

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecán Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto).

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución de color amarillo a amarillo-verdosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Topotecán en monoterapia está indicado en el tratamiento de:

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

Carcinoma de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña

Dosis inicial

La dosis recomendada de topotecán es de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de superficie corporal al día administrados en perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, durante cinco días consecutivos, con un intervalo de tres

semanas entre el comienzo de cada ciclo. Si se tolera bien, el tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad (ver sección 4.8 y 5.1).

Dosis posteriores

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

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

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

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

Carcinoma de cérvix

Dosis inicial

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

Dosis posteriores

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

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

Si se elige la reducción de dosis para las pacientes que experimenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) 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 $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, en los siguientes ciclos (que podría reducirse posteriormente hasta $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ si fuese necesario).

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Monoterapia (carcinoma de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña):

No se dispone de suficiente experiencia con el uso de topotecán en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 20 \text{ ml/min}$). No está recomendado el uso de topotecán en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Los escasos datos indican que debe reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. La dosis recomendada de topotecán en monoterapia en pacientes con carcinoma de ovario o carcinoma de pulmón de célula pequeña y un aclaramiento de creatinina comprendido entre 20 y 39 ml/min, es de 0,75 mg/m²/día durante cinco días consecutivos.

Tratamiento en combinación (carcinoma de cérvix):

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Se administró topotecán por vía intravenosa a un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10mg/dl) a una dosis de 1,5mg/m²/día durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecán. Sin embargo, no se dispone de suficientes datos para hacer una recomendación de dosis para este grupo de pacientes (ver sección4.4).

No se dispone de suficiente experiencia con el uso de topotecán en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica $\geq 10\text{mg/dl}$) debida a cirrosis. No se recomienda el uso de topotecán en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Topotecán 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 topotecán (ver sección 4.8).

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

Topotecán se ha asociado con notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), algunos de 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 topotecán si se confirma un nuevo diagnóstico de EPI.

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

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

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

A un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) se les administró 1,5 mg/m²/día de topotecán intravenoso durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecán. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes para establecer recomendaciones posológicas en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

Información sobre excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Cuando se administró topotecán (0,75 mg/m²/día durante cinco días consecutivos) y cisplatino (60 mg/m²/día en el día 1) a 13 pacientes con cáncer de ovario, se detectó un ligero aumento en el AUC (12%, $n = 9$) y C_{\max} (23%, $n = 11$) en el día 5. Se considera improbable que este aumento tenga relevancia clínica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

En estudios preclínicos se ha observado que topotecán causa malformaciones y mortalidad embrio-fetal (ver sección 5.3). Topotecán 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 topotecán.

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con topotecán y los 6 meses posteriores a la finalización del mismo.

Se recomienda que los hombres utilicen métodos anticonceptivos eficaces y no engendren hijos durante el tratamiento con topotecán y los 3 meses posteriores a la finalización del mismo.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas si persisten la fatiga y la astenia.

4.8 Reacciones adversas

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

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

Cuando se administró topotecán en combinación con cisplatino se observaron acontecimientos adversos adicionales; sin embargo, estos acontecimientos se observaron con cisplatino en monoterapia y no fueron atribuibles a topotecán. 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 topotecán en monoterapia.

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

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

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección
Frecuentes	Sepsis ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia (ver “Trastornos gastrointestinales”), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	Pancitopenia
Frecuencia no conocida	Sangrado grave (asociado con trombocitopenia)
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción
Raras	Reacción anafiláctica, angioedema, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia (que puede ser grave)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	Enfermedad pulmonar intersticial (algunos casos han sido mortales)
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea (todos pueden ser graves), estreñimiento, dolor abdominal ² , mucositis
Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hiperbilirubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia
Frecuentes	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia, astenia, fatiga
Frecuentes	Malestar
Muy raras	Extravasación ³
Frecuencia no conocida	Inflamación de las mucosas
¹ Se han notificado muertes por sepsis en pacientes tratados con topotecán (ver sección 4.4)	
² Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como una complicación de la neutropenia inducida por topotecán (ver sección 4.4).	
³ Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.	

