

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Potactasol 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto).

Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 1 mg de topotecán.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 0,52 mg (0,0225 mmol) de sodio.

Potactasol 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 4 mg de topotecán (como hidrocloreto).

Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 1 mg de topotecán.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 2,07 mg (0,09 mmol) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Liofilizado de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La monoterapia con topotecán está indicada 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 microcítico recidivante (CPM; SCLC), para los que no se considera adecuado el re-tratamiento con tratamiento de primera línea (ver sección 5.1).

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

Posología

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

Antes de la administración del primer ciclo de topotecán, 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 (tras la transfusión, si fuera necesario).

Carcinoma de ovario y cáncer de pulmón microcítico

Dosis inicial

La dosis recomendada de topotecán es de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de superficie corporal al día administrados mediante 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 secciones 4.8 y 5.1).

Dosis posteriores

Topotecán 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 (tras la transfusión, si fuera necesaria).

La práctica estándar en oncología para el manejo de Neutropenia consiste bien en administrar topotecán junto con otros medicamentos (por 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 experimenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante siete días o más o neutropenia grave asociada a fiebre o infección, o aquellos que han sufrido un aplazamiento del tratamiento como consecuencia de la neutropenia, la dosis debe reducirse de $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (que podría reducirse posteriormente hasta $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, si fuera necesario).

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

Carcinoma de cérvix

Dosis inicial

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

Dosis posteriores

Topotecán no debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$, el recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y el nivel de hemoglobina ≥ 9 g/dl (tras la transfusión, si fuera necesario).

La práctica estándar en oncología para el manejo de Neutropenia consiste bien en administrar topotecán junto con otros medicamentos (por 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 experimenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante siete días o más o neutropenia grave asociada a fiebre o infección, o aquellos que han sufrido un aplazamiento del tratamiento como consecuencia de la neutropenia, la dosis debe reducirse en un 20% hasta $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en los siguientes ciclos (o posteriormente, hasta $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, si fuera necesario).

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Monoterapia (carcinoma de ovario y cáncer de pulmón microcítico)

No se dispone de suficiente experiencia con el uso de topotecán en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min). No está recomendado el uso de topotecán 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 topotecán en monoterapia en pacientes con carcinoma de ovario o cáncer de pulmón microcítico y un aclaramiento de creatinina comprendido entre 20 y 39 ml/min, es de 0,75 mg/m²/día durante cinco días consecutivos.

Tratamiento en combinación (carcinoma de cérvix)

En los ensayos clínicos realizados con topotecán en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de cérvix, sólo se inició el tratamiento en pacientes con creatinina sérica menor o igual a 1,5 mg/dl. Si durante el tratamiento con la combinación topotecán/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 topotecán en monoterapia en pacientes con cáncer de cérvix.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se administró topotecán 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/m²/día durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecán. 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 topotecán en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica ≥ 10 mg/dl) debida a cirrosis. No se recomienda el uso de topotecán 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

Potactasol se administra por perfusión intravenosa después de la reconstitución y dilución. Se debe reconstituir y posteriormente diluir antes de su uso (ver sección 6.6).

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

La reconstitución y dilución del medicamento se debe realizar por personal cualificado. La preparación se debe realizar en un área designada, en condiciones asépticas.

Se deben utilizar guantes desechables, gafas, bata y máscara protectores. Se debe tener precaución para evitar que el medicamento entre en contacto con los ojos accidentalmente. En caso de contacto con los ojos, lavar con abundante cantidad de agua. Se requiere la evaluación por un médico. En caso de contacto con la piel, lavar bien el área afectada con abundante cantidad de agua. Lavarse siempre las manos después de quitarse los guantes. Ver sección 6.6.

Las profesionales sanitarias que estén embarazadas no deben manipular preparaciones citotóxicas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Mielosupresión grave antes del comienzo del primer ciclo, reflejada por un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o un recuento de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$.

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).

