcinoma de ovario o carcinoma de pulmón de célula pequeña y un aclaramiento de creatinina comprendido entre 20 y 39 ml/min es de 0,75 mg/m^2/día durante cinco días consecutivos.

Tratamiento en combinación (carcinoma de cérvix):
En los ensayos clínicos realizados con topotecan en combinación con cisplatino para el tratamiento de cáncer de cérvix, el tratamiento sólo se inició en pacientes con creatinina sérica menor o igual a 1,5 mg/dl. Si durante el tratamiento con la combinación topotecan/cisplatino la creatinina sérica supera 1,5 mg/dl, se recomienda consultar el apartado sobre reducción de dosis/continuación del tratamiento de la ficha técnica completa de cisplatino. En caso de interrupción del tratamiento con cisplatino, no existen datos suficientes relativos al mantenimiento del tratamiento con topotecan en monoterapia en pacientes con cáncer de cérvix.

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^2/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 (ver sección 4.4).

No se dispone de suficiente experiencia con el uso de topotecan en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica ≥10 mg/dl) debida a cirrosis. No se recomienda el uso de topotecan en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Topotecan se debe reconstituir y posteriormente diluir antes de utilizar (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Supresión de médula ósea grave antes del comienzo del primer ciclo, que se manifiesta con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10^9/l y/o un recuento de plaquetas < 100 x 10^9/l.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis y, por tanto, se debe determinar regularmente el recuento sanguíneo global, incluyendo plaquetas (ver sección 4.2).

Topotecan puede causar mielosupresión grave al igual que otros medicamentos citotóxicos. Se han notificado casos de mielosupresión que condujo a la aparición de sepsis y de muertes a consecuencia de sepsis en pacientes tratados con topotecan (ver sección 4.8).

La neutropenia inducida por topotecan puede ocasionar colitis neutropénica. En los ensayos clínicos con topotecan se han notificado casos de muerte debidos a colitis neutropénica. En pacientes que

presenten fiebre, neutropenia y un patrón compatible de dolor abdominal, debe considerarse la posibilidad de colitis neutropénica.

Topotecan se ha asociado con notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos de los cuales han sido mortales (ver sección 4.8). Los factores de riesgo subyacentes incluyen antecedentes de EPI, fibrosis pulmonar, cáncer de pulmón, exposición torácica a la radiación y uso de sustancias neumotóxicas y/o factores estimulantes de colonias. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para controlar los síntomas pulmonares indicativos de EPI (ej. tos, fiebre, disnea y/o hipoxia), y debe interrumpirse el tratamiento con topotecan si se confirma un nuevo diagnóstico de EPI.

Topotecan en monoterapia y topotecan en combinación con cisplatino se asocian frecuentemente con trombocitopenia clínicamente relevante. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescriba HYCAMTIN, p.ej. en pacientes con riesgo aumentado de sangrado de tumores, que sean considerados candidatos para el tratamiento.

Como cabe esperar, los pacientes con un estado de actividad disminuido (PS > 1) presentan una menor tasa de respuesta y una mayor incidencia de complicaciones, tales como fiebre, infección y sepsis (ver sección 4.8). Es importante evaluar de forma precisa el estado de actividad del paciente en el momento de administrar la terapia, de modo que se asegure que los pacientes no se hayan deteriorado a PS 3.

La experiencia sobre la utilización de topotecan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/ minuto) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica $\geq$ 10 mg/dl) debido a cirrosis es insuficiente. No se recomienda utilizar topotecan en estos grupos de pacientes (ver sección 4.2).

A un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) se les administró 1,5 mg/m^2/día de topotecan intravenoso durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecan. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes para establecer recomendaciones posológicas en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Hycamtin contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Sin embargo, si se utiliza una solución de sal común (solución de cloruro de sodio 0,9% p/V) para la dilución de Hycamtin antes de la administración, entonces la dosis de sodio recibida sería mayor.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética *in vivo* en seres humanos.

Topotecan no inhibe las enzimas P450 humanas (ver sección 5.2). En un estudio poblacional que utilizó la vía intravenosa, la administración simultánea de granisetrón, ondansetrón, morfina o corticosteroides no pareció tener un efecto significativo en la farmacocinética de topotecan total (forma activa e inactiva).

Cuando se administra topotecan en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, se puede requerir una reducción en la dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia. Sin embargo, en combinación con compuestos de platino, existe una interacción distinta en función de la secuencia en la que se administre el compuesto de platino, dependiendo de si se administra el día 1 ó el 5 del esquema de dosificación de topotecan. Si se administra cisplatino o carboplatino el día 1 del esquema de dosificación de topotecan, para mejorar la tolerancia se debe dar una dosis más baja de cada medicamento, comparada con la dosis que se puede dar de cada medicamento si el compuesto de platino se administra el día 5 del esquema de dosificación de topotecan.

Cuando se administró topotecan (0,75 mg/m^2/día durante cinco días consecutivos) y cisplatino (60 mg/m^2/día en el día 1) a 13 pacientes con cáncer de ovario, se detectó un ligero aumento en AUC (12 %, n = 9) y C_{max} (23 %, n = 11) en el día 5. Se considera improbable que este aumento tenga relevancia clínica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

En estudios preclínicos se ha observado que topotecan causa malformaciones y mortalidad embrio-fetal (ver sección 5.3). Topotecan puede causar daño fetal al igual que otros medicamentos citotóxicos, por lo que se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con topotecan.

Al igual que con todos los tratamientos de quimioterapia citotóxica, se debe advertir a los pacientes tratados con topotecan que ellos o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con topotecan y los 6 meses posteriores a la finalización del mismo.
Se recomienda que los hombres utilicen métodos anticonceptivos eficaces y no engendren hijos durante el tratamiento con topotecan y los 3 meses posteriores a la finalización del mismo.

Embarazo

Si se utiliza topotecan durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con topotecan, debe advertirse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Topotecan está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Aunque no se sabe si topotecan se excreta en la leche materna, la lactancia debe interrumpirse al comienzo de la terapia.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas, no se han observado efectos sobre la fertilidad de machos ni de hembras (ver sección 5.3). Sin embargo, al igual que otros medicamentos citotóxicos, topotecán es genotóxico y no se puede excluir que tenga efectos sobre la fertilidad, incluyendo la fertilidad masculina.

4.7 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 recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas si persisten la fatiga y la astenia.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos de búsqueda de dosis con 523 pacientes con carcinoma de ovario recidivante y 631 pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña recidivante, se encontró que la toxicidad limitante de dosis de topotecan en monoterapia fue hematológica. La toxicidad fue predecible y reversible. No se encontraron signos de toxicidad hematológica o no hematológica acumulativa.

El perfil de seguridad de topotecan cuando se administra en combinación con cisplatino en los ensayos clínicos de cáncer de cérvix, es similar al observado para topotecan en monoterapia. La toxicidad hematológica global en pacientes tratados con topotecan en combinación con cisplatino es menor que la de topotecan en monoterapia, pero mayor que la de cisplatino solo.

Cuando se administró topotecan en combinación con cisplatino se observaron acontecimientos adversos adicionales; sin embargo, estos acontecimientos se observaron con cisplatino en monoterapia y no fueron atribuibles a topotecan. Para la lista completa de acontecimientos adversos asociados con el uso de cisplatino debe consultarse su ficha técnica completa.

A continuación se presentan los datos de seguridad de topotecan en monoterapia.

Las reacciones adversas se listan a continuación, por clasificación de órganos y frecuencia absoluta (sobre todos los acontecimientos comunicados). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), y no conocidas (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.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección
Frecuentes	Sepsis[1]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia (ver "Trastornos gastrointestinales"), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	Pancitopenia
Frecuencia no conocida	Sangrado grave (asociado con trombocitopenia)
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción
Raras	Reacción anafiláctica, angioedema, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia (que puede ser grave)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	Enfermedad pulmonar intersticial (algunos casos han sido mortales)
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea (todos pueden ser graves), estreñimiento, dolor abdominal[2], mucositis
Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobilliares	
Frecuentes	Hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia
Frecuentes	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia, astenia, fatiga
Frecuentes	Malestar
Muy raras	Extravasación[3]
Frecuencia no conocida	Inflamación de las mucosas

[1] Se han notificado muertes por sepsis en pacientes tratados con topotecan (ver sección 4.4)
[2] Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como una complicación de la neutropenia inducida por topotecan (ver sección 4.4).
[3] Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.

Las reacciones adversas listadas previamente pueden ocurrir con una mayor frecuencia en pacientes que tienen un estado de actividad disminuido (ver sección 4.4).

Las frecuencias asociadas con los acontecimientos adversos hematológicos y no-hematológicos enumeradas a continuación representan los informes de acontecimientos adversos considerados como relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecan.

Hematológicas

Neutropenia
Grave (recuento de neutrófilos < 0,5 x 10^9/l) en el 55 % de los pacientes durante el primer ciclo, con una duración ≥ siete días en el 20 % de los casos. Al examinar todos los ciclos se ha descrito neutropenia grave en el 77 % de los pacientes (39 % de los ciclos). Se registró fiebre o infección asociados a neutropenia grave en el 16 % de los pacientes durante el primer ciclo y al examinar todos los ciclos en el 23 % de los pacientes (6 % de los ciclos). La mediana del tiempo hasta el inicio de la neutropenia grave fue de nueve días y la mediana de su duración fue de siete días. La neutropenia grave duró más de siete días en el 11 % de los ciclos. Entre todos los pacientes tratados en los ensayos clínicos (incluyendo tanto a los que desarrollaron neutropenia grave como a los que no la desarrollaron), el 11 % (4 % de todos los ciclos) tuvieron fiebre y el 26 % (9 % de los ciclos), infección. Además, el 5 % de todos los pacientes tratados (1 % de los ciclos) desarrollaron sepsis (ver sección 4.4).