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

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

Hematológicos

Neutropenia

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

Trombocitopenia

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

Anemia

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

No hematológicas

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

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

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de ovario recidivante

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

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

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

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

CPCP recidivante

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

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

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

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

	Estudio 065		Estudio 396	
	Topotecán oral	Topotecán intravenoso	Topotecán oral	Topotecán intravenoso
	(N =52)	(N =54)	(N =153)	(N =151)
Mediana de supervivencia (semanas) (95% IC)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95% IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tasa de respuesta (%) (95% IC)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (95% IC)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas) (95% IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95% IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = número total de pacientes tratados

IC = intervalo de confianza.

En otro ensayo de Fase III aleatorizado que comparó topotecán intravenoso (IV) con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV) en pacientes con CPCP sensible recidivante, la tasa de respuesta global fue del 24,3% para topotecán, 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 supervivencia en los dos grupos fueron de 25,0 y 24,7 semanas respectivamente. El hazard ratio de supervivencia con topotecán IV con relación a CAV fue de 1,04 (95% IC: 0,78-1,40).

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

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

Carcinoma de cérvix

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

Tabla 2. Resultados del estudio GOG-0179

Población por intención de tratamiento ITT		
	Cisplatino 50 mg/m ² el día 1, cada 21 días.	Cisplatino 50 mg/m ² el día 1 + Topotecán 0,75 mg/m ² en los días 1-3, cada 21 días
Supervivencia (meses)	(n =146)	(n =147)
Mediana (95% IC)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95% IC)	0,76 (0,59-0,98)	
Valor de p en la prueba del orden logarítmico	0,033	
Pacientes sin quimioradioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	Topotecán/Cisplatino
Supervivencia (meses)	(n =46)	(n =44)
Mediana (95% IC)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95% IC)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientes con quimioradioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	Topotecán/Cisplatino
Supervivencia (meses)	(n =72)	(n =69)
Mediana (95% IC)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10;9)
Hazard ratio (95% IC)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Población pediátrica

Topotecán 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 topotecán a una dosis inicial de 2,0 mg/m² 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 rhabdomyosarcoma. La actividad

antitumoral se demostró principalmente en pacientes con neuroblastoma. Las toxicidades de topotecán en pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes y refractarios fueron similares a las observadas anteriormente en pacientes adultos. En este estudio, cuarenta y seis pacientes (43%) recibieron G-CSF en 192 ciclos (42,1%); sesenta y cinco (60%) recibieron transfusiones de concentrados de eritrocitos y cincuenta (46%) recibieron transfusiones de plaquetas, en 139 y 159 ciclos (30,5% y 34,9%), respectivamente. En un estudio farmacocinético en pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios, de acuerdo con mielosupresión como toxicidad limitante de dosis, la dosis máxima tolerada (MTD) se estableció en 2,0 mg/m²/día con G-CSF y 1,4 mg/m²/día sin G-CSF (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Después de la administración intravenosa a dosis de 0,5 a 1,5 mg/m² como perfusión diaria de 30 minutos durante cinco días, topotecán presentó un aclaramiento plasmático elevado de 62 l/h (DE 22), que corresponde a aproximadamente 2/3 del flujo de sangre hepática. Topotecán 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 topotecán o es muy baja y no hay evidencia de que se produzca un cambio en las propiedades farmacocinéticas tras la administración de dosis múltiples. Los estudios preclínicos indican que la unión de topotecán a las proteínas plasmáticas es muy baja (35%) y que la distribución entre las células sanguíneas y el plasma es bastante homogénea.

Biotransformación

La eliminación de topotecán 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 topotecán.

