ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3 mg de topotecan (en forma de clorhidrato).

Cada vial unidosis de 1 ml contiene 3 mg de topotecan.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución de color amarillo pálido a naranja, pH ≤ 1,2.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Topotecan en monoterapia está indicado en el tratamiento de 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

Posología

Cuando se utilice 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 ≥ 1,5 x 10^9/l, un recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/l y un nivel de hemoglobina ≥ 9 g/dl (después de transfusión, si fuese necesario).

Carcinoma de pulmón de célula pequeña

Dosis inicial
La dosis recomendada de topotecan es de 1,5 mg/m^2 de superficie corporal/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).

Medicamento con autorización anulada

Dosis posteriores
Topotecan no debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1 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 los pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 0,5 x 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 0,25 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 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 en 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 mayor o igual a 1,5 x 10^9/l, el recuento de plaquetas mayor o igual a 100 x 10^9/l y el nivel de hemoglobina mayor o igual a 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 menor de 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.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal
Monoterapia (carcinoma de pulmón de célula pequeña)
No se dispone de datos suficientes para establecer una recomendación en el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. 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 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

Medicamento con autorización anulada

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.

Población pediátrica
La experiencia en niños es limitada, por lo que no se puede dar ninguna recomendación sobre el tratamiento de pacientes pediátricos con topotecan (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

La utilización de topotecan se debe restringir a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo se debe administrar bajo la supervisión de un médico experimentado en la utilización de quimioterapia (ver sección 6.6).

La concentración de topotecan en el vial de 1 ml es mayor (3 mg/ml) que la de otros productos a base de topotecan. Es importante diluir Topotecan Eagle antes de su uso (ver sección 6.6).

Se debe prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

Topotecan Eagle contiene una concentración más alta (3 mg/ml) que otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa (normalmente 1 mg/ml). Topotecan Eagle se debe diluir hasta una concentración final entre 25 µg/ml y 50 µg/ml (ver las instrucciones de dilución en la sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Topotecan está contraindicado en pacientes que:
- tienen una historia de hipersensibilidad grave al principio activo o a cualquiera de sus excipientes
- estén en periodo de lactancia materna (ver sección 4.6)
- presenten 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

Topotecan Eagle se debe diluir correctamente antes de su uso. La concentración de topotecan en Topotecan Eagle es distinta de la de otros productos a base de topotecan (ver las instrucciones de dilución adicionales en la sección 6.6).

Se debe prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

Topotecan Eagle contiene una concentración más alta (3 mg/ml) que otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa (normalmente 1 mg/ml). Topotecan Eagle se debe diluir hasta una concentración final entre 25 µg/ml y 50 µg/ml (ver las instrucciones de dilución en la sección 6.6).

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis, y por tanto, debe controlarse 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).

Medicamento con autorización anulada

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 topotecan, p.ej. en el caso de 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 estado de actividad 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 ≥ 10 mg/dl) debido a cirrosis es insuficiente. No se recomienda utilizar topotecan en estos grupos de pacientes.

Un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) recibió topotecan intravenoso a dosis de 1,5 mg/m^2 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.

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, con medicación 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 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.

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.

Medicamento con autorización anulada

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres
Al igual que con todos los tratamientos de quimioterapia citotóxica, se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos efectivos cuando alguno de los miembros de la pareja esté siendo tratado con topotecan.

Mujeres en edad fértil
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.

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 de búsqueda de dosis con 523 pacientes con carcinoma de ovario recidivante y 631 pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, 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 acontecimientos adversos para 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 son 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 enumeran 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), incluyendo informes aislados; y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Medicamento con autorización anulada

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: neutropenia febril, neutropenia (ver Trastornos gastrointestinales), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes: pancitopenia
No conocidas: sangrado grave (asociado con trombocitopenia)

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[1], mucositis
[1]Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como una complicación de la neutropenia inducida por topotecan (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: alopecia
Frecuentes: prurito

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuentes: anorexia (que puede ser grave)

Infecciones e infestaciones
Muy frecuentes: infección
Frecuentes: sepsis[2]
[2]Se han notificado muertes por sepsis en pacientes tratados con topotecan (ver sección 4.4)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: fiebre, astenia, fatiga
Frecuentes: malestar
Muy raras: extravasación[3]
[3]Muy raramente se notificó extravasación. Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea
Raras: reacción anafiláctica, angioedema, urticaria

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: hiperbilirrubinemia

La incidencia de las reacciones adversas listadas previamente puede 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: Se ha observado 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 ó 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).

Medicamento con autorización anulada

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 todas 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 todas los pacientes tratados (1 % de los ciclos) desarrollaron sepsis (ver sección 4.4).

Trombocitopenia: Grave (recuento de plaquetas inferior a 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, 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.

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

Se observó fatiga en aproximadamente el 25 % y astenia en aproximadamente el 16 % de los pacientes mientras estaban recibiendo topotecan. La incidencia de astenia y fatiga graves (grado 3 ó 4) fue del 3 y 3 %, respectivamente.

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

4.9 Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis de topotecan. Las complicaciones principales de la sobredosis se prevé que sean supresión de médula ósea y mucositis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código-ATC: L01XX17.

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

Medicamento con autorización anulada

topoisomerasa-I por topotecan es la inducción de fragmentos de hebras simples de ADN asociados a la proteína.

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 + MTS, y 90 días para MTS) 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 + 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 + 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 ≥ 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 recidivante 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 con ciclofosfamida, Adriamicina (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 de topotecan IV con relación a CAV fue de 1,04 (95 % IC 0,78-1,40).