Trombocitopenia
Grave (recuento de plaquetas <25 x 10^9/l) en el 25 % de los pacientes (8 % de los ciclos); moderada (plaquetas entre 25,0 y 50,0 x 10^9/l) en el 25 % de los pacientes (15 % de los ciclos). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la trombocitopenia grave fue de 15 días, y la mediana de su duración fue cinco días. Se administraron transfusiones de plaquetas en el 4% de los ciclos. Las notificaciones de secuelas significativas asociadas con trombocitopenia, incluyendo muertes debidas a sangrado de tumores, han sido infrecuentes.

Anemia
Moderada a grave (Hb ≤ 8,0 g/dl) en el 37 % de los pacientes (14 % de los ciclos). Se administraron transfusiones de hematíes en el 52 % de los pacientes (21 % de los ciclos).

No hematológicas

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentemente observadas fueron gastrointestinales: náuseas (52 %), vómitos (32 %), diarrea (18 %), estreñimiento (9 %) y mucositis (14 %). La incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis graves (Grados 3 ó 4) fue del 4, 3, 2 y 1 %, respectivamente.

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

Se observó fatiga en aproximadamente el 25 % y astenia en aproximadamente el 16 % de las pacientes mientras estaban recibiendo topotecan. La incidencia de astenia y fatiga graves (Grado 3 ó 4) fue 3 % en los dos casos.

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

Otros acontecimientos graves asociados o posiblemente asociados con topotecan fueron anorexia (12 %), malestar (3 %) e hiperbilirrubinemia (1 %).

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad como erupción, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. En los ensayos clínicos, se notificó erupción en el 4 % de los pacientes y prurito en el 1,5 % de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis en pacientes tratados con topotecan intravenoso (hasta 10 veces la dosis recomendada), y en pacientes tratados con topotecan cápsulas (hasta 5 veces la dosis recomendada). Los signos y síntomas observados después de una sobredosis, fueron consistentes con los eventos adversos ya conocidos asociados a topotecan (ver sección 4.8). Las complicaciones principales de la sobredosis fueron la supresión de la médula ósea y la mucositis. Además, se han notificado elevaciones de las enzimas hepáticas, en sobredosis de topotecan intravenoso.

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de topotecan. Cuando esté indicado clínicamente, se deben tomar medidas adicionales o seguir las recomendaciones del Instituto Nacional de Toxicología.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, código ATC: L01CE01.

Mecanismo de acción

La actividad antitumoral de topotecan se basa en la inhibición de la topoisomerasa-I, una enzima íntimamente implicada en la replicación del ADN, que libera a las cadenas de la tensión torsional generada por el avance de la horquilla de replicación. Topotecan inhibe la actividad de la topoisomerasa-I al estabilizar el complejo covalente entre la enzima y la hebra mellada de ADN, que es un producto intermedio del proceso catalítico. La consecuencia a nivel celular de la inhibición de la topoisomerasa-I por topotecan es la inducción de fragmentos de hebras simples de ADN asociados a la proteína.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de ovario recidivante
En un estudio comparativo de topotecan y paclitaxel (n = 112 y 114, respectivamente) en pacientes con carcinoma de ovario, previamente tratadas con quimioterapia basada en compuestos de platino, la tasa de respuesta (IC 95 %) fue de 20,5 % (13 %, 28 %) frente a 14 % (8 %, 20 %) y la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 19 semanas frente a 15 semanas (índice de riesgo 0,7 [0,6-1,0]) para topotecan y paclitaxel, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue 62 semanas para topotecan frente a 53 semanas para paclitaxel (índice de riesgo 0,9 [0,6-1,3]).

La tasa de respuesta en el programa completo de carcinoma de ovario (n = 392, todas las pacientes tratadas previamente con cisplatino ó cisplatino y paclitaxel) fue del 16 %. La mediana de tiempo hasta la respuesta en ensayos clínicos fue 7,6 – 11,6 semanas. En pacientes con resistencia al tratamiento o recidiva en los primeros tres meses después de la terapia con cisplatino (n = 186) la tasa de respuesta fue del 10 %.

Estos datos deben evaluarse en el contexto del perfil de seguridad global del medicamento, considerando especialmente la significativa toxicidad hematológica (ver sección 4.8).

Se realizó un análisis complementario retrospectivo de los datos de 523 pacientes con cáncer de ovario recidivante. En el conjunto de datos se observaron 87 respuestas completas y parciales, 13 de las cuales se obtuvieron durante los ciclos 5 y 6, y tres en ciclos posteriores. De las pacientes que recibieron más de seis ciclos de tratamiento, el 91 % completaron el estudio tal como estaba previsto o fueron tratadas hasta la progresión de la enfermedad con sólo un 3 % de retiradas debidas a reacciones adversas.

CPCP recidivante
En un ensayo Fase III (Estudio 478) se comparó topotecan oral junto con mejor tratamiento de soporte (MTS) (n = 71) frente a MTS (n = 70) en pacientes que habían recaído tras el tratamiento de primera línea (mediana del tiempo a progresión [TaP] desde el tratamiento en primera línea: 84 días para topotecan oral más MTS, y 90 días para MTS solo) y en pacientes en los que no se consideró apropiado el retratamiento con quimioterapia intravenosa. El grupo que recibió topotecán oral junto con MTS presentó una mejora estadísticamente significativa en términos de supervivencia global, en comparación con el grupo que recibió únicamente MTS (Log-rank p = 0,0104). El hazard ratio no ajustado para el grupo de topotecan oral junto con MTS frente al grupo que sólo recibió MTS fue de 0,64 (95 % IC: 0,45; 0,90). La mediana de la supervivencia para los pacientes tratados con topotecan oral más MTS fue de 25,9 semanas (95 % IC 18,3; 31,6) comparado con 13,9 semanas para los pacientes que recibieron sólo MTS (95 % IC 11,1; 18,6), (p = 0,0104).

Cuando se evaluaron de forma no ciega las notificaciones de síntomas que realizaron los propios pacientes, se observó una tendencia consistente hacia una mejora de los síntomas en pacientes tratados con topotecan oral más MTS.

Se realizaron un ensayo Fase II (estudio 065) y un ensayo Fase III (estudio 396) para evaluar la eficacia de topotecán oral frente a topotecan intravenoso en pacientes que habían recaído ≥ 90 días después de completar un régimen previo de quimioterapia (ver Tabla 1). En ambos ensayos, topotecan oral e intravenoso se asociaron con un alivio similar de los síntomas en pacientes con CPCP refractario sensible cuando se evaluaron de forma no ciega las notificaciones realizadas por los propios pacientes utilizando una escala de síntomas.

Tabla 1 Resumen de supervivencia, tasa de respuesta y tiempo hasta la progresión en pacientes con CPCP tratados con topotecan oral o intravenoso.

	Estudio 065		**Estudio 396**	
	Topotecan oral	**Topotecan intravenoso**	**Topotecan oral**	**Topotecan intravenoso**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Mediana de supervivencia (semanas) (95 % IC)	32,3 (26,3; 40.9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tasa de respuesta (%) (95 % IC)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (95 % IC)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas) (95 % IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = número total de pacientes tratados
IC = intervalo de confianza.

En otro ensayo Fase III aleatorizado que comparó topotecan intravenoso (IV) con ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina (CAV) en pacientes con CPCP sensible recidivante, la tasa de respuesta global fue de 24,3 % para topotecan, comparada con 18,3 % para el grupo tratado con CAV. La

mediana del tiempo a la progresión fue similar en los dos grupos (13,3 semanas y 12,3 semanas, respectivamente) Las medianas de la supervivencia en los dos grupos fueron 25,0 y 24,7 semanas respectivamente. El hazard ratio de supervivencia con topotecan IV con relación a CAV fue de 1,04 (95 % IC: 0,78, 1,40).

La tasa de respuesta a topotecan en el programa combinado de cáncer de pulmón de célula pequeña (n = 480) en pacientes con recidiva sensible tras el tratamiento de primera línea fue del 20,2 %. La mediana de la supervivencia fue de 30,3 semanas (95 % IC 27,6; 33,4).

En una población de pacientes con CPCP refractario (aquellos que no respondieron al tratamiento de primera línea), la tasa de respuesta fue de 4,0 %.

Carcinoma de cérvix
En un ensayo Fase III aleatorizado, comparativo, realizado por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG 0179), se comparó topotecan más cisplatino (n = 147) con cisplatino sólo (n = 146) para el tratamiento de carcinoma de cérvix persistente, recurrente o en Estadio IVB confirmado histológicamente, cuando el tratamiento curativo con cirugía y/o radiación no se consideró apropiado. Topotecan más cisplatino presentó un beneficio en supervivencia global estadísticamente significativo en comparación con cisplatino en monoterapia después del ajuste de análisis intermedio (p = 0,033; en la prueba del orden logarítmico).

