

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecán Teva 1 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG  
Topotecán Teva 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Topotecán Teva 1 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG

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

Topotecán Teva 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG

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

Un vial de 4 ml de concentrado para solución para perfusión 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.

Solución transparente amarillo pálido. pH= 2,0-2,6.

## 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 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 Estadío IVB. En los pacientes tratados 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 y 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  $> 1,5 \times 10^9/l$ , un recuento de plaquetas  $> 100 \times 10^9/l$  y un nivel de hemoglobina  $> 9$  g/dl (después de transfusión si fuese necesario).

### Carcinoma de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña

#### *Dosis inicial*

La dosis recomendada de 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 secciones 4.8 y 5.1).

#### *Dosis posteriores*

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

La práctica clínica estándar en oncología para el manejo de neutropenia consiste bien en administrar 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 o más días o neutropenia grave asociada con fiebre o infección, o aquéllos que han tenido un retraso en el tratamiento debido a la neutropenia, la dosis debe reducirse en  $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  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 se había requerido 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  $\geq 9$  g/dl (después de transfusión si fuese necesario).

La práctica clínica estándar en oncología para el manejo de neutropenia consiste, bien en administrar 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 mg/m<sup>2</sup>/día, en los siguientes ciclos (que podría reducirse posteriormente hasta 0,45 mg/m<sup>2</sup>/día si fuese necesario).

Las dosis deben reducirse de forma similar si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 25 x 10<sup>9</sup>/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 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/m<sup>2</sup>/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 de cáncer de cérvix, el tratamiento sólo se inició en pacientes con creatinina sérica menor o igual a 1,5 mg/dl. Si durante el tratamiento con la combinación topotecán/cisplatino la creatinina sérica supera 1,5 mg/dl, se recomienda consultar el apartado sobre reducción de dosis/continuación del tratamiento de la ficha técnica completa de cisplatino. En caso de interrupción del tratamiento con cisplatino, no existen datos suficientes relativos al mantenimiento del tratamiento con topotecán en monoterapia en pacientes con cáncer de cérvix.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se administró topotecán por vía intravenosa a un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) a una dosis de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecán. Sin embargo, no se dispone de suficientes datos para hacer una recomendación de dosis para este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

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

##### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Topotecán debe ser diluido antes de su uso (ver sección 6.6).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Supresión de médula ósea grave antes del comienzo del primer ciclo, que se manifiesta con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l y/o un recuento de plaquetas

$< 100 \times 10^9/l$ .

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

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 Teva 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/ minuto) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica  $\geq 10$  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/m<sup>2</sup>/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).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Topotecán no inhibe las enzimas P450 humanas (ver sección 5.2). En un estudio poblacional que utilizó la vía intravenosa, la administración simultánea de granisetron, 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/m<sup>2</sup>/día durante cinco días consecutivos) y cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup>/día en el día 1) a 13 pacientes con cáncer de ovario, se detectó un ligero aumento en AUC (12 %, n = 9) y C<sub>max</sub> (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 embriofetal (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.

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

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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infección
Frecuentes	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia (ver “Trastornos gastrointestinales”), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	Pancitopenia
Frecuencia no conocida	Sangrado grave (asociado con trombocitopenia)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción
Raras	Reacción anafiláctica, angioedema, urticaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia (que puede ser grave)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raras	Enfermedad pulmonar intersticial (algunos casos han sido mortales)

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea (todos pueden ser graves), estreñimiento, dolor abdominal <sup>2</sup> , mucositis
Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Hiperbilirubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Alopecia
Frecuentes	Prurito
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia, astenia, fatiga
Frecuentes	Malestar
Muy raras	Extravasación <sup>3</sup>
Frecuencia no conocida	Inflamación de las mucosas
<sup>1</sup> Se han notificado muertes por sepsis en pacientes tratados con topotecán (ver sección 4.4)	
<sup>2</sup> Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como una complicación de la neutropenia inducida por topotecán (ver sección 4.4).	
<sup>3</sup> Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.	