Medicamento con autorización anulada

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/m^2 d. 1 q21 d.	**Cisplatino 50 mg/m^2 d. 1 + Topotecan 0,75 mg/m^2 dx3 q21**
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.)	0.7 (0.59-0.98)	
Valor de p en la prueba del orden logarítmico	0.033	
Pacientes sin quimiorradioterapia 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 sin quimiorradioterapia 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 = 93) que habían recaído durante los 180 días posteriores a la quimiorradioterapia 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

Medicamento con autorización anulada

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

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 esta 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.

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 de 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 menor del 10 % tanto para topotecan como para topotecan lactona. Se ha identificado en orina un metabolito de O-glucuronidación de topotecan y N-desmetil topotecan.

La recuperación total de sustancias relacionadas con el medicamento tras cinco dosis diarias de topotecan fue del 71 al 76 % de la dosis intravenosa 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 contribuyó una media de menos del 7 % (intervalo 4-9 %) del total de las sustancias relacionadas con el medicamento medido en orina y heces. El topotecan-O-glucurónido y el N-desmetil topotecan-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).

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

Medicamento con autorización anulada

pacientes con insuficiencia hepática sólo disminuyó en un 10 % en comparación con el grupo de pacientes control.

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.

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 mg/m^2 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 mg/m^2 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 FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (E507) (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial antes de la apertura
18 meses.

Solución diluida

Medicamento con autorización anulada

Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superarse 24 horas a 20°C - 25°C y condiciones de luz ambiental.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

Para las condiciones de conservación una vez abierto y diluido el medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de concentrado en vial de vidrio transparente de tipo 1, provisto de tapón de goma de butilo gris y precinto de aluminio con tapa de fácil apertura de polipropileno azul, y con un anillo amarillo.
Cada envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales
Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los medicamentos antineoplásicos:

- El personal debe estar entrenado en la dilución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipula este medicamento durante la dilución 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. Los desechos líquidos pueden eliminarse con agua abundante.
- El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse inmediatamente con agua abundante.

Instrucciones de dilución

Se debe prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

El concentrado de Topotecan Eagle es de color entre amarillo pálido y naranja y contiene 3 mg/ml de topotecan, que es una concentración más alta que la encontrada en otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa.

Se solicita al usuario que notifique cualquier error de medicación.

Se utilizarán como referencia las siguientes tablas posológicas:

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para la administración intravenosa en el cáncer de pulmón de célula pequeña

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '1,5 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,25 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,0 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para administración intravenosa en el cáncer de cérvix

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '0,75 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,60 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,45 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Para obtener una concentración final de topotecan de entre 25 y 50 µg/ml en la solución para perfusión administrada al paciente, se requiere la dilución posterior de Topotecan Eagle con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) solución inyectable o glucosa 50 mg/ml (5 % p/v) solución inyectable . La dilución se debe realizar en condiciones asépticas estrictas (ej. una cabina de flujo laminar).

Eliminación

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml es un producto de un solo uso. 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.

Medicamento con autorización anulada

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/744/001

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

22 de diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3 mg de topotecan (en forma de clorhidrato).

Cada vial multidosis de 5 ml contiene 15 mg de topotecan.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución de color amarillo pálido a naranja, pH ≤ 1,2.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Topotecan en monoterapia está indicado en el tratamiento de 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

Posología

Cuando se utilice 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 ≥ 1,5 x 10^9/l, un recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/l y un nivel de hemoglobina ≥ 9 g/dl (después de transfusión, si fuese necesario).

Carcinoma de pulmón de célula pequeña

Dosis inicial
La dosis recomendada de topotecan es de 1,5 mg/m^2 de superficie corporal/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).

Medicamento con autorización anulada

Dosis posteriores
Topotecan no debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1 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 los pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 0,5 x 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 0,25 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 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 en 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 mayor o igual a 1,5 x 10^9/l, el recuento de plaquetas mayor o igual a 100 x 10^9/l y el nivel de hemoglobina mayor o igual a 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 menor de 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.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal
Monoterapia (carcinoma de pulmón de célula pequeña)
No se dispone de datos suficientes para establecer una recomendación en el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. 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 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

Medicamento con autorización anulada

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.

Población pediátrica
La experiencia en niños es limitada, por lo que no se puede dar ninguna recomendación sobre el tratamiento de pacientes pediátricos con topotecan (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

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

La concentración de topotecan en el vial de 5 ml es mayor (3 mg/ml) que la de otros productos a base de topotecan. Es importante diluir Topotecan Eagle antes de su uso (ver sección 6.6).

Debe prestarse atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

Topotecan Eagle contiene una concentración más alta (3 mg/ml) que otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa (normalmente 1 mg/ml). Topotecan Eagle debe diluirse hasta una concentración final de 25 µg/ml a 50 µg/ml (ver las instrucciones de dilución en la sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Topotecan está contraindicado en pacientes que:
- tienen una historia de hipersensibilidad grave al principio activo o a cualquiera de sus excipientes
- estén en periodo de lactancia materna (ver sección 4.6)
- presenten 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

Topotecan Eagle debe diluirse correctamente antes de su uso. La concentración de topotecan en Topotecan Eagle es distinta de la de otros productos a base de topotecan (ver las instrucciones de dilución adicionales en la sección 6.6).

Debe prestarse atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

Topotecan Eagle contiene una concentración más alta (3 mg/ml) que otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa (normalmente 1 mg/ml). Topotecan Eagle debe diluirse hasta una concentración final de 25 µg/ml a 50 µg/ml (ver las instrucciones de dilución en la sección 6.6).