El metabolismo representa <10% en la eliminación del topotecán. Se ha detectado en orina, plasma y heces un N-desmetil metabolito, que en un ensayo de cultivo celular había mostrado tener similar o menor actividad que la sustancia original. La media de la relación de las AUC metabolito: sustancia original fue <10%, tanto para topotecán como para topotecán lactona. Se ha identificado en orina un metabolito de la O-glucuronidación de topotecán y N-desmetil topotecán.

Eliminación

La recuperación total de sustancias relacionadas con topotecán tras cinco dosis diarias de topotecán fue del 71 al 76% de la dosis IV administrada. Aproximadamente el 51% se excretó como topotecán total y el 3% se excretó en orina como N-desmetil topotecán. La eliminación en heces de topotecán total representó el 18% mientras la eliminación en heces de N-desmetil topotecán fue del 1,7%. En conjunto, el N-desmetil metabolito representó menos del 7% de media (intervalo 4-9%) del total de las sustancias relacionadas con topotecán medido en orina y en heces. El topotecán-O-glucurónido y el N-desmetiltopotecán-O-glucurónido en orina representaron menos del 2,0%.

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

Cuando se administró en combinación con cisplatino (cisplatino día 1, topotecán días 1 a 5), el aclaramiento de topotecán se redujo en el día 5 en comparación con el día 1 (19,1 l/h/m² comparado con 21,3 l/h/m² (n = 9) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 41-60ml/min.) disminuyó aproximadamente al 67% en comparación con los 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 topotecán se redujo al 34% del valor registrado en los pacientes control. El promedio de la vida media aumentó de 1,9 a 4,9 horas.

Edad/peso

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

Población pediátrica

La farmacocinética de topotecán administrado como una perfusión de 30 minutos durante cinco días se evaluó en dos estudios. Un estudio incluyó un rango de dosis desde 1,4 hasta 2,4 mg/m² en niños (edad de 2 hasta 12 años, n = 18), adolescentes (edad de 12 hasta 16 años, n = 9) y adultos jóvenes (edad de 16 hasta 21 años, n = 9) con tumores sólidos refractarios. El segundo estudio incluyó un rango de dosis de 2,0 a 5,2 mg/m² en niños (n = 8), adolescentes (n = 3) y adultos jóvenes (n = 3) con leucemia. En estos estudios no se observaron diferencias claras en la farmacocinética de topotecán entre niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores sólidos o leucemia, pero los datos son demasiado limitados para extraer conclusiones definitivas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como resultado de su mecanismo de acción, topotecán 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*. Topotecán presentó también mortalidad embrionofetal cuando se administró a ratas y a conejos.

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

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de topotecán.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido tartárico (E334)

Ácido clorhídrico (E507) (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

Viales no abiertos

3 años.

Tras la primera apertura del vial

Se ha demostrado la estabilidad física y química del concentrado, durante 24 horas a 25°C en condiciones normales de luz, y entre 2°C y 8°C, protegido de la luz. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Topotecán Hospira 4 mg/4 ml se presenta en viales de vidrio incoloro tipo I, sellados con un tapón de goma de clorobutilo, precinto de aluminio y tapa de plástico flip-off.

Cada vial contiene 4 ml de concentrado.

Topotecán Hospira está disponible en envases de 1 vial y de 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Topotecán Hospira es un concentrado estéril que contiene 4 mg de topotecán en una solución de 4 ml (1 mg/ml).

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para observar si existen partículas o decoloración en la solución. Topotecán Hospira es una solución de color amarillo/amarillo-verdoso. Si se observan partículas, el producto no debe ser administrado.

Tras la dilución con una solución de cloruro de sodio para inyección 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión, se obtiene una concentración final de entre 25 y 50 microgramos/ml antes de la administración al paciente.

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

- El personal sanitario debe ser entrenado para la preparación y administración del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular preparaciones citotóxicas durante el embarazo.
- El personal sanitario debe utilizar guantes desechables, gafas, bata y máscara protectores.