Al igual que ocurre con otros medicamentos citotóxicos, topotecán puede producir mielosupresión grave. Se ha notificado mielosupresión que condujo a la aparición de sepsis y fallecimientos en pacientes tratados con topotecán (ver sección 4.8).

La neutropenia inducida por topotecán puede ocasionar colitis neutropénica. En los ensayos clínicos con topotecán 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.

Topotecán se ha asociado con notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos de ellos, 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 medicamentos neumotóxicos y/o factores estimulantes de colonias. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para controlar los síntomas pulmonares indicativos de EPI (por ej. Tos, fiebre, disnea y/o hipoxia), y debe interrumpirse el tratamiento con topotecán si se confirma un nuevo diagnóstico de EPI.

La monoterapia de topotecán y topotecán en combinación con cisplatino se asocian frecuentemente con trombocitopenia clínicamente relevante. Debe tenerse en cuenta cuando se prescribe topotecán 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, 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 el tratamiento, de modo que se asegure que los pacientes no se hayan deteriorado a PS 3.

La experiencia sobre el uso de topotecán en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) o con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica ≥ 10 mg/dl) debida a cirrosis, es insuficiente. No se recomienda utilizar topotecán 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 $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de topotecán intravenoso durante cinco días, cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecán. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes para establecer recomendaciones posológicas en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Topotecán no inhibe las enzimas P450 humanas (ver sección 5.2). En un estudio poblacional que utilizó la vía intravenosa, la administración simultánea de granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroides no pareció tener un efecto significativo en la farmacocinética total de topotecán (formas activa e inactiva).

Cuando se administra topotecán en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, se puede requerir una reducción de las dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia. No obstante, 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 o el día 5 del esquema de dosificación de topotecán. Si se administra cisplatino o carboplatino el día 1 del esquema de dosificación de topotecán, para mejorar la tolerancia debe administrarse una dosis más baja de cada medicamento, en comparación con la dosis que puede administrarse de cada medicamento si el compuesto de platino se administra el día 5 del esquema de dosificación de topotecán.

Cuando se administraron topotecán (0,75 mg/m²/día durante 5 días consecutivos) y cisplatino (60 mg/m²/día en el día 1) a 13 pacientes con cáncer de ovario, se detectó un ligero aumento en el AUC (12%, n = 9) y en la 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 no clínicos se ha demostrado que topotecán causa mortalidad embrio-fetal y malformaciones (ver sección 5.3). Al igual que otros medicamentos citotóxicos, topotecán puede causar daño fetal, por lo que se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con topotecán.

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

Embarazo

Si se utiliza topotecán durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con topotecán, debe advertirse a la paciente de los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Topotecán está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Aunque se desconoce si topotecán se excreta en la leche materna humana, debe interrumpirse la lactancia al comienzo del tratamiento.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas, no se han observado efectos sobre la fertilidad de machos ni hembras (ver sección 5.3). No obstante, al igual que otros medicamentos citotóxicos, topotecán es genotóxico y no puede excluirse 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. No obstante, 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 topotecán 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 topotecán administrado en combinación con cisplatino en los ensayos clínicos de cáncer de cérvix, es consistente con el observado para topotecán en monoterapia. La toxicidad hematológica global en pacientes tratados con topotecán en combinación con cisplatino es menor que la de topotecán en monoterapia, pero mayor que la de cisplatino sólo.

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

A continuación se muestran los datos integrados de seguridad para topotecán en monoterapia.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia absoluta (todos los acontecimientos notificados).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infección

Frecuentes: sepsis¹

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: neutropenia febril
neutropenia (ver Trastornos gastrointestinales a continuación)
trombocitopenia
anemia

Frecuentes: leucopenia
pancitopenia

Frecuencia no conocida: sangrado grave (asociado a trombocitopenia)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacción de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea

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

<i>Muy frecuentes:</i>	náuseas, vómitos y diarrea (que pueden ser graves) estreñimiento dolor abdominal ² mucositis
<i>Frecuencia no conocida:</i>	perforación gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

<i>Frecuentes:</i>	hiperbilirrubinemia
--------------------	---------------------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

<i>Muy frecuentes:</i>	alopecia
<i>Frecuentes:</i>	prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

<i>Muy frecuentes:</i>	fiebre astenia fatiga
<i>Frecuentes:</i>	malestar
<i>Muy raras:</i>	extravasación ³
<i>Frecuencia no conocida:</i>	inflamación de las mucosas

¹ Se han notificado muertes por sepsis en pacientes tratados con topotecán (ver sección 4.4).

² Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como una complicación de la neutropenia inducida por topotecán (ver sección 4.4).

³ Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.

Las reacciones adversas enumeradas anteriormente pueden aparecer con mayor frecuencia en pacientes con un estado de actividad disminuido (ver sección 4.4).

Las frecuencias asociadas con los acontecimientos adversos hematológicos y no hematológicos enumeradas a continuación, representan las notificaciones de acontecimientos adversos considerados como relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecán.

Hematológicas

Neutropenia: Grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) en el 55 % de los pacientes durante el primer ciclo, con una duración \geq siete días en el 20 % de los casos, y en conjunto, en el 77 % de los pacientes (39 % de los ciclos). Aparecieron fiebre o infección asociadas a la neutropenia grave, en el 16 % de los pacientes durante el primer ciclo, y en conjunto, 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 % del conjunto de los ciclos. Entre todos los pacientes tratados en los ensayos clínicos (incluyendo tanto los que desarrollaron neutropenia grave como los que no la desarrollaron), el 11 % (4 % de los ciclos) desarrollaron 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 $< 25 \times 10^9/l$) en el 25 % de los pacientes (8 % de los ciclos); moderada (plaquetas entre $25,0$ y $50,0 \times 10^9/l$) en el 25 % de los pacientes (15 % de los ciclos). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la trombocitopenia grave fue de 15 días, y la mediana de su duración, cinco días. Se administraron transfusiones de plaquetas en el 4 % de los ciclos. Las notificaciones de secuelas significativas asociadas a la trombocitopenia, incluyendo muertes debidas a sangrado de tumores, han sido infrecuentes.

Anemia: Moderada a grave ($Hb \leq 8,0$ 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 no hematológicas notificadas más frecuentemente fueron las gastrointestinales, como náuseas (52 %), vómitos (32 %), diarrea (18 %), estreñimiento (9 %) y mucositis (14 %). La incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis graves (grado 3 o 4) fue del 4 %, 3 %, 2 % y 1 %, respectivamente.

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

Aproximadamente, se observaron fatiga en el 25 % de los pacientes y astenia en el 16 % de los pacientes mientras estaban recibiendo topotecán. La incidencia de fatiga y astenia graves (grado 3 o 4) fue del 3 % en los dos casos.

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

Otros acontecimientos graves relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecán 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 [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis en pacientes tratados con topotecán intravenoso (hasta 10 veces la dosis recomendada), y en pacientes tratados con topotecán 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 topotecán (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 topotecán intravenoso.

No existe un antídoto conocido para la sobredosis por topotecán. 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 topotecán se basa en la inhibición de la topoisomerasa-I, una enzima íntimamente implicada en la replicación del ADN, que libera las cadenas de la tensión torsional generada por el avance de la horquilla de replicación. Topotecán 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 topotecán 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 topotecán 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 topotecán y paclitaxel, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue 62 semanas para topotecán 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 o 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 3 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 3 en ciclos posteriores. De las pacientes que recibieron más de 6 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.