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis, y por tanto, debe controlarse 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).

Medicamento con autorización anulada

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 topotecan, p.ej. en el caso de 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 estado de actividad 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 ≥ 10 mg/dl) debido a cirrosis es insuficiente. No se recomienda utilizar topotecan en estos grupos de pacientes.

Un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) recibió topotecan intravenoso a dosis de 1,5 mg/m^2 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.

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, con medicación 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 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.

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.

Medicamento con autorización anulada

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres
Al igual que con todos los tratamientos de quimioterapia citotóxica, se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos efectivos cuando alguno de los miembros de la pareja esté siendo tratado con topotecan.

Mujeres en edad fértil
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.

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 de búsqueda de dosis con 523 pacientes con carcinoma de ovario recidivante y 631 pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, 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 acontecimientos adversos para 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 son 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 enumeran 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), incluyendo informes aislados; y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Medicamento con autorización anulada

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: neutropenia febril, neutropenia (ver Trastornos gastrointestinales), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes: pancitopenia
No conocidas: sangrado grave (asociado con trombocitopenia)

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**[1], mucositis
[1]Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como una complicación de la neutropenia inducida por topotecan (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: alopecia
Frecuentes: prurito

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuentes: anorexia (que puede ser grave)

Infecciones e infestaciones
Muy frecuentes: infección
Frecuentes: sepsis[2]
[2]Se han notificado muertes por sepsis en pacientes tratados con topotecan (ver sección 4.4)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: fiebre, astenia, fatiga
Frecuentes: malestar
Muy raras: extravasación[3]
[3]Muy raramente se notificó extravasación. Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea
Raras: reacción anafiláctica, angioedema, urticaria

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: hiperbilirrubinemia

La incidencia de las reacciones adversas listadas previamente puede 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: Se ha observado 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 ó 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).

Medicamento con autorización anulada

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 todas 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 todas los pacientes tratados (1 % de los ciclos) desarrollaron sepsis (ver sección 4.4).

Trombocitopenia: Grave (recuento de plaquetas inferior a 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, 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
En ensayos clínicos llevados a cabo en 445 pacientes con cáncer de ovario, 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.

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

Se observó fatiga en aproximadamente el 25 % y astenia en aproximadamente el 16 % de los pacientes mientras estaban recibiendo topotecan. La incidencia de astenia y fatiga graves (grado 3 ó 4) fue del 3 y 3 %, respectivamente.

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

4.9 Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis de topotecan. Las complicaciones principales de la sobredosis se prevé que sean supresión de médula ósea y mucositis.

Medicamento con autorización anulada

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código-ATC: L01XX17.

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.

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 + MTS, y 90 días para MTS) 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 + 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 + 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 ≥ 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 recidivante 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 con ciclofosfamida, Adriamicina (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 de topotecan IV con relación a CAV fue de 1,04 (95 % IC 0,78-1,40).

Medicamento con autorización anulada

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/m^2 d. 1 q21 d.	**Cisplatino 50 mg/m^2 d. 1 + Topotecan 0,75 mg/m^2 dx3 q21**
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.)	0.7 (0.59-0.98)	
Valor de p en la prueba del orden logarítmico	0.033	
Pacientes sin quimiorradioterapia 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 sin quimiorradioterapia 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 = 76) que habían recaído durante los 180 días posteriores a la quimiorradioterapia 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

Medicamento con autorización anulada

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

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 esta 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.

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 de 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 menor del 10 % tanto para topotecan como para topotecan lactona. Se ha identificado en orina un metabolito de O-glucuronidación de topotecan y N-desmetil topotecan.

La recuperación total de sustancias relacionadas con el medicamento tras cinco dosis diarias de topotecan fue del 71 al 76 % de la dosis intravenosa 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 contribuyó una media de menos del 7 % (intervalo 4-9 %) del total de las sustancias relacionadas con el medicamento medido en orina y heces. El topotecan-O-glucurónido y el N-desmetil topotecan-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).

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

Medicamento con autorización anulada

pacientes con insuficiencia hepática sólo disminuyó en un 10 % en comparación con el grupo de pacientes control.

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.

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 mg/m^2 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 mg/m^2 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 FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (E507) (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Viales antes de la apertura
3 años.

Vial tras la primera apertura
Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 14 días a 20°C - 25°C cuando el producto se conserva en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Medicamento con autorización anulada

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 14 días a 20°C - 25°C. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Solución diluida
Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superarse 24 horas a 20°C - 25°C y condiciones de luz ambiental.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

Para las condiciones de conservación una vez abierto y diluido el medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de concentrado en vial de vidrio transparente de tipo 1, provisto de tapón de goma de butilo gris y precinto de aluminio con tapa de fácil apertura de polipropileno amarillo, y con un anillo amarillo.
Cada envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales
Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los medicamentos antineoplásicos:
- El personal debe estar entrenado en la dilución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipula este medicamento durante la dilución 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. Los desechos líquidos pueden eliminarse con agua abundante.
- El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse inmediatamente con agua abundante.

Instrucciones de dilución

Debe prestarse atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

El concentrado de Topotecan Eagle es de color entre amarillo pálido y naranja y contiene 3 mg/ml de topotecan, que es una concentración más alta que la encontrada en otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa.

Se solicita al usuario que notifique cualquier error de medicación.