Tabla 2 Resultados del estudio GOG-0179

Población por intención de tratamiento ITT		
	Cisplatino 50 mg/m² el día 1, cada 21 días	**Cisplatino 50 mg/m² el día 1 + Topotecan 0,75 mg/m² los días 1-3, cada 21 días**
Supervivencia (meses)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Mediana (95 % I.C.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,76 (0,59, 0,98)	
Valor de p en la prueba del orden logarítmico	0,033	
Pacientes sin quimioradioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	**Topotecan/Cisplatino**
Supervivencia (meses)	**(n = 46)**	**(n = 44)**
Mediana (95 % I.C.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientes con quimioradioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	**Topotecan/Cisplatino**
Supervivencia (meses)	**(n = 72)**	**(n = 69)**
Mediana (95 % I.C.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,85 (0,59; 1,21)	

En pacientes (n = 39) que habían recaído durante los 180 días posteriores a la quimioradioterapia con cisplatino, la mediana de la supervivencia en el grupo de topotecan más cisplatino fue 4,6 meses (95 % I.C.: 2,6; 6,1) frente a 4,5 meses (95 % I.C.: 2,9; 9,6) para el grupo de cisplatino, con un hazard ratio de 1,15 (0,59; 2,23). En pacientes (n = 102) con recaída tras 180 días, la mediana de la supervivencia en el grupo de topotecan más cisplatino fue 9,9 meses (95 % I.C.: 7; 12,6) frente a 6,3 meses (95 % I.C.: 4,9; 9,5) para el grupo de cisplatino, con un hazard ratio de 0,75 (0,49; 1,16).

Población pediátrica
Topotecan también se evaluó en la población pediátrica; sin embargo, sólo se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad.

En un ensayo abierto realizado en niños (n = 108, rango de edad: niños hasta 16 años) con tumores sólidos recurrentes o progresivos, se administró topotecan a una dosis inicial de 2,0 mg/m^2 al día en perfusión de 30 minutos durante cinco días repetido cada tres semanas, hasta un año dependiendo de la respuesta al tratamiento. Los tipos de tumores incluidos fueron sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma, osteoblastoma y rabdomiosarcoma. La actividad antitumoral se demostró principalmente en pacientes con neuroblastoma. Las toxicidades de topotecan en pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes y refractarios fueron similares a las observadas anteriormente en pacientes adultos. En este estudio, cuarenta y seis pacientes (43 %) recibieron G-CSF en 192 ciclos (42,1 %); sesenta y cinco (60 %) recibieron transfusiones de concentrados de eritrocitos y cincuenta (46 %) recibieron transfusiones de plaquetas, en 139 y 159 ciclos (30,5 % y 34,9 %), respectivamente. En un estudio farmacocinético en pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios, de acuerdo con mielosupresión como toxicidad limitante de dosis, la dosis máxima tolerada (MTD) se estableció en 2,0 mg/m^2/día con G-CSF y 1,4 mg/m^2/día sin G-CSF (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Después de la administración intravenosa a dosis de 0,5 a 1,5 mg/m^2 como infusión diaria de 30 minutos durante cinco días, topotecan presentó un aclaramiento plasmático elevado de 62 l/h (DE 22), que corresponde a aproximadamente 2/3 del flujo de sangre hepática. Topotecan alcanzó también un alto volumen de distribución, cerca de 132 l (DE 57) y una vida media relativamente corta de 2-3 horas. La comparación de los parámetros farmacocinéticos no sugirió ningún cambio en la farmacocinética durante los cinco días de tratamiento. El área bajo la curva aumentó aproximadamente en proporción al incremento de la dosis. Tras la administración de dosis diarias repetidas, no se produce acumulación de topotecan o es muy baja y no hay evidencia de que se produzca un cambio en las propiedades farmacocinéticas tras la administración de dosis múltiples. Los estudios preclínicos indican que la unión de topotecan a proteínas plasmáticas es muy baja (35 %) y que la distribución entre las células sanguíneas y el plasma es bastante homogénea.

Biotransformación

La eliminación de topotecan se ha investigado sólo parcialmente en humanos. La hidrólisis del anillo de lactona para formar el anillo abierto de carboxilato constituye una vía principal de aclaramiento de topotecan.

El metabolismo representa < 10 % en la eliminación del topotecan. Se ha detectado en orina, plasma y heces un N-desmetil metabolito, que en un ensayo de cultivo celular había mostrado tener similar o menor actividad que la sustancia original. La media de la relación de las AUC metabolito: sustancia original fue <10 % tanto para topotecan como para topotecan lactona. Se ha identificado en orina un metabolito de la 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 al 76 % de la dosis IV administrada. Aproximadamente el 51 % se excretó como topotecan total y el 3 % se excretó en orina como N-desmetil topotecan. La eliminación en heces de topotecan total representó el 18% mientras la eliminación en heces de N-desmetil topotecan fue del 1,7 %. En conjunto, el N-desmetil metabolito representó menos del 7 % de media (intervalo 4-9 %) del total de las sustancias relacionadas con topotecan medido en orina y heces. El topotecan-O-glucurónido y el N-desmetiltopotecan-O-glucurónido en orina representaron menos del 2,0 %.

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

Cuando se administró en combinación con cisplatino (cisplatino día 1, topotecan días 1 a 5), el aclaramiento de topotecan se redujo en el día 5 en comparación con el día 1 (19,1 l/h/m^2 comparado con 21,3 l/h/ m^2 (n = 9) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
El aclaramiento plasmático en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) disminuyó al 67 % aproximadamente en comparación con un grupo de pacientes control. La vida media de topotecan se incrementó en un 30 %, pero no se observó un cambio evidente en el volumen de distribución. El aclaramiento plasmático de topotecan total (formas activa e inactiva) en pacientes con insuficiencia hepática sólo disminuyó en un 10 % en comparación con el grupo de pacientes control.

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

Edad/peso
En un ensayo poblacional, se observó que diversos factores tales como la edad, el peso o la ascitis no tienen ningún efecto significativo sobre el aclaramiento de topotecan total (forma activa e inactiva).

Población pediátrica
La farmacocinética de topotecan administrado como una perfusión de 30 minutos durante cinco días se evaluó en dos estudios. Un estudio incluyó un rango de dosis desde 1,4 hasta 2,4 mg/m^2 en niños (edad de 2 hasta 12 años, n = 18), adolescentes (edad de 12 hasta 16 años, n = 9) y adultos jóvenes (edad de 16 hasta 21 años, n = 9) con tumores sólidos refractarios. El segundo estudio incluyó un rango de dosis de 2,0 a 5,2 mg/m^2 en niños (n = 8), adolescentes (n = 3) y adultos jóvenes (n = 3) con leucemia. En estos estudios no se observaron diferencias claras en la farmacocinética de topotecan entre niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores sólidos o leucemia, pero los datos son demasiado limitados para extraer conclusiones definitivas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como resultado de su mecanismo de acción, topotecan resulta genotóxico para las células de mamíferos (células de linfoma murino y linfocitos humanos) *in vitro* y para células de la médula ósea de ratón *in vivo*. Topotecan presentó también mortalidad embriofetal cuando se administró a ratas y a conejos.

En estudios de toxicidad reproductiva realizados con topotecan en ratas no se observó ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras. No obstante, en hembras se observó superovulación y un ligero aumento de pérdidas preimplantatorias.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de topotecan.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido tartárico (E334)
Manitol (E421)
Ácido clorhídrico (E507)
Hidróxido de sodio

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez

Viales
3 años.

Soluciones reconstituidas y diluidas
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 (p.ej: una cabina de flujo laminar) el producto debe utilizarse (una vez completada la infusión) en un plazo de 12 horas a temperatura ambiente ó 24 horas si se almacena a 2-8 ºC después de perforar el tapón del vial por primera vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

HYCAMTIN 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio incoloro tipo I, provisto de tapón de goma de butilo gris y precinto de aluminio con tapa de plástico de fácil apertura que contiene 1 mg de topotecan.

HYCAMTIN 1 mg está disponible en envases que contienen 1 vial y 5 viales.

HYCAMTIN 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio incoloro tipo I, provisto de tapón de goma de butilo gris y precinto de aluminio con tapa de plástico de fácil apertura que contiene 4 mg de topotecan.

HYCAMTIN 4 mg está disponible en envases que contienen 1 vial y 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

HYCAMTIN 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

El contenido del vial de HYCAMTIN 1 mg debe reconstituirse con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables. Debido a que el vial contiene un 10 % de sobredosificación, la solución reconstituida es clara, de color amarillo a amarillo verdoso y proporciona 1 mg de topotecan por ml. Para obtener una

concentración final entre 25 y 50 microgramos/ml, se requiere la dilución posterior del volumen adecuado de la solución reconstituida, ya sea con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5 % p/v.

HYCAMTIN 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

El contenido del vial de HYCAMTIN 4 mg debe reconstituirse con 4 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución reconstituida es clara, de color amarillo a amarillo verdoso y proporciona 1 mg de topotecan por ml. Para obtener una concentración final entre 25 y 50 microgramos/ml, se requiere la dilución posterior del volumen adecuado de la solución reconstituida, ya sea con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5 % p/v.

Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los medicamentos antineoplásicos:
- El personal debe estar entrenado en la reconstitución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipula este medicamento durante la reconstitución debe utilizar ropa protectora, incluyendo máscara, gafas protectoras y guantes.
- El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar inmediatamente con abundante cantidad de agua.
- Todos los artículos utilizados para la administración o limpieza, incluidos guantes, se deben colocar en bolsas desechables de residuos biológicos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HYCAMTIN 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

EU/1/96/027/004
EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

EU/1/96/027/001
EU/1/96/027/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/noviembre/1996
Fecha de la última revalidación: 20/noviembre/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas duras
HYCAMTIN 1 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 0,25 mg de topotecan (como clorhidrato).