Cáncer de pulmón microcítico recidivante (CPM; SCLC)

En un ensayo fase III (Estudio 478) se comparó topotecán oral junto con mejor tratamiento de soporte (MTS) (n = 71) con MTS sólo (n = 70) en pacientes que habían recaído tras el tratamiento de primera línea [mediana del tiempo a la progresión [TaP] desde el tratamiento de primera línea: 84 días para topotecán oral más MTS, 90 días para MTS solo] y para los que no se consideró apropiado el tratamiento de nuevo con quimioterapia intravenosa. El grupo que recibió topotecán oral más 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 topotecán oral más 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 topotecán oral más MTS fue de 25,9 semanas (95% IC: 18,3, 31,6) en comparación 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 topotecán 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 topotecán intravenoso en pacientes que habían recaído \geq 90 días después de completar un régimen previo de quimioterapia (ver Tabla 1). En ambos ensayos, topotecán 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 CPM (SCLC) tratados con topotecán oral o intravenoso

	Estudio 065		Estudio 396	
	Topotecán oral	Topotecán intravenoso	Topotecán oral	Topotecán 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 topotecán intravenoso (IV) con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CDV) en pacientes con CPCP sensible recidivante, la tasa global de respuesta fue del 24,3 % para topotecán en comparación con el 18,3 % para el grupo tratado con CDV. La mediana del tiempo a la progresión fue similar en ambos grupos (13,3 semanas y 12,3 semanas, respectivamente). Las medianas de supervivencia en ambos grupos fueron de 25,0 y 24,7 semanas, respectivamente. El hazard ratio de supervivencia con topotecán IV en relación a CDV fue de 1,04 (95 % IC 0,78-1,40).

La tasa de respuesta a topotecán 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 a topotecán fue del 4,0 %

Carcinoma de cérvix

En un ensayo fase III aleatorizado, comparativo, realizado por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG 0179), se comparó topotecán 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. Topotecán 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/m ² el día 1, cada 21 días	Cisplatino 50 mg/m ² el día 1 + Topotecán 0,75 mg/m ² los días 1-3, cada 21 días
Supervivencia (meses)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % IC,)	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 tratamiento previo de quimio-radioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecán/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 tratamiento previo de quimio-radioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecán/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 quimio-radioterapia con cisplatino, la mediana de la supervivencia en el grupo de topotecán más cisplatino fue de 4,6 meses (95 % IC: 2,6; 6,1) frente a 4,5 meses (95 % IC: 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 topotecán más cisplatino fue de 9,9 meses (95 % IC: 7; 12,6) frente a 6,3 meses (95 % IC: 4,9; 9,5) para el grupo de cisplatino, con un hazard ratio de 0,75 (0,49; 1,16).

Población pediátrica

También se evaluó topotecán en la población pediátrica; no obstante, 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 topotecán a una dosis inicial de 2,0 mg/m² como perfusión de 30 minutos durante 5 días, repitiendo cada 3 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 rhabdomyosarcoma. La actividad antitumoral se demostró principalmente en pacientes con neuroblastoma. Las toxicidades de topotecán 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, en base a la mielosupresión como toxicidad limitante de dosis, se estableció la dosis máxima tolerada (DMT) en 2,0 mg/m²/día con G-CSF y en 1,4 mg/m²/día sin G-CSF (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras la administración intravenosa de topotecán a dosis de 0,5 a 1,5 mg/m² como perfusión diaria de 30 minutos durante cinco días, topotecán demostró un aclaramiento plasmático elevado de 62 l/h (DE 22), que corresponde aproximadamente a 2/3 del flujo sanguíneo hepático. Topotecán alcanzó también un volumen de distribución elevado, de aproximadamente 132 l (DE 57), y una semivida relativamente corta de 2-3 horas. La comparación de los parámetros farmacocinéticos no sugirió ningún cambio en la farmacocinética durante los 5 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 topotecán 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 topotecán a las proteínas plasmáticas es baja (35 %) y la distribución entre las células sanguíneas y el plasma fue bastante homogénea.

Biotransformación

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

El metabolismo representa < 10 % en la eliminación de topotecán. En orina, plasma y heces se encontró un N-desmetil metabolito, que en un ensayo de cultivo celular demostró tener una actividad similar o inferior a la del compuesto original. La media de la relación de las AUC metabolito:compuesto original fue < 10 %, tanto para topotecán total como para topotecán lactona. En orina se han identificado un metabolito de la O-glucuronidación de topotecán y N-desmetil topotecán.