Se utilizarán como referencia las siguientes tablas posológicas:

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para la administración intravenosa en el cáncer de pulmón de célula no pequeña

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '1,5 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,25 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,0 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para administración intravenosa en el cáncer de cérvix

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '0,75 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,60 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,45 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Para obtener una concentración final de topotecan de entre 25 y 50 µg/ml en la solución para perfusión administrada al paciente, se requiere la dilución posterior de Topotecan Eagle con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) solución inyectable o glucosa 50 mg/ml (5 % p/v) solución inyectable . La dilución deberá realizarse en condiciones asépticas estrictas (ej. una cabina de flujo laminar).

Eliminación
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.

Medicamento con autorización anulada

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/744/002

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

22 de diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

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

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Reino Unido

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

Sistema de Farmacovigilancia
El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos
El TAC realizará las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

IPSs
El ciclo de IPS para el medicamento debe seguir un ciclo semestral, hasta que el CHMP acuerde algo distinto por.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Antes del lanzamiento del producto en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización acordará con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de una Comunicación de Información de Seguridad, que incluya la necesidad y el momento de cualquier Comunicación de Información de Seguridad de seguimiento, así como la lista de distribución de dicha información.

Medicamento con autorización anulada

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que, cuando se lance el producto, todos los profesionales sanitarios que se espera vayan a utilizar o prescribir Topotecan Eagle reciban una Comunicación de Información de Seguridad.

La Comunicación de Información de Seguridad debe contener lo siguiente:

- El riesgo de errores de medicación debido a que este medicamento presenta una mayor concentración que el producto de referencia y otros medicamentos que contienen topotecan, con consecuencias potencialmente mortales.
- Referencia al anillo del vial como recordatorio visual de esta diferencia, junto con la instrucción de no retirarlo en ningún momento.
- Los efectos previsibles de una sobredosis (ej. supresión de médula ósea).
- Fomento de la notificación de los errores reales de medicación que se produzcan y de cualquier acontecimiento de seguridad que pudiera derivarse de un error de medicación.
- Formulario para la notificación de los errores de medicación.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR Vial de 1 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión
topotecan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3 mg de topotecan (en forma de hidrocloruro).
Cada vial contiene 3 mg de topotecan (en forma de hidrocloruro) en 1 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido clorhídrico (E507)
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa. Se debe diluir antes de usar.

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
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Medicamento con autorización anulada

Ver el periodo de validez del producto diluido en el prospecto.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
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 la normativa local.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/744/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL 1 ml

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

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión
Topotecan
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se debe diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

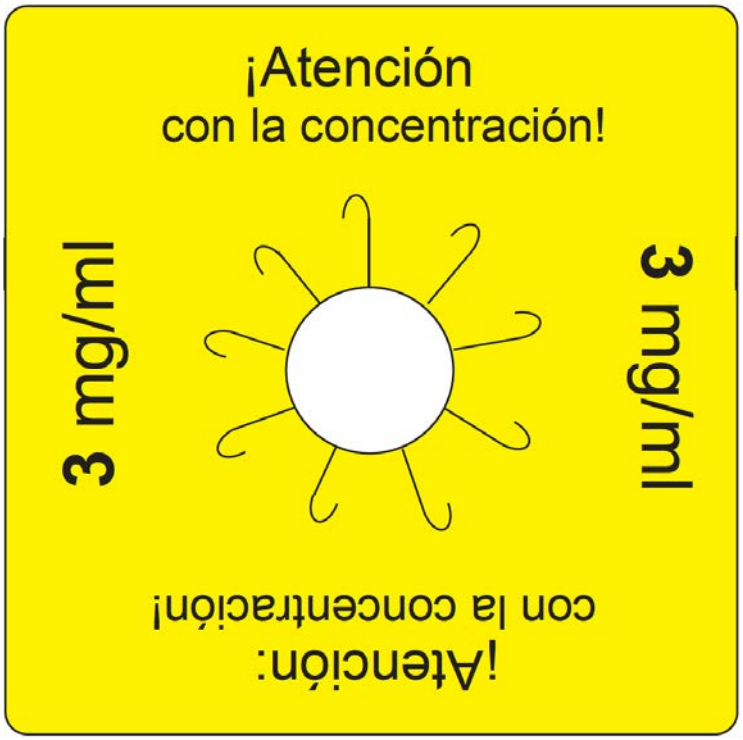
1 ml

6. OTROS

Citotóxico

Prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

Medicamento con autorización anulada



Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR Vial multidosis de 5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
topotecan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3 mg de topotecan (en forma de hidrocloruro).
Cada vial contiene 15 mg de topotecan (en forma de hidrocloruro) en 5 ml de concentrado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido clorhídrico (E507)
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
(3 mg/ml)
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa. Se debe diluir antes de usar.

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
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

Medicamento con autorización anulada

CAD

Vial multidosis: una vez abierto, conservar a 20°C-25°C durante un máximo de 14 días.
Abierto el día: DD/MM/AA

Ver el periodo de validez del producto diluido en el prospecto.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
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 la normativa local.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/744/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Medicamento con autorización anulada

VIAL 5 ml

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

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
Topotecan
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se debe diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Vial multidosis: una vez abierto, conservar a 20°C-25°C durante un máximo de 14 días.
Abierto el día: DD/MM/AA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