HYCAMTIN 1 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 1 mg de topotecan (como clorhidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas duras

Las cápsulas son de color blanco a blanco amarillento, opacas, e impresas con “HYCAMTIN” y “0.25 mg”

HYCAMTIN 1 mg cápsulas duras

Las cápsulas son de color rosa, opacas, e impresas con “HYCAMTIN” y “1 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

HYCAMTIN cápsulas está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) recidivante para los que no se considera apropiado el re-tratamiento con el esquema de primera línea (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

HYCAMTIN cápsulas sólo debe prescribirse y administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en la utilización de quimioterapia.

Posología

Antes de la administración del primer ciclo de topotecan, los pacientes deben presentar un recuento basal de neutrófilos $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/l y un nivel de hemoglobina ≥9 g/dl (después de transfusión, si fuese necesario).

Dosis inicial
La dosis recomendada de HYCAMTIN cápsulas es de 2,3 mg/m^2 de superficie corporal al día administrados durante cinco días consecutivos, con un intervalo de tres semanas entre el comienzo de cada ciclo. Si se tolera bien, el tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 4.8 y 5.1).

La(s) cápsula(s) debe(n) tragarse entera(s), y no debe(n) masticarse, machacarse o dividirse. HYCAMTIN cápsulas puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

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

La práctica clínica estándar en oncología para el manejo de neutropenia consiste, bien en administrar topotecan junto con otros medicamentos (ej. G-CSF) o bien en reducir la dosis para mantener los recuentos de neutrófilos.

Si se elige la reducción de dosis para los pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9$/l) durante siete ó más días o neutropenia grave asociada con fiebre o infección, o aquéllos que han tenido un retraso en el tratamiento debido a la neutropenia, la dosis debe reducirse en 0,4 mg/m^2/día, hasta 1,9 mg/m^2/día (que podría reducirse posteriormente hasta 1,5 mg/m^2/día si fuese necesario).

De manera similar, las dosis deben reducirse si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 25×10^9/l. En los ensayos clínicos, la administración de topotecan se interrumpió cuando fue necesario reducir la dosis por debajo de 1,5 mg/m^2/día.

Para pacientes que experimenten diarrea Grado 3 ó 4, la dosis debe reducirse en 0,4 mg/m^2/día en los ciclos siguientes (ver sección 4.4). Los pacientes con diarrea Grado 2 pueden requerir seguir las mismas directrices de modificación de dosis.

Es importante el tratamiento proactivo de la diarrea con agentes antidiarreicos. Los casos graves de diarrea pueden requerir la administración oral o intravenosa de electrolitos y fluidos, y la interrupción del tratamiento con topotecan (ver secciones 4.4 y 4.8).

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña que presenten un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/minuto, la dosis oral recomendada de topotecan en monoterapia es de 1,9 mg/m^2/día, durante cinco días consecutivos. Si el tratamiento es bien tolerado, la dosis se puede incrementar a 2,3 mg/m^2/día en los ciclos posteriores (ver sección 5.2).

Los datos limitados en pacientes Coreanos con aclaramiento de creatinina menor a 50 ml/minuto, sugieren que puede ser necesario realizar una reducción mayor de la dosis (ver sección 5.2).

Los datos disponibles son insuficientes para recomendar el tratamiento a pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto.

Pacientes con insuficiencia hepática
La farmacocinética de HYCAMTIN cápsulas no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos disponibles de HYCAMTIN cápsulas son insuficientes para hacer recomendaciones de dosis en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Edad avanzada
No se observaron diferencias globales en la efectividad entre pacientes mayores de 65 años y pacientes adultos más jóvenes. Sin embargo, en los dos estudios en que se administró topotecan oral e intravenoso, los pacientes mayores de 65 años que recibieron topotecan oral experimentaron un

aumento en la incidencia de diarrea asociada con el medicamento, en comparación a los pacientes más jóvenes menores de 65 años (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Supresión de médula ósea grave antes del comienzo del primer ciclo, que se manifiesta con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10^9/l y/o un recuento de plaquetas < 100 x 10^9/l.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis, y por tanto, se debe determinar regularmente el recuento sanguíneo completo, incluyendo plaquetas (ver sección 4.2).

Topotecan puede causar mielosupresión grave al igual que otros medicamentos citotóxicos. Se han notificado casos de mielosupresión que condujo a la aparición de sepsis y de muertes a consecuencia de sepsis en pacientes tratados con topotecan (ver sección 4.8).

La neutropenia inducida por topotecan puede ocasionar colitis neutropénica. En los ensayos clínicos con topotecan se han notificado casos de muerte debidos a colitis neutropénica. En pacientes que presenten fiebre, neutropenia y un patrón compatible de dolor abdominal, debe considerarse la posibilidad de colitis neutropénica.

Topotecan se ha asociado con notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos de los cuales han sido mortales (ver sección 4.8). Los factores de riesgo subyacentes incluyen antecedentes de EPI, fibrosis pulmonar, cáncer de pulmón, exposición torácica a la radiación y uso de sustancias neumotóxicas y/o factores estimulantes de colonias. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para controlar los síntomas pulmonares indicativos de EPI (ej. tos, fiebre, disnea y/o hipoxia), y debe interrumpirse el tratamiento con topotecan si se confirma un nuevo diagnóstico de EPI.

Topotecan en monoterapia y topotecan en combinación con cisplatino se asocian frecuentemente con trombocitopenia clínicamente relevante. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescriba HYCAMTIN, p.ej. en pacientes con riesgo aumentado de sangrado de tumores, que sean considerados candidatos para el tratamiento.

Como cabe esperar, los pacientes con un estado de actividad disminuido (PS > 1) presentan una menor tasa de respuesta y una mayor incidencia de complicaciones, tales como fiebre, infección y sepsis (ver sección 4.8). Es importante evaluar de forma precisa el estado de actividad del paciente en el momento de administrar la terapia, de modo que se asegure que los pacientes no se hayan deteriorado a un PS 3.

Topotecan se elimina parcialmente mediante excreción renal y la insuficiencia renal podría llevar a un aumento de la exposición a topotecan. No se han establecido recomendaciones de dosis de topotecan oral en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. No se recomienda utilizar topotecan en estos pacientes (ver sección 4.2).

A un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) se les administró 1,5 mg/m^2/día de topotecan intravenoso durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecan. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes para establecer recomendaciones posológicas en este grupo de pacientes. La experiencia de uso de topotecan en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica $\geq$ 10 mg/dl) es insuficiente. No se recomienda utilizar topotecan en estos pacientes (ver sección 4.2).

Durante el tratamiento con topotecan oral se han comunicado casos de diarrea, incluyendo diarrea grave que requiere hospitalización. La diarrea asociada a topotecan oral puede ocurrir al mismo tiempo que la neutropenia asociada al medicamento y sus secuelas. Antes de la administración del

medicamento, es importante informar a los pacientes en relación con las reacciones adversas y el tratamiento proactivo de todos los signos y síntomas de diarrea, incluidos los tempranos. La diarrea inducida por el tratamiento del cáncer (DITC) está asociada con una morbilidad significativa y puede poner en riesgo la vida. Si ocurre diarrea durante el tratamiento con topotecan oral, se aconseja a los médicos tratar la diarrea de manera agresiva. Las guías clínicas que describen el tratamiento agresivo de la DITC incluyen recomendaciones específicas sobre cómo informar y la concienciar a los pacientes, el reconocimiento de signos tempranos de alerta, el uso de antidiarreicos y antibióticos, cambios en la ingesta de fluidos y en la dieta y la necesidad de hospitalización (ver secciones 4.2 y 4.8).

Debe considerarse la administración de topotecan intravenoso en las siguientes situaciones clínicas: emesis incontrolada, trastorno al tragar, diarrea incontrolada, condiciones clínicas y medicamentos que puedan alterar la motilidad gastrointestinal y la absorción de fármacos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética *in vivo* en humanos.

Topotecan no inhibe las enzimas P450 humanas (ver sección 5.2). En un estudio poblacional que utilizó la vía intravenosa, la administración simultánea de granisetrón, ondansetrón, morfina o corticosteroides no pareció tener un efecto significativo en la farmacocinética de topotecan total (forma activa e inactiva).

Topotecan es sustrato de ABCB1 (glicoproteina P) y ABCG2 (BCRP). Los inhibidores de ABCB1 y ABCG2 administrados con topotecan oral aumentan la exposición a topotecan.

La ciclosporina A (un inhibidor de ABCB1, ABCC1 [MRP-1] y CYP3A4) administrada con topotecan oral, aumentó el AUC de topotecan aproximadamente 2-2,5 veces respecto al control.

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente por la posible aparición de reacciones adversas cuando se administra topotecan oral con medicamentos que inhiban ABCB1 o ABCG2 (ver sección 5.2).

Cuando se administra topotecan en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, se puede requerir una reducción en la dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia. Sin embargo, en combinación con compuestos de platino, existe una interacción distinta en función de la secuencia en la que se administre el compuesto de platino, dependiendo de si se administra el día 1 ó el día 5 del esquema de dosificación de topotecan. Si se administra cisplatino o carboplatino el día 1 del esquema de dosificación de topotecan, para mejorar la tolerancia se debe dar una dosis más baja de cada medicamento, comparada con la dosis que se puede dar de cada medicamento si el compuesto de platino se administra el día 5 del esquema de dosificación de topotecan. Actualmente la experiencia con la combinación de topotecan oral y otros agentes quimioterápicos es limitada.

La farmacocinética de topotecan no se alteró cuando se administró junto con ranitidina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres</u>

En estudios preclínicos se ha observado que topotecan causa malformaciones y mortalidad embrio-fetal (ver sección 5.3). Topotecan puede causar daño fetal al igual que otros medicamentos citotóxicos, por lo que se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con topotecan.