Eliminación

La recuperación total de sustancias relacionadas con topotecán tras cinco dosis diarias de topotecán fue del 71 % al 76 % de la dosis IV administrada. Aproximadamente, el 51 % se excretó como topotecán total y el 3 % se excretó en orina como N-desmetil topotecán. La eliminación en heces de topotecán total representó el 18%, mientras que la eliminación en heces de N-desmetil topotecán 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 topotecán medido en orina y en heces. El topotecán-O-glucurónido y el N-desmetiltopotecán-O-glucurónido en orina representaron menos del 2,0 %.

Los datos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indican la formación de pequeñas cantidades de topotecán N-desmetilado. *In vitro*, topotecán 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, topotecán días 1 a 5), el aclaramiento de topotecán se redujo en el día 5 en comparación con el día 1 (19,1 l/h/m² en comparación con 21,3 l/h/m² [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/ml) disminuyó al 67 % aproximadamente, en comparación con un grupo de pacientes control. La semivida de topotecán se incrementó en un 30 % aproximadamente, pero no se observó un cambio evidente en el volumen de distribución. El aclaramiento plasmático de topotecán total (formas activa e inactiva) en pacientes con insuficiencia hepática sólo disminuyó en un 10 % aproximadamente, 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 al 67 % aproximadamente, en comparación con los pacientes control. El volumen de distribución disminuyó ligeramente y, por tanto, la semivida sólo se incrementó en un 14 %. En pacientes con insuficiencia renal moderada, el aclaramiento plasmático de topotecán se redujo al 34 % del valor registrado en los pacientes control. El promedio de la semivida aumentó de 1,9 a 4,9 horas.

Edad/peso

En un estudio poblacional se observó que diversos factores, incluyendo la edad, peso y ascitis no tuvieron ningún efecto significativo en el aclaramiento total de topotecán (formas activa e inactiva).

Población pediátrica

En dos estudios se evaluó la farmacocinética de topotecán administrado como una perfusión de 30 minutos durante 5 días. Un estudio incluyó un rango de dosis de 1,4 a 2,4 mg/m² en niños (edades

comprendidas entre 2 y 12 años, n = 18), adolescentes (edades comprendidas entre 12 y 16 años, n = 9) y adultos jóvenes (edades comprendidas entre 16 y 21 años, n= 9) con tumores sólidos refractarios. El segundo estudio incluyó un rango de dosis de 2,0 a 5,2 mg/m² 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 topotecán 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, topotecán es 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*. Topotecán demostró también causar mortalidad embrio-fetal cuando se administró a ratas y conejos.

En estudios de toxicidad reproductiva realizados con topotecán 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 topotecán.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Viales
4 años.

Solución reconstituida y diluida

Se ha demostrado la estabilidad física y química del concentrado, durante 24 horas a 25 ± 2°C en condiciones normales de luz, y durante 24 horas entre 2 C y 8°C protegido de la luz.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución **tras la dilución** del concentrado en soluciones para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9 %) o en soluciones para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %) durante 4 horas a 25 ± 2°C en condiciones normales de luz. Los concentrados analizados se conservaron a 25 ± 2°C durante 12 y 24 horas respectivamente tras la reconstitución y posterior dilución.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Para consultar las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Potactasol 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio incoloro tipo I (5 ml), con tapón de goma de bromobutilo gris y precinto de aluminio con tapa de plástico flip-off, que contiene 1 mg de topotecán.

Potactasol 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio incoloro tipo I (8 ml), con tapón de goma de bromobutilo gris y precinto de aluminio con tapa de plástico flip-off, que contiene 4 mg de topotecán.

Los viales pueden recubrirse o no con una funda protectora.

Potactasol está disponible en cajas de cartón de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Potactasol 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Los viales de Potactasol 1 mg deben reconstituirse con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables. El concentrado transparente es de color amarillo pálido y proporciona 1 mg de topotecán por ml, ya que Potactasol 1 mg contiene un 10 % de sobredosificación.