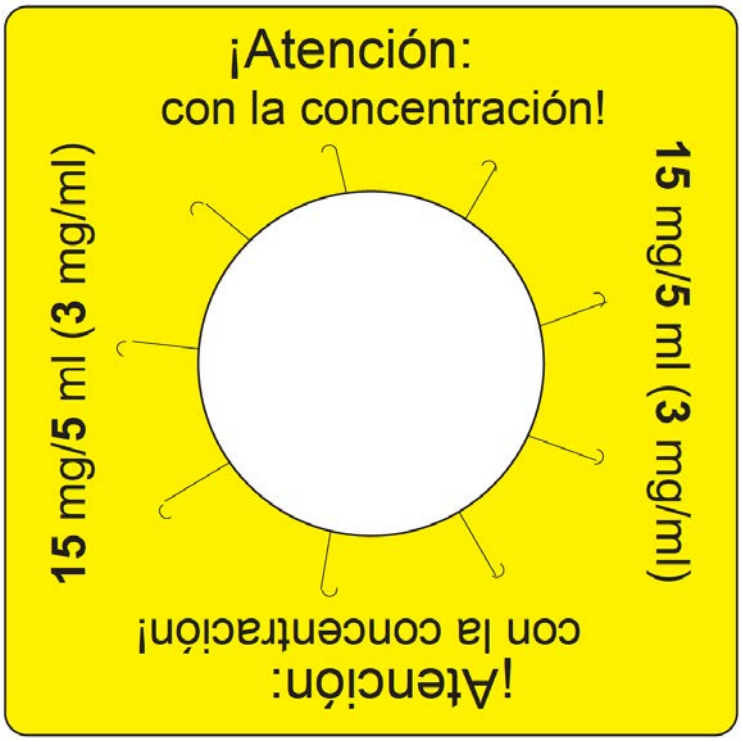
5 ml
3 mg/ml

6. OTROS

Citotóxico

Prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

Medicamento con autorización anulada



Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión
topotecan

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Topotecan Eagle y para qué se utiliza**
2. **Antes de que le administren Topotecan Eagle**
3. **Cómo usar Topotecan Eagle**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Topotecan Eagle**
6. **Información adicional**

1. QUÉ ES TOPOTECAN EAGLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El nombre de su medicamento es Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión (llamado Topotecan Eagle en este prospecto).

Topotecan Eagle ayuda a destruir las células tumorales. Es un tipo de quimioterapia.

Topotecan Eagle se utiliza para tratar:
- 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. En este caso, se utiliza con otro medicamento llamado cisplatino.

2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN TOPOTECAN EAGLE

No debe recibir Topotecan Eagle:
- si es alérgico (hipersensible) a topotecan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6.
- si está dando el pecho. Debe dejar de dar el pecho antes de comenzar el tratamiento con Topotecan Eagle.
- si su recuento de células sanguíneas es muy bajo. Su médico comprobará este aspecto.

No utilice Topotecan Eagle si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, hable con su médico o enfermera antes de utilizar este medicamento.

Tenga especial cuidado con Topotecan Eagle
Compruebe con su médico o enfermera antes de utilizar su medicamento:
- si tiene problemas renales. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecan Eagle. No se recomienda el uso de este medicamento si presenta problemas renales graves;
- si tiene problemas hepáticos. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecan Eagle. No se recomienda el uso de este medicamento si presenta problemas hepáticos graves;
- si tiene problemas pulmonares o si ha tenido problemas pulmonares en el pasado debido al uso de otros medicamentos o radioterapia. El motivo es que tiene más probabilidades de presentar problemas pulmonares graves (neumopatía intersticial) con el uso de Topotecan Eagle;

Medicamento con autorización anulada

- si tiene hematomas o sangrado poco comunes;
- si se encuentra muy enfermo.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores (o si no está seguro), hable con su médico o enfermera antes de usar Topotecan Eagle.

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o cualquier medicamento a base de plantas. El motivo es que Topotecan Eagle puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de Topotecan Eagle.

Embarazo y lactancia
- Topotecan Eagle no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Si está embarazada o cree que podría estarlo, informe inmediatamente a su médico.
- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar anticonceptivos para evitar el embarazo durante el tratamiento.
- Los varones que reciban Topotecan Eagle y deseen ser padres deben pedir consejo a su médico sobre planificación familiar.
- Evite la lactancia mientras utiliza Topotecan Eagle.

Conducción y uso de máquinas
Topotecan Eagle puede causarle cansancio o debilidad. Si así fuera, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. CÓMO USAR TOPOTECAN EAGLE

Cantidad que recibirá
Su dosis de Topotecan Eagle dependerá de:
- el tipo de enfermedad que va a tratarse
- el tamaño de su cuerpo (que se medirá en 'metros cuadrados' o 'm^2')
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes y durante el tratamiento
- la respuesta de su cuerpo al medicamento.

Cáncer de pulmón de célula pequeña
- La dosis habitual es de 1,5 mg del medicamento por cada metro cuadrado de superficie corporal.
- Se administra una vez al día durante 5 días.
- Este ciclo de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

Cáncer de cérvix
- La dosis habitual es de 0,75 mg del medicamento por cada metro cuadrado de superficie corporal.
- Se administra una vez al día durante 3 días.
- Este ciclo de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

Para el cáncer de cérvix, Topotecan Eagle se utilizará con otro medicamento llamado cisplatino. Si desea más información acerca del cisplatino, lea el prospecto de este medicamento.

La experiencia con el uso de Topotecan Eagle en los niños es limitada, por lo que no se recomienda este tratamiento.

Si tiene alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o enfermera.

Medicamento con autorización anulada

Cómo se prepara Topotecan Eagle
Topotecan Eagle se presenta en un concentrado para solución para perfusión. La concentración de topotecan es mayor (3 mg/ml) que la de otros productos que contienen topotecan. El concentrado se tiene que diluir antes de su administración.