Al igual que con todos los tratamientos de quimioterapia citotóxica, se debe advertir a los pacientes tratados con topotecan que ellos o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con topotecan y los 6 meses posteriores a la finalización del mismo.
Se recomienda que los hombres utilicen métodos anticonceptivos eficaces y no engendren hijos durante el tratamiento con topotecan y los 3 meses posteriores a la finalización del mismo.

Embarazo

Si se utiliza topotecan durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con topotecan, debe advertirse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Topotecan está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Aunque no se sabe si topotecan se excreta en la leche materna, la lactancia debe interrumpirse al comienzo de la terapia.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas, no se han observado efectos sobre la fertilidad de machos ni de hembras (ver sección 5.3). Sin embargo, al igual que otros medicamentos citotóxicos, topotecan es genotóxico y no se puede excluir que tenga efectos sobre la fertilidad, incluyendo la fertilidad masculina.

4.7 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 recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas si persisten la fatiga y la astenia.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos realizados en pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña recidivante, se encontró que la toxicidad limitante de dosis de topotecan oral en monoterapia fue hematológica. La toxicidad fue predecible y reversible. No se encontraron signos de toxicidad hematológica o no hematológica acumulativa.

Las frecuencias asociadas con los acontecimientos adversos hematológicos y no hematológicos, que se presentan son para los acontecimientos adversos considerados relacionados/posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecan oral.

Las reacciones adversas se listan a continuación, por clasificación de órganos y frecuencia absoluta (sobre todos los acontecimientos comunicados). Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), y no conocidas (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.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección
Frecuentes	Sepsis[1]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia (ver “Trastornos gastrointestinales”), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	Pancitopenia
Frecuencia no conocida	Sangrado grave (asociado con trombocitopenia)

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción
Raras	Reacción anafiláctica, angioedema, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia (que puede ser grave)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	Enfermedad pulmonar intersticial (algunos casos han sido mortales)
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea (todos pueden ser graves), que pueden provocar deshidratación (ver secciones 4.2 y 4.4)
Frecuentes	Dolor abdominal[2], estreñimiento, mucositis, dispepsia
Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobilliares	
Frecuentes	Hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia
Frecuentes	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga
Frecuentes	Astenia, pirexia, malestar
Frecuencia no conocida	Inflamación de las mucosas
[1] Se han notificado muertes por sepsis en pacientes tratados con topotecan (ver sección 4.4) [2] Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como una complicación de la neutropenia inducida por topotecan (ver sección 4.4).	

Las reacciones adversas listadas previamente pueden ocurrir con una mayor frecuencia en pacientes que tienen un estado de actividad disminuido (ver sección 4.4).

Los datos de seguridad están basados en un conjunto de datos procedentes de 682 pacientes con cáncer de pulmón recidivante a los que se administraron 2.536 ciclos de topotecan oral en monoterapia (275 pacientes con CPCP recidivante y 407 pacientes con CPCNP recidivante).

Hematológicas

Neutropenia
Neutropenia grave (Grado 4 - recuento de neutrófilos < 0,5 x 10^9/l) ocurrió en el 32 % de los pacientes en el 13 % de los ciclos. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neutropenia grave fue de 12 días y la mediana de su duración fue de siete días. En el 34 % de los ciclos con neutropenia grave, la duración fue > siete días. En el ciclo 1 la incidencia fue del 20 %; hasta el ciclo 4 la incidencia fue del 8 %. Infección, sepsis y neutropenia febril ocurrieron en el 17 %, 2 % y 4 % de los pacientes, respectivamente. En el 1 % de los pacientes ocurrió muerte debida a sepsis. Se ha notificado pancitopenia. Se administraron factores de crecimiento al 19 % de los pacientes, en el 8 % de los ciclos.

Trombocitopenia
Trombocitopenia grave (Grado 4 - recuento de plaquetas <10 x 10^9/l), ocurrió en el 6 % de los pacientes en el 2 % de los ciclos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la trombocitopenia grave fue de 15 días, con una mediana de duración de 2,5 días. En el 18 % de los ciclos con trombocitopenia grave, la duración fue > siete días. Trombocitopenia moderada (Grado 3 - plaquetas entre 10,0 y 50,0 x 10^9/l), ocurrió en el 29 % de los pacientes, en el 14 % de los ciclos. Se administraron transfusiones de plaquetas en el 10 % de los pacientes, en el 4 % de los ciclos. Las notificaciones de secuelas significativas asociadas con trombocitopenia, incluyendo muertes debidas a sangrado de tumores, han sido infrecuentes.

Anemia
Anemia de moderada a grave (Grados 3 y 4 – Hb ≤ 8,0 g/dl), ocurrió en el 25 % de los pacientes (12 % de los ciclos). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la anemia de moderada a grave fue de 12 días, con una mediana de duración de siete días. En el 46 % de los ciclos con anemia de moderada a grave, la duración fue > siete días. Se administraron transfusiones de hematíes en el 30 % de los pacientes (13 % de los ciclos). Se administró eritropoyetina en el 10 % de los pacientes, en el 8 % de los ciclos.

No hematológicas

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentemente observadas fueron náuseas (37 %), diarrea (29 %), fatiga (26 %), vómitos (24 %), alopecia (21 %) y anorexia (18 %). Todos los casos ocurrieron con independencia de la causalidad asociada. Para los casos graves (CTC Grado 3/4) comunicados como relacionados/posiblemente relacionados con la administración de topotecan, la incidencia fue diarrea 5 % (ver sección 4.4), fatiga 4 %, vómitos 3 %, náusea 3 % y anorexia 2 %.

La incidencia global de diarrea asociada con el medicamento fue del 22 %, incluyendo 4 % de Grado 3 y 0,4 % de Grado 4. La diarrea asociada con el medicamento fue más frecuente en pacientes ≥ 65 años (28 %), en comparación con los pacientes menores de 65 años (19 %).

Se observó alopecia total, relacionada/posiblemente relacionada con la administración de topotecan en el 9 % de los pacientes y alopecia parcial, relacionada /posiblemente relacionada con la administración de topotecan en el 11 % de los pacientes.

Las intervenciones terapéuticas asociadas con los efectos no hematológicos incluyeron agentes antieméticos, administrados al 47 % de los pacientes, en el 38 % de los ciclos y agentes antidiarreicos, administrados al 15 % de los pacientes, en el 6 % de los ciclos. Se administró un antagonista de 5-HT3 al 30 % de los pacientes, en 24 % de los ciclos. Se administró loperamida al 13 % de los pacientes, en 5 % de los ciclos. La mediana del tiempo hasta la aparición de diarrea Grado 2 o peor fue de nueve días.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis en pacientes tratados con topotecan cápsulas (hasta 5 veces la dosis prescrita), y en pacientes tratados con topotecan intravenoso (hasta 10 veces la dosis recomendada). Los signos y síntomas observados después de una sobredosis, fueron consistentes con los eventos adversos ya conocidos asociados a topotecan (ver sección 4.8). Las complicaciones principales de la sobredosis fueron la supresión de la médula ósea y la mucositis. Además, se ha notificado elevaciones de las enzimas hepáticas, en sobredosis de topotecan intravenoso.

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de topotecan. Cuando esté indicado clínicamente, se deben tomar medidas adicionales o seguir las recomendaciones del Instituto Nacional de Toxicología.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, código ATC: L01CE01.

Mecanismo de acción

La actividad antitumoral de topotecan se basa en la inhibición de la topoisomerasa-I, una enzima íntimamente implicada en la replicación del ADN, que libera a las cadenas de la tensión torsional generada por el avance de la horquilla de replicación. Topotecan inhibe la actividad de la topoisomerasa-I al estabilizar el complejo covalente entre la enzima y la hebra mellada de ADN, que es un producto intermedio del proceso catalítico. La consecuencia a nivel celular de la inhibición de la topoisomerasa-I por topotecan es la inducción de fragmentos de hebras simples de ADN asociados a la proteína.

Eficacia clínica y seguridad

CPCP recidivante
En un ensayo Fase III (Estudio 478) se comparó topotecan oral junto con mejor tratamiento de soporte (MTS) (n = 71) frente a MTS (n = 70) en pacientes que habían recaído tras el tratamiento de primera línea (mediana del tiempo a progresión [TaP] desde el tratamiento en primera línea: 84 días para topotecan oral más MTS, y 90 días para MTS solo) y en pacientes en los que no se consideró apropiado el retratamiento con quimioterapia intravenosa. El grupo que recibió topotecan oral junto con MTS presentó una mejora estadísticamente significativa en términos de supervivencia global, en comparación con el grupo que recibió únicamente MTS (Log-rank p = 0,0104). El hazard ratio no ajustado para el grupo de topotecan oral junto con MTS frente al grupo que sólo recibió MTS fue de 0,64 (95 % IC: 0,45; 0,90). La mediana de la supervivencia para los pacientes tratados con topotecan oral más MTS fue de 25,9 semanas (95 % IC 18,3; 31,6) comparado con 13,9 semanas para los pacientes que recibieron sólo MTS (95 % IC 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

Cuando se evaluaron de forma no ciega las notificaciones de síntomas que realizaron los propios pacientes, se observó una tendencia consistente hacia una mejora de los síntomas en pacientes tratados con topotecan oral más MTS.