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

Potactasol 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Los viales de Potactasol 4 mg deben reconstituirse con 4 ml de agua para preparaciones inyectables. El concentrado transparente es de color amarillo pálido y proporciona 1 mg de topotecán por ml.

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

Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y eliminación correcta de medicamentos antineoplásicos:

- El personal debe estar entrenado en la reconstitución y dilución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipule este fármaco durante la reconstitución y dilución 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, incluyendo los guantes, deben introducirse en bolsas desechables de residuos biológicos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Potactasol 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
EU/1/10/660/002

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

Fecha de la primera autorización: 6/enero/2011

Fecha de la última renovación: 5/octubre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE 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. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucarest
Rumania

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 (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Potactasol 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecán

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto).
Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 1 mg de topotecán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene manitol (E421), ácido tartárico (E334), ácido clorhídrico (E507) e hidróxido de sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial de 1 mg

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso intravenoso como perfusión, tras la reconstitución y dilución.

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

Citotóxico, requiere instrucciones especiales de empleo (ver prospecto).
Citotóxico

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

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)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/660/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 DE ADMINISTRACIÓN

Potactasol 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecán
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 mg

6. OTROS

Citotóxico

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Potactasol 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecán

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 4 mg de topotecán (como hidrocloreto).
Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 1 mg de topotecán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene manitol (E421), ácido tartárico (E334), ácido clorhídrico (E507) e hidróxido de sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial de 4 mg

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso intravenoso como perfusión, tras la reconstitución y dilución.

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

Citotóxico, requiere instrucciones especiales de empleo (ver prospecto).
Citotóxico

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

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)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandia

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/660/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Potactasol 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
topotecán
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

4 mg

6. OTROS

Citotóxico

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Potactasol 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Potactasol 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión topotecán

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 enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Potactasol y para qué se utiliza

Potactasol contiene el principio activo topotecán, que ayuda a eliminar las células tumorales.

Potactasol se utiliza para tratar:

- cáncer de ovario o cáncer de pulmón microcítico que haya vuelto a aparecer después de recibir quimioterapia.
- cáncer de cérvix avanzado, cuando no sea posible la cirugía o la radioterapia. En estos casos, el tratamiento con Potactasol se administra junto con medicamentos que contienen cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Potactasol

No use Potactasol

- si es alérgico a topotecán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si se encuentra en periodo de lactancia.
- si su recuento de células sanguíneas es muy bajo. Su médico le dirá si este es su caso, basándose en los resultados de su último análisis de sangre.

Informe a su médico si piensa que le pudiera ocurrir alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Potactasol:

- si tiene cualquier problema de riñón. Puede ser necesario ajustar su dosis de Potactasol. No se recomienda el tratamiento con Potactasol en caso de insuficiencia renal grave;
- si tiene problemas de hígado. No se recomienda el tratamiento con Potactasol en caso de insuficiencia hepática grave;
- si padece inflamación pulmonar con signos como tos, fiebre y dificultades para respirar, ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”.

Potactasol puede producir una disminución del número de las células de la coagulación de la sangre (plaquetas). Esto puede producir sangrado grave a partir de heridas relativamente pequeñas, como un pequeño corte. Raramente puede producir sangrado más grave (hemorragia). Pida consejo a su médico sobre cómo reducir el riesgo de sangrado.

La incidencia de efectos adversos es más frecuente en pacientes con estado general de salud deteriorado. El médico evaluará su estado general de salud durante el tratamiento, y usted le debe informar si tiene fiebre, infección o si se siente mal.

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el tratamiento ya que la experiencia en niños y adolescentes es limitada.

Otros medicamentos y Potactasol

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

No se debe utilizar Potactasol en mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario. Si está embarazada o piensa que pudiera estarlo, informe a su médico inmediatamente.

Se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar quedarse embarazada o concebir un hijo durante el tratamiento con Potactasol. Solicite consejo a su médico.

Los pacientes que estén preocupados por su fertilidad deben pedir asesoramiento a su médico sobre fertilidad y opciones de planificación familiar antes de iniciar el tratamiento.