Cómo se administra Topotecan Eagle
Topotecan Eagle es administrado normalmente por un médico o una enfermera:
- en un goteo (perfusión) durante unos 30 minutos
- habitualmente en el brazo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Las probabilidades de que se produzcan estos efectos adversos son las siguientes:
- muy frecuentes: afectan a más de uno de cada 10 usuarios
- frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 100 usuarios
- poco frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 usuarios
- raros afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 usuarios
- muy raros afectan a menos de uno de cada 10.000 usuarios
- frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Efectos adversos graves
Informe de inmediato a su médico si advierte alguno de los efectos adversos siguientes. Es posible que necesite tratamiento médico urgente:

- **Infecciones** (muy frecuentes) – porque Topotecan Eagle puede reducir su capacidad para combatir las infecciones. Los signos son:
- fiebre
- deterioro repentino de su estado general
- dolor de garganta o sensación de escozor al orinar
- dolor de estómago fuerte, fiebre y posiblemente diarrea (raramente con sangre) - pueden ser signos de inflamación intestinal (colitis neutropénica).

- **Inflamación pulmonar** (rara), cuyos signos son:
- dificultad para respirar
- tos
- fiebre.

Tiene más probabilidades de presentar problemas pulmonares graves (neumopatía intersticial) si ya padece problemas pulmonares o los ha tenido en el pasado debido al uso de otros medicamentos o de radioterapia.

Otros efectos adversos son:
Muy frecuentes
- sensación general de debilidad y cansancio. Pueden ser signos de un descenso del número de glóbulos rojos (anemia). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- hematomas o sangrado poco comunes, en ocasiones intensos. Están causados por un descenso del número de células que ayudan a la coagulación de la sangre (plaquetas).
- recuento de glóbulos blancos anormalmente bajo (neutropenia), que puede acompañarse de fiebre y signos de infección (neutropenia febril)
- pérdida de peso y de apetito, sensación de cansancio o debilidad
- náuseas, diarrea, dolor es estómago, estreñimiento
- inflamación y úlceras en la boca, la garganta, la lengua o las encías (mucositis)
- elevación de la temperatura corporal (fiebre)

Medicamento con autorización anulada

- infecciones
- caída del cabello.

Frecuentes
- reacciones alérgicas leves (incluyendo erupción cutánea)
- color amarillo de la piel (ictericia) causado por problemas hepáticos
- picor (prurito)
- infección grave (sepsis)
- sensación de malestar.

Raros
- reacciones alérgicas (anafilácticas) graves, que causan hinchazón de los labios, la cara o el cuello que provoca dificultad para respirar, erupción cutánea o habones, shock anafiláctico (una intensa reducción de la presión arterial, palidez, agitación, pulso débil, disminución de la conciencia)
- hinchazón repentina de la piel y las mucosas (ej. garganta o lengua) causada por retención de líquidos (angioedema)
- erupción cutánea con picor (o habones).

Muy raros
- Dolor e inflamación leves en el lugar de la inyección debidos a la administración accidental del medicamento en el tejido adyacente (extravasación), por ejemplo, debido a una filtración.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

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 Topotecan Eagle.

5. CONSERVACIÓN DE TOPOTECAN EAGLE

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

No utilice Topotecan Eagle después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

Solución diluida
Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superarse 24 horas a 20°C - 25°C y condiciones de luz ambiental.

No utilice Topotecan Eagle si observa partículas visibles o si la solución está turbia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su médico eliminará los medicamentos que ya no sean necesarios. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Topotecan Eagle
- El principio activo es topotecan.

Medicamento con autorización anulada

- Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3 mg de topotecan (en forma de hidrocloruro). Cada vial unidosis de 1 ml contiene 3 mg de topotecan.
- Los demás componentes son: acido clorhídrico (E507) (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
- Topotecan Eagle es un líquido entre amarillo pálido y naranja contenido en un vial de vidrio transparente, provisto de tapón de goma de butilo, precinto de aluminio y tapa de fácil apertura azul, y con un anillo amarillo.
- Topotecan Eagle se presenta en cajas que contienen 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización
Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido

Responsable de la fabricación
MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Reino Unido

Este prospecto ha sido aprobado en

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

Medicamento con autorización anulada

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones sobre cómo diluir, conservar y eliminar Topotecan Eagle

Precauciones generales
La concentración de topotecan en Topotecan Eagle es distinta de la de otros productos a base de topotecan, por lo que hay que tener precaución para asegurarse de que se obtiene una dilución adecuada para conseguir la dosis deseada, lo que se debe comprobar antes de la administración al paciente.

Se deben adoptar los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los medicamentos antineoplásicos:
- El personal debe estar entrenado en la dilución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipule este medicamento durante la dilución 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.
- Los desechos líquidos se pueden eliminar con agua abundante.
- El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar inmediatamente con agua abundante.

Instrucciones de dilución

Se debe prestar atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

El concentrado de Topotecan Eagle es de color entre amarillo pálido y naranja y contiene 3 mg/ml de topotecan, que es una concentración más alta que la encontrada en otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa.

Se solicita al usuario que notifique cualquier error de medicación.

Se utilizarán como referencia las siguientes tablas posológicas:

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para la administración intravenosa en el cáncer de pulmón de célula pequeña

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '1,5 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,25 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,0 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para administración intravenosa en el cáncer de cérvix

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '0,75 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,60 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,45 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Para obtener una concentración final de topotecan de entre 25 y 50 µg/ml en la solución para perfusión administrada al paciente, se requiere la dilución posterior de Topotecan Eagle con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) solución inyectable o glucosa 50 mg/ml (5 % p/v) solución inyectable . La dilución se debe realizar en condiciones asépticas estrictas (ej. una cabina de flujo laminar).