Se realizaron un ensayo Fase II (estudio 065) y un ensayo Fase III (estudio 396) para evaluar la eficacia de topotecan oral frente a topotecan intravenoso en pacientes que habían recaído $\geq$ 90 días después de completar un régimen previo de quimioterapia (ver Tabla 1). En ambos ensayos, topotecan oral e intravenoso se asociaron con un alivio similar de los síntomas en pacientes con CPCP refractario sensible cuando se evaluaron de forma no ciega las notificaciones realizadas por los propios pacientes utilizando una escala de síntomas.

Tabla 1 Resumen de supervivencia, tasa de respuesta y tiempo hasta la progresión en pacientes con CPCP tratados con topotecan oral o intravenoso.

	Estudio 065		**Estudio 396**	
	Topotecan oral	**Topotecan intravenoso**	**Topotecan oral**	**Topotecan intravenoso**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Mediana de supervivencia (semanas) (95 % IC)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tasa de respuesta (%) (95 % IC)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (95 % IC)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas) (95 % IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1.53)	

N = número total de pacientes tratados
IC = intervalo de confianza.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de topotecán en pacientes pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Se ha evaluado la farmacocinética de topotacan en pacientes con cáncer tras la administración oral de dosis de 1,2 a 3,1 mg/m^2/día y 4 mg/m^2/día, administrados diariamente durante cinco días. La biodisponibilidad de topotecan oral (total y lactona) en humanos es de aproximadamente el 40 %. El pico de las concentraciones plasmáticas de topotecan total (forma lactona y forma carboxilato) y topotecan lactona (fracción activa) aparecieron a las 2,0 horas y 1,5 horas, respectivamente y disminuyeron biexponencialmente con una semivida terminal media de aproximadamente de 3,0 a 6,0 horas. La exposición total (AUC) aumenta de manera aproximada proporcionalmente con la dosis. Tras la administración de dosis diarias repetidas, no se produce acumulación de topotecan o es muy baja y no hay evidencia de que se produzca un cambio en las propiedades farmacocinéticas tras la administración de dosis múltiples. Los estudios preclínicos indican que la unión de topotecan a proteínas plasmáticas es muy baja (35 %) y que la distribución entre las células sanguíneas y el plasma es bastante homogénea.

Biotransformación

La hidrólisis del anillo de lactona para formar el anillo abierto de carboxilato constituye una vía principal de aclaramiento de topotecan. Además de la hidrólisis, topotecan es eliminado principalmente por vía renal, con una pequeña parte metabolizada al metabolito N-desmetilado (SB-209780), detectado en plasma, orina y heces.

Eliminación

La recuperación total de sustancias relacionadas con el medicamento tras cinco dosis diarias de topotecan fue del 49 al 72 % (media 57 %) de la dosis oral administrada. Aproximadamente el 20 % se excretó como topotecan total y el 2 % se excretó en orina como N-desmetil topotecan. La eliminación en heces de topotecan total representó el 33 % mientras la eliminación en heces de N-desmetil topotecan fue del 1,5 %. En conjunto, el N-desmetil metabolito representó menos del 6 % de media (intervalo 4-8 %) del total de las sustancias relacionadas con el medicamento medido en orina y heces.

Se han detectado en orina O-glucuronidos de topotecan y de N-desmetiltopotecan. La media de la relación de las AUC metabolito: sustancia original fue menor del 10 % tanto para topotecan total como para topotecan lactona.

In vitro, topotecan no inhibió las enzimas P450 humanas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A, ni inhibió las enzimas citosólicas humanas, dihidropirimidina o xantina oxidasa.

Tras la administración conjunta del inhibidor de ABCB1 (P-gp) y ABCG2 (BCRP), elacridar (GF120918) a dosis de 100 a 1.000 mg con topotecan oral, el $AUC_{0-\infty}$ de topotecan lactona y topotecan total aumentó aproximadamente 2,5 veces (para orientación, ver sección 4.5).

La administración de ciclosporina A oral (15 mg/kg), un inhibidor de los transportadores ABCB1 (P-gp) y ABCC1 (MRP-1) y de la enzima metabolizadora CYP3A4, en las 4 horas siguientes a la administración de topotecan oral aumentó la dosis normalizada AUC0-24h de topotecan lactona y topotecan total aproximadamente 2,0 y 2,5 veces, respectivamente (ver sección 4.5).

La exposición fue similar tras la ingesta de una comida con alto contenido en grasa y en estado de ayuno, mientras que la t_{max} se retrasó de 1,5 a 3 horas (topotecan lactona) y de 3 a 4 horas (topotecan total).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de topotecan oral no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal
Los resultados del análisis de un estudio cruzado sugieren que la exposición a topotecan lactona, la fracción activa de topocotecan tras la administración, se incrementa cuando la función renal está disminuida. Los valores del $AUC_{(0-\infty)}$ de la media geométrica de topotecan lactona a dosis normalizada fueron de, 9,4; 11,1 y 12,0 ng*h/ml en sujetos con valores de aclaramiento de creatinina de más de 80 ml/min, entre 50 y 80 ml/min, y entre 30 y 49 ml/min, respectivamente. En este análisis, el aclaramiento de creatinina se calculó utilizando el método Cockcroft-Gault. Se obtuvieron resultados similares estimando el ratio de filtración glomerular (ml/min) usando la formula MDRD corregida por peso corporal. En estudios de eficacia/seguridad de topotecan se han incluido pacientes con aclaramientos de creatinina > 60 ml/min. Por lo tanto, en pacientes con disminución leve de la función renal, se considera adecuado utilizar la dosis inicial normal (ver sección 4.2).

Los pacientes Coreanos con insuficiencia renal, presentan por lo general, una exposición mayor que los pacientes no Asiáticos con el mismo grado de insuficiencia renal. El significado clínico de este hallazgo no está claro. Los valores del $AUC_{(0-\infty)}$ de la media geométrica de topotecan lactona a dosis normalizada en pacientes Coreanos fueron de, 7,9; 12,9 y 19,7 ng*h/ml en sujetos con valores de aclaramiento de creatinina de más de 80 ml/min, entre 50 y 80 ml/min y, entre 30 y 49 ml/min, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.4). No existen datos procedentes de pacientes Asiáticos con insuficiencia renal aparte de los datos de pacientes Coreanos.

Género
El análisis de un estudio cruzado en 217 pacientes con tumores sólidos avanzados, indicó que el género no afectó de manera clínicamente significativa a la farmacocinética de HYCAMTIN cápsulas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como resultado de su mecanismo de acción, topotecan resulta genotóxico para las células de mamíferos (células de linfoma murino y linfocitos humanos) *in vitro* y para células de la médula ósea de ratón *in vivo*. Topotecan presentó también mortalidad embriofetal cuando se administró a ratas y a conejos.

En estudios de toxicidad reproductiva realizados con topotecan en ratas no se observó ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras. No obstante, en hembras se observó superovulación y un ligero aumento de pérdidas preimplantatorias.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de topotecan.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula
Aceite vegetal hidrogenado
Monoestearato de glicerol

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Banda de sellado
Gelatina

Tinta negra
Óxido de hierro negro (E172)
Goma laca
Etanol anhidro –para mayor información consultar el prospecto
Propilenglicol
Alcohol isopropílico
Butanol
Solución de amonio concentrado
Hidróxido de potasio

HYCAMTIN 1 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula
Aceite vegetal hidrogenado
Monoestearato de glicerol

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

Banda de sellado
Gelatina

Tinta negra
Óxido de hierro negro (E172)
Goma laca
Etanol anhidro –para mayor información consultar el prospecto
Propilenglicol
Alcohol isopropílico
Butanol
Solución de amonio concentrado
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

No congelar.

Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister blanco de cloruro de polivinilo/policlorotrifluoroetileno sellado con aluminio/ polietileno tereftalato (PET)/lámina de papel de aluminio. Los blister están sellados con un mecanismo de apertura tipo separar-presionar, a prueba de niños.

Cada blister contiene 10 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas de HYCAMTIN no deben abrirse o machacarse.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas duras

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg cápsulas duras

EU/1/96/027/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/noviembre/1996
Fecha de la última revalidación: 20/noviembre/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURAY EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Alemania

Cápsulas duras
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1,
39179 Barleben,
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El contenido total de principio activo en el vial proporciona 1 mg por ml de principio activo una vez reconstituido según se recomienda (ver Prospecto).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: ácido tartárico (E334), manitol (E421), ácido clorhídrico (E507), hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso.
Reconstituir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO. CUANDO CORRESPONDA

ADVERTENCIA: Agentes citotóxicos, instrucciones especiales de manipulación (ver Prospecto).

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/027/005	1 x 1 mg vial
EU/1/96/027/004	5 x 1 mg viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

HYCAMTIN 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecan
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 mg vial

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El contenido total del principio activo en el vial proporciona 1 mg por ml de principio activo una vez reconstituido según se recomienda (ver Prospecto).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: ácido tartárico (E334), manitol (E421), ácido clorhídrico (E507), hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso.
Reconstituir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

ADVERTENCIA: Agentes citotóxicos, instrucciones especiales de manipulación (ver Prospecto).

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/027/003	1 x 4 mg vial
EU/1/96/027/001	5 x 4 mg viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

HYCAMTIN 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecan
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4 mg vial

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas duras
topotecan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrocloruro de topotecan equivalente a 0,25 mg de topotecan

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

10 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Las cápsulas de HYCAMTIN no deben romperse o machacarse.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

ADVERTENCIA: Agente citotóxico, instrucciones especiales de manipulación (ver el prospecto).

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/027/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hycamtin 0,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas duras
topotecan

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg cápsulas duras
topotecan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene hidrocloruro de topotecan equivalente a 1 mg de topotecan

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

10 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Las cápsulas de HYCAMTIN no deben romperse o machacarse.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

ADVERTENCIA: Agente citotóxico, instrucciones especiales de manipulación (ver Prospecto).