No debe dar el pecho al niño mientras esté siendo tratada con Potactasol.

Conducción y uso de máquinas

Potactasol puede hacer que se sienta cansado o débil. Si se siente así, no conduzca ni use máquinas.

Potactasol contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Potactasol

Su dosis de Potactasol dependerá de:

- la enfermedad de la que esté siendo tratado,
- su área de superficie corporal (m^2),
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes y durante el tratamiento,
- cómo tolera el tratamiento.

Adultos

Cáncer de ovario y cáncer de pulmón microcítico

La dosis habitual es de 1,5 mg por m^2 de superficie corporal una vez al día durante 5 días. Este ciclo de tratamiento normalmente se repetirá cada tres semanas.

Cáncer de cérvix

La dosis habitual es de 0,75 mg por m^2 de superficie corporal una vez al día durante 3 días. Este ciclo de tratamiento normalmente se repetirá cada tres semanas.

Para el cáncer de cérvix, se usará junto con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer que contienen cisplatino. Para mayor información sobre cisplatino, consultar su prospecto.

Pacientes con deterioro de la función renal

Su médico podría reducir la dosis basándose en su función renal.

Cómo se prepara Potactasol

Topotecán se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo debe disolverse, y el concentrado resultante, diluirse antes de la administración.

Cómo se administra Potactasol

Un médico o enfermera le administrará la solución de Potactasol reconstituida y diluida como una perfusión (gotero), normalmente en su brazo, durante unos 30 minutos.

Si le administran demasiado Potactasol

Como este medicamento le está siendo administrando por su médico o enfermero, es poco probable que se le administre demasiada cantidad. En el improbable caso de una sobredosis, su médico vigilará la aparición de efectos adversos. Informe a su médico o enfermera si tiene alguna preocupación acerca de la cantidad de medicamento que recibe.

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

Debe informar a su médico **inmediatamente** si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves. Pueden necesitar hospitalización e incluso podrían ser una amenaza para la vida.

- **Infecciones** (muy frecuentes; pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), con signos como:
 - fiebre
 - deterioro grave de su estado general
 - síntomas locales, como dolor de garganta o sensación de quemazón al orinar
 - dolor de estómago grave, fiebre y posiblemente diarrea (raramente con sangre), pueden ser signos de inflamación intestinal (colitis neutropénica)

Potactasol puede reducir su capacidad para combatir las infecciones.

- **Inflamación pulmonar** (raro; pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), con signos como:
 - dificultad para respirar
 - tos
 - fiebre

El riesgo de desarrollar esta enfermedad grave (enfermedad pulmonar intersticial) es mayor si tiene en la actualidad problemas de pulmón, o si ha recibido previamente radioterapia o medicamentos que afectan a sus pulmones, ver también apartado 2 “Advertencias y precauciones”. Esta condición puede ser mortal.

- **Reacciones alérgicas graves (anafilácticas)** (raro; pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), con signos como:
 - hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, dificultad para respirar, presión arterial baja, mareo y erupción de la piel con picor.

Otros efectos adversos con Potactasol incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de debilidad general y cansancio, que pueden ser síntomas de disminución del número de glóbulos rojos (anemia). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- Disminución del número de glóbulos blancos que circulan por la sangre (leucocitos). Número anormalmente bajo de granulocitos neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos) en la sangre, con o sin fiebre.
- Moratones o sangrado no justificados, algunas veces graves, causados por un descenso en el número de las células de la coagulación de la sangre (plaquetas).
- Pérdida de peso y de apetito (anorexia); cansancio; debilidad.
- Náuseas, vómitos; diarrea; dolor de estómago; estreñimiento.
- Inflamación del borde de la boca y del tracto digestivo.
- Fiebre.