Conservación de la solución diluida
Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superarse 24 horas a 20°C - 25°C y condiciones de luz ambiental.

Eliminación
Topotecan Eagle 3 mg/1 ml es un producto de un solo uso. 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.

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión
topotecan

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Topotecan Eagle y para qué se utiliza**
2. **Antes de que le administren Topotecan Eagle**
3. **Cómo usar Topotecan Eagle**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Topotecan Eagle**
6. **Información adicional**

1. QUÉ ES TOPOTECAN EAGLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El nombre de su medicamento es Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión (llamado Topotecan Eagle en este prospecto).

Topotecan Eagle ayuda a destruir las células tumorales. Es un tipo de quimioterapia.

Topotecan Eagle se utiliza para tratar:
- 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. En este caso, se utiliza con otro medicamento llamado cisplatino.

2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN TOPOTECAN EAGLE

No debe recibir Topotecan Eagle:
- si es alérgico (hipersensible) a topotecan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6.
- si está dando el pecho. Tendrá que dejar de dar el pecho antes de comenzar el tratamiento con Topotecan Eagle.
- si su recuento de células sanguíneas es muy bajo. Su médico comprobará este aspecto.

No utilice Topotecan Eagle si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, hable con su médico o enfermera antes de utilizar este medicamento.

Tenga especial cuidado con Topotecan Eagle
Compruebe con su médico o enfermera antes de utilizar su medicamento:
- si tiene problemas renales. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecan Eagle. No se recomienda el uso de este medicamento si presenta problemas renales graves;
- si tiene problemas hepáticos. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecan Eagle. No se recomienda el uso de este medicamento si presenta problemas hepáticos graves;
- si tiene problemas pulmonares o si ha tenido problemas pulmonares en el pasado debido al uso de otros medicamentos o radioterapia. El motivo es que tiene más probabilidades de presentar problemas pulmonares graves (neumopatía intersticial) con el uso de Topotecan Eagle;

Medicamento con autorización anulada

- si tiene hematomas o sangrado poco comunes;
- si se encuentra muy enfermo.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores (o si no está seguro), hable con su médico o enfermera antes de usar Topotecan Eagle.

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o cualquier producto a base de hierbas. El motivo es que Topotecan Eagle puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de Topotecan Eagle.

Embarazo y lactancia
- Topotecan Eagle no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Si está embarazada o cree que podría estarlo, informe inmediatamente a su médico.
- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar anticonceptivos para evitar el embarazo durante el tratamiento.
- Los varones que reciban Topotecan Eagle y deseen ser padres deben pedir consejo a su médico sobre planificación familiar.
- Evite la lactancia mientras utiliza Topotecan Eagle.

Conducción y uso de máquinas
Topotecan Eagle puede causarle cansancio o debilidad. Si así fuera, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. CÓMO USAR TOPOTECAN EAGLE

Cantidad que recibirá
Su dosis de Topotecan Eagle dependerá de:
- el tipo de enfermedad que va a tratarse
- el tamaño de su cuerpo (que se medirá en 'metros cuadrados' o 'm^2')
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes y durante el tratamiento
- la respuesta de su cuerpo al medicamento.

Cáncer de pulmón de célula pequeña
- La dosis habitual es de 1,5 mg del medicamento por cada metro cuadrado de superficie corporal.
- Se administra una vez al día durante 5 días.
- Este ciclo de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

Cáncer de cérvix
- La dosis habitual es de 0,75 mg del medicamento por cada metro cuadrado de superficie corporal.
- Se administra una vez al día durante 3 días.
- Este ciclo de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

Para el cáncer de cérvix, Topotecan Eagle se utilizará con otro medicamento llamado cisplatino. Si desea más información acerca del cisplatino, lea el prospecto de este medicamento.

La experiencia con el uso de Topotecan Eagle en los niños es limitada, por lo que no se recomienda este tratamiento.

Si tiene alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o enfermera.

Medicamento con autorización anulada

Cómo se prepara Topotecan Eagle
Topotecan Eagle se presenta en un concentrado para solución para perfusión. La concentración de topotecan es mayor (3 mg/ml) que la de otros productos a base de topotecan. El concentrado tiene que diluirse antes de su administración.

Cómo se administra Topotecan Eagle
Topotecan Eagle es administrado normalmente por un médico o una enfermera:
- en un goteo (perfusión) durante unos 30 minutos
- habitualmente en el brazo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Las probabilidades de que se produzcan estos efectos adversos son las siguientes:
- muy frecuentes: afectan a más de uno de cada 10 usuarios
- frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 100 usuarios
- poco frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 usuarios
- raros afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 usuarios
- muy raros afectan a menos de uno de cada 10.000 usuarios
- frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Efectos adversos graves
Informe de inmediato a su médico si advierte alguno de los efectos adversos siguientes. Es posible que necesite tratamiento médico urgente:

- **Infecciones** (muy frecuentes) – porque Topotecan Eagle puede reducir su capacidad para combatir las infecciones. Los signos son:
  - fiebre
  - deterioro repentino de su estado general
  - dolor de garganta o sensación de escozor al orinar
  - dolor de estómago fuerte, fiebre y posiblemente diarrea (raramente con sangre) - pueden ser signos de inflamación intestinal (colitis neutropénica).
- **Inflamación pulmonar** (rara), cuyos signos son:
  - dificultad para respirar
  - tos
  - fiebre.