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/027/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

hycamtin 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg cápsulas duras
topotecan

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Hycamtin 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Hycamtin 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecan

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hycamtin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Hycamtin
3. Cómo usar Hycamtin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hycamtin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Hycamtin y para qué se utiliza

Hycamtin ayuda a eliminar tumores. Un médico o enfermera le administrará su medicamento en forma de perfusión en una vena en el hospital.

Hycamtin se utiliza para tratar:
- **cáncer de ovario o cáncer de pulmón de célula pequeña** que ha vuelto a aparecer después de recibir quimioterapia
- **cáncer de cérvix avanzado**, si no es posible la cirugía o el tratamiento con radioterapia. Cuando se utiliza para el tratamiento de cáncer de cérvix, Hycamtin se combina con otro medicamento llamado *cisplatino*.

Su médico decidirá con usted si el tratamiento con Hycamtin es mejor que el tratamiento con su quimioterapia inicial.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Hycamtin

No debe recibir Hycamtin
- si es alérgico a topotecan o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho.
- si su recuento de células sanguíneas es muy bajo. Su médico le dirá si éste es su caso, basándose en los resultados de su último análisis de sangre.

Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones
Antes de que le administren este medicamento, su médico necesita saber:
- si usted tiene problemas hepáticos o renales. Puede ser necesario ajustar su dosis de Hycamtin.
- si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Ver la sección "Embarazo y lactancia" a continuación
- si piensa ser padre. Ver la sección "Embarazo y lactancia" a continuación.

Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Otros medicamentos e Hycamtin
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta o cualquier medicamento a base de plantas.

Recuerde informar a su médico si empieza a tomar cualquier medicamento mientras está en tratamiento con Hycamtin.

Embarazo y lactancia
No se recomienda utilizar Hycamtin en mujeres embarazadas. Puede provocar daños en el feto, antes, durante o después del tratamiento. Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Hycamtin y los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. No intente quedarse embarazada o ser padre hasta que su médico le indique que es seguro hacerlo.

Se recomienda que los hombres utilicen métodos anticonceptivos eficaces y no engendren hijos durante el tratamiento con Hycamtin y los 3 meses posteriores a la finalización del mismo. Los hombres que deseen ser padres, deben pedir consejo a su médico sobre planificación familiar. Si su pareja se queda embarazada durante su tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Evite la lactancia si está siendo tratada con Hycamtin. No reanudar la lactancia hasta que el médico le indique que es seguro hacerlo.

Conducción y uso de máquinas
Hycamtin puede ocasionar cansancio. Si se siente fatigado o débil no conduzca y no maneje máquinas.

Hycamtin contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Si su médico utiliza una solución de sal común para diluir Hycamtin, la dosis de sodio que recibe sería mayor.

3. Cómo usar Hycamtin

La dosis de Hycamtin que usted reciba será calculada por su médico a partir de:
- el tamaño de su cuerpo (superficie corporal medida en metros cuadrados)
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes del tratamiento
- el tipo de enfermedad que va a tratarse.

La dosis habitual es
- **Cáncer de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña:** 1,5 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. Recibirá tratamiento una vez al día durante 5 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.
- **Cáncer de cérvix:** 0,75 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. Recibirá tratamiento una vez al día durante 3 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas. **Cuando se está tratando el cáncer de cérvix**, Hycamtin se combina con otro medicamento llamado *cisplatino*. Su médico le indicará cuál es la dosis apropiada de *cisplatino*.

Este tratamiento puede variar dependiendo de los resultados obtenidos en sus análisis de sangre periódicos.

Cómo se administra Hycamtin
Un médico o enfermera le administrará Hycamtin como una perfusión en su brazo que dura unos 30 minutos.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves: informe a su médico
Estos efectos adversos **muy frecuentes** pueden afectar **a más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Hycamtin.

- **Signos de infecciones**: Hycamtin puede reducir el número de glóbulos blancos y disminuir su resistencia frente a las infecciones. Esto puede suponer un riesgo para la vida. Algunos signos de infección son:
  - fiebre
  - deterioro grave de su estado general
  - síntomas locales tales como dolor de garganta o problemas urinarios (por ejemplo, sensación de quemazón al orinar, que puede ser debida a una infección urinaria)
- Ocasionalmente, la presencia de dolor de estómago grave, fiebre y posible diarrea (raramente con sangre) pueden ser signos de inflamación intestinal (*colitis*).

Este efecto adverso **raro** puede afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas** tratadas con Hycamtin:

- **Inflamación pulmonar** (*enfermedad pulmonar intersticial*): tiene más riesgo si ya padece una enfermedad pulmonar, ha recibido tratamiento con radiación en sus pulmones, o ha tomado previamente medicamentos que causaron daño pulmonar. Los signos incluyen:
  - dificultad para respirar
  - tos
  - fiebre.

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de estos síntomas, ya que puede requerir hospitalización.

Efectos adversos muy frecuentes
Pueden afectar **a más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Hycamtin:

- Sensación de debilidad general y cansancio (*anemia temporal*). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- Moratones o sangrado no justificados, causados por un descenso en el número de células que participan en la coagulación en la sangre. Esto puede dar lugar a un sangrado grave a partir de heridas relativamente pequeñas como pequeños cortes. Raramente, esto puede derivar en un sangrado más grave (*hemorragia*). Hable con su médico para que le aconseje sobre cómo minimizar el riesgo de sangrado.
- Pérdida de peso y de apetito (*anorexia*); cansancio; debilidad.
- Náuseas, vómitos; diarrea; dolor de estómago; estreñimiento.
- Inflamación y úlceras en boca, lengua y encías.
- Elevación de la temperatura corporal (fiebre).
- Pérdida de pelo.

Efectos adversos frecuentes
Pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas** tratadas con Hycamtin:

- Alergias o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea).
- Amarilleamiento de la piel.
- Malestar.
- Sensación de picor.

Efectos adversos raros
Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas** tratadas con Hycamtin:

- Reacciones alérgicas graves o reacciones anafilácticas.
- Hinchazón causada por retención de líquidos (angioedema).
- Dolor leve e inflamación en el lugar de la inyección.

- Erupción cutánea con picor (o habones).

Efectos adversos de frecuencia no conocida
La frecuencia de algunos efectos adversos es no conocida (efectos a partir de notificaciones espontáneas y la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles):
- Dolor de estómago grave, náuseas, vómitos con sangre, heces negras o con sangre (posibles síntomas de perforación gastrointestinal).
- Llagas en la boca, dificultad para tragar, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, heces con sangre (posibles signos y síntomas de inflamación de la parte interna de la boca, estómago y/o intestino [inflamación de mucosa]).

Si usted está siendo tratada de cáncer de cérvix, puede presentar efectos adversos relacionados con el otro medicamento (cisplatino) que le será administrado junto con Hycamtin. Esos efectos están descritos en el prospecto de cisplatino.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hycamtin

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Este medicamento es para un único uso. Se debe utilizar inmediatamente una vez abierto. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de almacenamiento y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario. Si se realiza la reconstitución y dilución bajo condiciones asépticas estrictas (p.ej. una cabina de flujo laminar) el producto se debe utilizar en 24 horas (perfusión completada) si se almacena a 2ºC-8ºC después de la primera punción del vial.

Cualquier producto no utilizado o material de deshecho se debe eliminar de acuerdo con los requerimientos locales para material citotóxico.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hycamtin
- **El principio activo es** topotecan. Cada vial contiene 1 mg ó 4 mg de topotecan (como clorhidrato).
- **Los demás componentes son**: ácido tartárico (E334), manitol (E421), ácido clorhídrico (E507) e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase
Hycamtin se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión.
Está disponible en envases que contienen 1 ó 5 viales de vidrio; cada vial contiene 1 mg ó 4 mg de topotecan.
El polvo necesita ser reconstituido y diluido antes de la perfusión.
El polvo del vial proporciona 1 mg por ml de principio activo cuando es reconstituido como se recomienda.

Titular de la autorización de comercialización
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

Responsable de la fabricación
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България
КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România
Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia
Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones sobre como reconstituir, almacenar y eliminar Hycamtin

Reconstitución
Hycamtin 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe reconstituirse con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables para proporcionar 1 mg por ml de topotecan.
Hycamtin 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión debe reconstituirse con 4 ml de agua para preparaciones inyectables para proporcionar 1 mg por ml de topotecan.

Estas soluciones necesitan ser posteriormente diluidas. El volumen adecuado de la solución reconstituida debe diluirse, **ya sea** con cloruro de sodio al 0,9 % p/v para perfusión intravenosa **o** con glucosa al 5 % p/v para perfusión intravenosa, hasta obtener una concentración final de entre 25 y 50 microgramos/ml.

Conservación de la solución preparada
El producto debe utilizarse inmediatamente después de haberse preparado para la perfusión. Si la reconstitución se realiza en condiciones asépticas estrictas, la perfusión de Hycamtin puede completarse en un plazo máximo de 12 horas a temperatura ambiente (ó 24 horas si se conserva a 2-8ºC).

Manipulación y eliminación
Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los fármacos antitumorales:

- El personal debe estar entrenado en la reconstitución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipule este fármaco durante la reconstitución debe utilizar ropa protectora, incluyendo máscara, gafas protectoras y guantes.
- Todos los artículos utilizados para la administración o limpieza, incluidos guantes, se deben colocar en bolsas desechables de residuos biológicos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura.
- El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse inmediatamente con agua abundante.