- Pérdida de pelo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) (incluyendo erupción cutánea).
- Niveles anormalmente altos de bilirrubina, un producto de desecho originado por el hígado durante la ruptura de los glóbulos rojos. Los síntomas pueden incluir color amarillo de la piel (ictericia).
- Disminución del número de todas las células sanguíneas (pancitopenia).
- Malestar.
- Infección grave de la sangre, que puede ser mortal
- Picor (prurito).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Hinchazón causada por acumulación de líquidos (angioedema), por ejemplo alrededor de los ojos y los labios, así como en manos, pies y garganta. Si es grave puede causar dificultad para respirar.
- Erupción con picor (o urticaria).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Dolor leve e inflamación en el lugar de inyección debido a la administración accidental del medicamento en el tejido circundante (extravasación), por ejemplo, por rotura.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse 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 está siendo tratada de cáncer de cérvix, puede presentar efectos adversos relacionados con el otro medicamento (cisplatino), que le será administrado junto con Potactasol.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, 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 [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Potactasol

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 vial y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Conservación tras la reconstitución y dilución

Se ha demostrado la estabilidad física y química del concentrado, durante 24 horas a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, en condiciones normales de luz, y durante 24 horas entre 2°C y 8°C , protegido de la luz.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución tras la dilución en soluciones para perfusión (NaCl al 0,9% y glucosa al 5%) durante 4 horas a temperatura ambiente, en condiciones normales de luz, en muestras reconstituidas y almacenadas durante 12 horas y 24 horas, respectivamente, a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y luego diluidas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para material citotóxico.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Potactasol

- El principio activo es topotecán. Cada vial contiene 1 mg (con un exceso de llenado del 10%) o 4 mg de topotecán (como hidrocloreto). Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 1 mg de topotecán.
- Los demás componentes son: manitol (E421), ácido tartárico (E334), ácido clorhídrico (E507) e hidróxido de sodio (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Potactasol está disponible en viales de vidrio transparente tipo I, con tapón de goma de bromobutilo gris y precintos de aluminio con cápsulas de plástico flip-off. Los viales pueden recubrirse o no con una funda protectora. Los viales contienen 1 mg o 4 mg de topotecán.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

Responsable de la fabricación

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucarest
Rumanía

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κόπος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Potactasol

INSTRUCCIONES DE USO

Reconstitución y dilución antes de la administración

Antes de la perfusión, Potactasol polvo para concentrado para solución para perfusión debe reconstituirse con un volumen adecuado de agua para preparaciones inyectables según se describe a continuación:

- Potactasol 1 mg con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables (ya que contiene un exceso de llenado del 10 %)
- Potactasol 4 mg con 4 ml de agua para preparaciones inyectables

La reconstitución dará lugar a un concentrado que contiene 1 mg de topotecán por ml. Este concentrado (1 mg/ml) debe diluirse antes de la administración.

El volumen del concentrado reconstituido correspondiente a la dosis individual calculada debe diluirse posteriormente con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o con glucosa al 5 % p/v, hasta obtener una concentración final entre 25 y 50 microgramos por ml en la solución para perfusión, por ejemplo:

	Volumen para la solución de 25 microgramos/ml	Volumen para la solución de 50 microgramos/ml
1 ml de solución de topotecán 1 mg/ml	Añadir 39 ml para obtener 40 ml	Añadir 19 ml para obtener 20 ml
4 ml de solución de topotecán 1 mg/ml	Añadir 156 ml para obtener 160 ml	Añadir 76 ml para obtener 80 ml

Conservación tras la reconstitución y dilución

Se ha demostrado la estabilidad física y química del concentrado, durante 24 horas a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, en condiciones normales de luz, y durante 24 horas entre 2 y 8°C protegido de la luz.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución tras la dilución del concentrado en soluciones para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o en soluciones para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %) durante 4 horas a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ en condiciones normales de luz. Los concentrados analizados se conservaron a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 12 y 24 horas respectivamente tras la reconstitución y posterior dilución.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8°C , a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Manipulación y eliminación

Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los fármacos antineoplásicos:

- El personal debe estar entrenado en la reconstitución y dilución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipule este fármaco durante la reconstitución y dilución debe utilizar ropa protectora, incluyendo máscara, gafas protectoras y guantes.

- El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse 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.