- Todos los artículos utilizados para la administración o limpieza, incluyendo los guantes, deben introducirse en bolsas desechables de residuos biológicos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura. Los residuos líquidos pueden eliminarse con grandes cantidades de agua
- El contacto accidental con la piel o los ojos, debe tratarse inmediatamente con abundante cantidad de agua. Si la irritación persiste, consulte con un médico.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con el procedimiento normalizado del hospital para medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/633/001- Envase de 1 vial
EU/1/10/633/002- Envase de 5 viales

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

Fecha de la primera autorización: 10/junio/2010
Fecha de la última renovación: 28/mayo/2015

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecán Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión
topotecán

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml de concentrado contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto).

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: ácido tartárico (E334), agua para preparaciones inyectables, y ácido clorhídrico (E507) e hidróxido de sodio (para ajustes de pH)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

4 mg/4 ml

1 vial

5 viales

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Diluir antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Para uso inmediato después de su apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

CITOTÓXICO. Siga las recomendaciones de manipulación y eliminación para medicamentos citotóxicos (ver prospecto).

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALE
--

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del Vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Topotecán Hospira 4 mg/4 ml concentrado estéril
topotecán
Vía Intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

4 mg/4ml

6. OTROS

Pfizer Europe MA EEIG

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Topotecán Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión topotecán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Topotecán Hospira y para qué se utiliza

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

Topotecán Hospira se utiliza para tratar:

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

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

2. Qué necesita saber antes de que le administren Topotecán Hospira

No debe recibir Topotecán Hospira

- si es alérgico a topotecán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho.
- si su recuento de células sanguíneas es muy bajo. Su médico le dirá si éste es su caso, basándose en los resultados de su último análisis de sangre.

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

Advertencias y precauciones

Antes de que le administren este medicamento, su médico necesita saber:

- si usted tiene problemas hepáticos o renales. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecán Hospira
- si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Ver la sección “Embarazo y lactancia” a continuación.
- si piensa ser padre. Ver la sección “Embarazo y lactancia” a continuación.

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

Otros medicamentos y Topotecán Hospira

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

Topotecán puede ocasionar cansancio. Si se siente fatigado o débil no conduzca y no maneje máquinas.

Topotecán Hospira contiene sodio

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

3. Cómo usar Topotecán Hospira

La dosis de topotecán que usted reciba será calculada por su médico a partir de:

- el tamaño de su cuerpo (superficie corporal medida en metros cuadrados)
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes del tratamiento
- el tipo de enfermedad que va a tratarse.

La dosis habitual es

- **Cáncer de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña:** 1,5 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. Recibirá tratamiento una vez al día durante 5 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.
- **Cáncer de cérvix:** 0,75 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. Recibirá tratamiento una vez al día durante 3 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

Cuando se está tratando el cáncer de cérvix, Topotecán Hospira se combina con otro medicamento llamado cisplatino. Su médico le indicará cuál es la dosis apropiada de cisplatino. Este tratamiento puede variar dependiendo de los resultados obtenidos en sus análisis de sangre periódicos.

Cómo se administra topotecán

Un médico o enfermera le administrará topotecán como una perfusión en su brazo que dura unos 30 minutos.

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves: informe a su médico

Estos efectos adversos **muy frecuentes** pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Topotecán Hospira

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

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

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

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

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden **afectar a más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Topotecán Hospira

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

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas** tratadas con Topotecán Hospira

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

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas** tratadas con Topotecán Hospira

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

Efectos adversos de frecuencia no conocida

La frecuencia de algunos efectos adversos es no conocida (efectos a partir de notificaciones espontáneas y la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

- Dolor de estómago grave, náuseas, vómitos con sangre, heces negras o con sangre (posibles síntomas de perforación gastrointestinal).
- Llagas en la boca, dificultad para tragar, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, heces con sangre (posibles signos y síntomas de inflamación de la parte interna de la boca, estómago y/o intestino [inflamación de mucosa]).