Tiene más probabilidades de presentar problemas pulmonares graves (neumopatía intersticial) si ya padece problemas pulmonares o los ha tenido en el pasado debido al uso de otros medicamentos o de radioterapia.

Otros efectos adversos son:
Muy frecuentes
- sensación general de debilidad y cansancio. Pueden ser signos de un descenso del número de glóbulos rojos (anemia). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- hematomas o sangrado poco comunes, en ocasiones intensos. Están causados por un descenso del número de células que ayudan a la coagulación de la sangre (plaquetas).
- recuento de glóbulos blancos anormalmente bajo (neutropenia), que puede acompañarse de fiebre y signos de infección (neutropenia febril)
- pérdida de peso y de apetito, sensación de cansancio o debilidad
- náuseas, diarrea, dolor es estómago, estreñimiento
- inflamación y úlceras en la boca, la garganta, la lengua o las encías (mucositis)
- elevación de la temperatura corporal (fiebre)

Medicamento con autorización anulada

- infecciones
- caída del cabello.

Frecuentes
- reacciones alérgicas leves (incluyendo erupción cutánea)
- color amarillo de la piel (ictericia) causado por problemas hepáticos
- picor (prurito)
- infección grave (sepsis)
- sensación de malestar.

Raros
- reacciones alérgicas (anafilácticas) graves, que causan hinchazón de los labios, la cara o el cuello que provoca dificultad para respirar, erupción cutánea o habones, shock anafiláctico (una intensa reducción de la presión arterial, palidez, agitación, pulso débil, disminución de la conciencia)
- hinchazón repentina de la piel y las mucosas (ej. garganta o lengua) causada por retención de líquidos (angioedema)
- erupción cutánea con picor (o habones).

Muy raros
- Dolor e inflamación leves en el lugar de la inyección debidos a la administración accidental del medicamento en el tejido adyacente (extravasación), por ejemplo, debido a una filtración.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

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 Topotecan Eagle.

5. CONSERVACIÓN DE TOPOTECAN EAGLE

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

No utilice Topotecan Eagle después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

Viales tras la primera apertura
Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 14 días a 20°C - 25°C cuando el producto se conserva en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 14 días a 20°C - 25°C. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Solución diluida
Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superarse 24 horas a 20°C - 25°C y condiciones de luz ambiental.

No utilice Topotecan Eagle si observa partículas visibles o si la solución está turbia.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su médico eliminará los medicamentos que ya no sean necesarios. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Medicamento con autorización anulada

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Topotecan Eagle
- El principio activo es topotecan.
- Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3 mg de topotecan (en forma de clorhidrato). Cada vial multidosis de 5 ml contiene 15 mg de topotecan.
- Los demás componentes son: acido clorhídrico (E507) (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
- Topotecan Eagle es un líquido entre amarillo pálido y naranja contenido en un vial de vidrio transparente, provisto de tapón de goma de butilo, precinto de aluminio y tapa de fácil apertura amarilla, y con un anillo amarillo.
- Topotecan Eagle se presenta en cajas que contienen 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización
Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido

Responsable de la fabricación
MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Reino Unido

Este prospecto ha sido aprobado en

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

Medicamento con autorización anulada

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones sobre cómo diluir, conservar y eliminar Topotecan Eagle

Precauciones generales
La concentración de topotecan en Topotecan Eagle es distinta de la de otros productos a base de topotecan, por lo que hay que tener precaución para asegurarse de que se obtiene una dilución adecuada para conseguir la dosis deseada, lo que deberá comprobarse antes de la administración al paciente.

Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los medicamentos antineoplásicos:
- El personal debe estar entrenado en la dilución del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- El personal sanitario que manipule este medicamento durante la dilución 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.
- Los desechos líquidos pueden eliminarse con agua abundante.
- El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse inmediatamente con agua abundante.

Instrucciones de dilución

Debe prestarse atención a la concentración para evitar una sobredosis peligrosa para la vida.

El concentrado de Topotecan Eagle es de color entre amarillo pálido y naranja y contiene 3 mg/ml de topotecan, que es una concentración más alta que la encontrada en otros productos a base de topotecan para perfusión intravenosa.

Se solicita al usuario que notifique cualquier error de medicación.

Se utilizarán como referencia las siguientes tablas posológicas:

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para la administración intravenosa en el cáncer de pulmón de célula no pequeña

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '1,5 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,25 mg/m^2'		Para la dosis reducida '1,0 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Medicamento con autorización anulada

Instrucciones de preparación para administración intravenosa en el cáncer de cérvix

Superficie corporal (m^2)	Para la dosis recomendada '0,75 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,60 mg/m^2'		Para la dosis reducida '0,45 mg/m^2'	
	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)	Volumen de solución necesario (ml)	Dosis total (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Para obtener una concentración final de topotecan de entre 25 y 50 µg/ml en la solución para perfusión administrada al paciente, se requiere la dilución posterior de Topotecan Eagle con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) solución inyectable o glucosa 50 mg/ml (5 % p/v) solución inyectable . La dilución deberá realizarse en condiciones asépticas estrictas (ej. una cabina de flujo laminar).

Conservación de la solución diluida
Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superarse 24 horas a 20°C - -25□ y condiciones de luz ambiental.

Viales tras la primera apertura
Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 14 días a 20°C - 25°C cuando el producto se conserva en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 14 días a 20°C - 25°C. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Eliminación
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.

Medicamento con autorización anulada