Prospecto: información para el usuario

Hycamtin 0,25 mg cápsulas duras
Hycamtin 1 mg cápsulas duras
topotecan

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Hycamtin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Hycamtin
3. Cómo tomar Hycamtin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hycamtin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Hycamtin y para qué se utiliza

Hycamtin ayuda a eliminar tumores.

Hycamtin se utiliza para tratar cáncer de pulmón de célula pequeña que ha vuelto a aparecer después de recibir quimioterapia.

Su médico decidirá con usted si el tratamiento con Hycamtin es mejor que continuar el tratamiento con su quimioterapia inicial.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Hycamtin

No tome Hycamtin
- si es alérgico a topotecan o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho.
- si su recuento de células sanguíneas es muy bajo. Su médico le dirá si éste es su caso, basándose en los resultados de su último análisis de sangre.

Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones
Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, su médico necesita saber:
- si usted tiene problemas hepáticos o renales. Puede ser necesario ajustar su dosis de Hycamtin.
- si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Ver la sección “Embarazo y lactancia” a continuación.
- si piensa ser padre. Ver la sección “Embarazo y lactancia” a continuación.

Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Otros medicamentos e Hycamtin
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta o cualquier medicamento a base de plantas.

Puede haber una mayor probabilidad de que sufra efectos adversos si está siendo tratado también con ciclosporina A. Será controlado mientras esté tomando estos dos medicamentos.

Recuerde informar a su médico si empieza a tomar cualquier medicamento mientras está en tratamiento con Hycamtin.

Embarazo y lactancia
No se recomienda utilizar Hycamtin en mujeres embarazadas. Puede provocar daños en el feto, antes, durante o poco después del tratamiento. Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Hycamtin y los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. No intente quedarse embarazada o ser padre hasta que su médico le indique que es seguro hacerlo.

Se recomienda que los hombres utilicen métodos anticonceptivos eficaces y no engendren hijos durante el tratamiento con Hycamtin y los 3 meses posteriores a la finalización del mismo. Los hombres que deseen ser padres, deben pedir consejo a su médico sobre planificación familiar. Si su pareja se queda embarazada durante su tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Evite la lactancia si está siendo tratada con Hycamtin. No reanudar la lactancia hasta que el médico le indique que es seguro hacerlo.

Conducción y uso de máquinas
Hycamtin puede ocasionar cansancio. Si se siente fatigado o débil no conduzca y no maneje máquinas.

Información importante sobre alguno de los componentes de Hycamtin
Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol).

3. Cómo tomar Hycamtin

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La(s) cápsula(s) se debe(n) tomar entera(s), y no se debe(n) masticar, triturar o dividir.

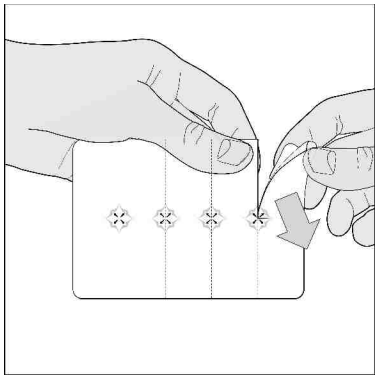
La dosis (y el número de cápsulas) de Hycamtin que usted reciba será calculada por su médico a partir de:
- el tamaño de su cuerpo (superficie corporal medida en metros cuadrados)
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes del tratamiento

El número de cápsulas prescritas deben tragarse enteras, una vez al día durante cinco días.

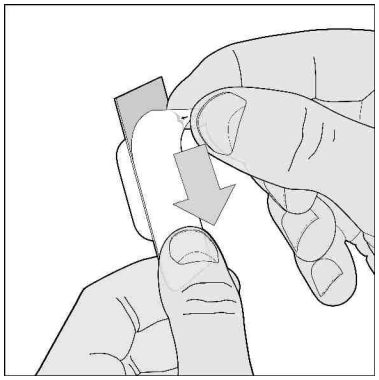
Las cápsulas de Hycamtin no deben ser abiertas o machacadas. Si las cápsulas están perforadas o gotean, debe lavarse las manos inmediatamente con jabón y agua de forma minuciosa. Si el contenido de la cápsula le alcanza los ojos, lávelos inmediatamente con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos. Consulte a su médico tras el contacto con los ojos o si experimenta una reacción en la piel.

Extraer una cápsula
Estas cápsulas vienen en un envase especial para evitar que los niños las extraigan.

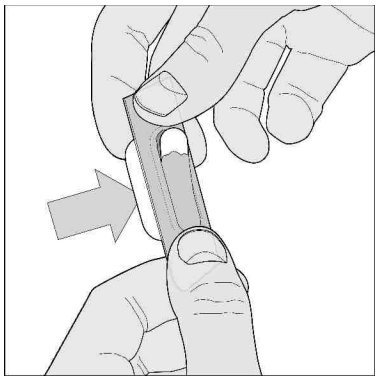
1. Separar una cápsula: rasgar a lo largo de las líneas perforadas para separar un alveolo de la tira.



2. Quitar la lámina externa: levantar y retirar la lámina que cubre el alveolo, a partir de la esquina coloreada.



3. Sacar la cápsula: empujar con cuidado un extremo de la cápsula a lo largo de la lámina de aluminio.



Si toma más Hycamtin del que debe
Si ha tomado demasiadas cápsulas o si un niño ha tomado el medicamento accidentalmente, consulte inmediatamente al médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Hycamtin
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora prevista.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves: informe a su médico
Estos efectos adversos **muy frecuentes** pueden afectar **a más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Hycamtin:

- **Signos de infecciones:** Hycamtin puede reducir el número de glóbulos blancos y disminuir su resistencia frente a las infecciones. Esto puede suponer un riesgo para la vida. Algunos signos de infección son:
  - fiebre
  - deterioro grave de su estado general
  - síntomas locales tales como dolor de garganta o problemas urinarios (por ejemplo, sensación de quemazón al orinar, que puede ser debida a una infección urinaria).
- **Diarrea.** Puede ser grave. Contacte con su médico inmediatamente si tiene más de 3 episodios de diarrea al día.
- Ocasionalmente, la presencia de dolor de estómago grave, fiebre y posible diarrea (raramente con sangre) pueden ser signos de inflamación intestinal (*colitis*)

Este efecto adverso **raro** puede afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas** tratadas con Hycamtin.

- **Inflamación pulmonar** (*enfermedad pulmonar intersticial*): tiene más riesgo si ya padece una enfermedad pulmonar, ha recibido tratamiento con radiación en sus pulmones, o ha tomado previamente medicamentos que causaron daño pulmonar. Los signos incluyen:
  - dificultad para respirar
  - tos
  - fiebre.

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de estos síntomas, ya que puede requerir hospitalización.

Efectos adversos muy frecuentes
Pueden afectar **a más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Hycamtin:

- Sensación de debilidad general y cansancio (*anemia temporal*). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- Moratones o sangrado no justificados, causados por un descenso en el número de células que participan en la coagulación en la sangre. Esto puede dar lugar a un sangrado grave a partir de heridas relativamente pequeñas como pequeños cortes. Raramente, esto puede derivar en un sangrado más grave (*hemorragia*). Hable con su médico para que le aconseje sobre cómo minimizar el riesgo de sangrado.
- Pérdida de peso y de apetito (*anorexia*); cansancio; debilidad.
- Náuseas, vómitos.
- Caída del cabello.

Efectos adversos frecuentes
Pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas** tratadas con Hycamtin:

- Alergias o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea).
- Inflamación y úlceras en boca, lengua y encías.
- Fiebre.
- Dolor de estómago, estreñimiento, indigestión.
- Malestar.
- Sensación de picor.

Efectos adversos poco frecuentes
Pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas** tratadas con Hycamtin:

- Amarilleamiento de la piel.

Efectos adversos raros
Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas** tratadas con Hycamtin:
- Reacciones alérgicas graves o reacciones *anafilácticas.*
- Hinchazón causada por retención de líquidos (*angioedema*).
- Erupción cutánea con picor (o *habones*).

Efectos adversos de frecuencia no conocida
La frecuencia de algunos efectos adversos es no conocida (efectos a partir de notificaciones espontáneas y la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles):
- Dolor de estómago grave, náuseas, vómitos con sangre, heces negras o con sangre (posibles síntomas de perforación gastrointestinal).
- Llagas en la boca, dificultad para tragar, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, heces con sangre (posibles signos y síntomas de inflamación de la parte interna de la boca, estómago y/o intestino [inflamación de mucosa]).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Hycamtin

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

No congelar.

Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Hycamtin
- **El principio activo es** topotecan. Cada cápsula contiene 0,25 mg o 1 mg de topotecan (como clorhidrato).
- **Los demás componentes son**: aceite vegetal hidrogenado, monoestearato de glicerol, gelatina, dióxido de titanio (E171) y además sólo para las cápsulas de 1 mg, óxido de hierro rojo (E172). Las cápsulas están impresas con tinta negra que contiene óxido de hierro negro (E172), goma laca, etanol anhidro, propilenglicol, alcohol isopropílico, butanol, solución de amonio concentrado e hidróxido de potasio.

Aspecto del producto y contenido del envase
Las cápsulas de Hycamtin 0,25 mg son de color blanco a blanco-amarillento y están impresas con “Hycamtin” y “0.25 mg”.

Las cápsulas de Hycamtin 1 mg son rosas y están impresas con “Hycamtin” y “1 mg”.

Las cápsulas de Hycamtin 0,25 mg y 1 mg están disponibles en envases que contienen 10 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

Responsable de la fabricación
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1,
39179 Barleben,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България
КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România
Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia
Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.