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Topotecán Hospira

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

No utilice Topotecán Hospira después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de CAD.

Conservar en nevera (2°C -8°C). No congelar.

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

Este medicamento es para un solo uso. Tras la apertura del vial, el producto debe emplearse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, Topotecán Hospira puede ser usado hasta 24 horas después cuando se almacena en la nevera (protegido de la luz) o a temperatura ambiente (en condiciones normales de luz de día).

No utilice este medicamento si observa partículas visibles en él.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Topotecán Hospira

El principio activo de Topotecán Hospira es topotecán (como hidrocloreto). 1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto). Cada vial de 4 ml de concentrado contiene 4 mg de topotecán (como hidrocloreto).

Los demás componentes son: ácido tartárico (E334), agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (E507) e hidróxido de sodio (para ajustar el pH de la solución).

Aspecto del producto y contenido del envase

Topotecán Hospira es un concentrado para solución para perfusión transparente, de color amarillo a amarillo-verdoso, que se presenta en viales transparentes de vidrio, conteniendo cada uno 4 ml de concentrado. Topotecán Hospira está disponible en dos tamaños de envases: 1 vial ó 5 viales. Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**Instrucciones para la conservación, empleo, manipulación y eliminación de Topotecán Hospira****Conservación**

Vial sin abrir: Conservar en nevera (2-8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger de la luz.

Instrucciones de uso

Consultar la Ficha Técnica de Topotecán Hospira para una información más detallada.

Topotecán Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión precisa ser diluido hasta una concentración final de entre 25 y 50 microgramos/ml antes de la administración al paciente. Los

diluyentes aprobados para el concentrado son una solución de cloruro de sodio para inyección 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. Emplear una técnica aséptica durante cualquier nueva dilución de la solución para perfusión.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para observar si existen partículas o decoloración en la solución. Topotecán Hospira es una solución de color amarillo/amarillo-verdoso.

Antes de la administración del primer ciclo de topotecán, los pacientes deberían tener un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$, y un nivel de hemoglobina ≥ 9 g/dl (tras la transfusión, si fuera necesario). La neutropenia y la trombocitopenia debe ser controlada. Para más detalles, consulte la Ficha Técnica.

Dosis: Cáncer de ovario y de pulmón de célula pequeña

Dosis inicial: 1,5 mg/m² de superficie corporal/día administrados mediante perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, durante 5 días consecutivos, con un intervalo de 3 semanas entre el comienzo de cada ciclo.

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

Dosis: Cáncer cervical

Dosis inicial: 0,75 mg/m²/día, administrado como perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, en los días 1, 2 y 3. Cisplatino se administra como perfusión intravenosa en el día 1 a una dosis de 50 mg/m²/día, y tras la dosis de topotecán. Este esquema de tratamiento se repite cada 21 días, durante 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad.

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

Dosis: Pacientes con insuficiencia renal

Datos limitados indican que la dosis debería reducirse en pacientes con insuficiencia renal moderada. Consultar la Ficha Técnica para más detalles.

Dosis: Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. No se recomienda su uso.

Se ha demostrado la estabilidad física y química del concentrado, durante 24 horas a 25°C en condiciones normales de luz, y entre 2°C y 8°C, protegido de la luz. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Manipulación y eliminación

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

- El personal sanitario debe ser entrenado para la preparación y administración del medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular preparaciones citotóxicas durante el embarazo.
- El personal sanitario debe utilizar vestimenta adecuada, que debe incluir, mascarilla, gafas y guantes.
- Todos los artículos utilizados para la preparación, administración y limpieza del medicamento, incluyendo los guantes, deben introducirse en bolsas desechables de residuos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura. Los residuos líquidos pueden eliminarse con grandes cantidades de agua

- El contacto accidental con la piel o los ojos, debe tratarse inmediatamente con abundante cantidad de agua. Si la irritación persiste, consulte con un médico.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con el procedimiento normalizado del hospital para medicamentos citotóxicos.