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 topotecán.

### Hematológicas

#### Neutropenia

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

#### Trombocitopenia

Grave (recuento de plaquetas  $< 25 \times 10^9/l$ ) en el 25 % de los pacientes (8 % de los ciclos); moderada (plaquetas entre  $25,0$  y  $50,0 \times 10^9/l$ ) en el 25 % de los pacientes (15 % de los ciclos). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la trombocitopenia grave fue de 15 días, y la mediana de su duración, cinco días. Se administraron transfusiones de plaquetas en el 4 % de los ciclos. Las notificaciones de secuelas significativas asociadas 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 (grado 3 o 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 (grado 3 o 4) fue del 3 % en los dos casos.

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

Otros acontecimientos graves 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 del 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 hay 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, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX17.

### 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 3 meses después de la terapia con cisplatino (n = 186) la tasa de respuesta fue del 10 %.

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

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

#### *CPCP recidivante*

En un ensayo 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 progresión [TaP] desde el tratamiento en primera línea: 84 días para topotecán oral más MTS, y 90 días para MTS solo) y en pacientes en los que no se consideró apropiado el retratamiento con quimioterapia intravenosa. El grupo que recibió topotecán oral junto con MTS presentó una mejora estadísticamente significativa en términos de supervivencia global, en comparación con el grupo que recibió únicamente MTS (Log-rank p=0,0104). El hazard ratio no ajustado para el grupo de 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  $\geq 90$  días después de completar un régimen previo de quimioterapia (ver Tabla 1). En ambos ensayos, topotecán oral e intravenoso se asociaron con un alivio similar de los síntomas en pacientes con CPCP refractario sensible cuando se evaluaron de forma no ciega las notificaciones realizadas por los propios pacientes utilizando una escala de síntomas.

**Tabla 1. Resumen de supervivencia, tasa de respuesta y tiempo hasta la progresión en pacientes con 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)
<b>Mediana de supervivencia (semanas)</b> (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 (0,5; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Tasa de respuesta (%)</b> (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)
<b>Diferencia en la tasa de respuesta</b> (95 % IC)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas)</b> (95 % IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = número total de pacientes tratados.

IC = intervalo de confianza.

En otro ensayo fase III aleatorizado que comparó topotecán intravenoso (IV) con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV) en pacientes con CPCP sensible recidivante, la tasa de respuesta global fue de 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 la supervivencia en los dos grupos fueron 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 de 4,0 %.

### Carcinoma de cérvix

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

**Tabla 2: Resultados del estudio GOG-0179**

<b>Población por intención de tratamiento ITT</b>		
	<b>Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> el día 1, cada 21 días</b>	<b>Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> el día 1 + Topotecán 0.75 mg/m<sup>2</sup> los días 1-3, cada 21 días</b>
<b>Supervivencia (meses)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 147)</b>
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	
<b>Pacientes sin quimioterapia con cisplatino previa</b>		
	<b>Cisplatino</b>	<b>Topotecán/Cisplatino</b>
<b>Supervivencia (meses)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
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)	
<b>Pacientes con quimioterapia con cisplatino previa</b>		
	<b>Cisplatino</b>	<b>Topotecán/Cisplatino</b>
<b>Supervivencia (meses)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
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 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 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/día con G-CSF y 1,4 mg/m<sup>2</sup>/día sin G-CSF (ver sección 5.2).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Distribución

Después de la administración intravenosa a dosis de 0,5 a 1,5 mg/m<sup>2</sup> como infusión 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 5 días de tratamiento. El área bajo la curva aumentó aproximadamente en proporción al incremento de la dosis. Tras la administración de dosis diarias repetidas, no se produce acumulación de topotecán o es muy baja y no hay evidencia de que se produzca un cambio en las propiedades farmacocinéticas tras la administración de dosis múltiples. Los estudios preclínicos indican que la unión de topotecán a 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 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/m<sup>2</sup> comparado con 21,3 l/h/ m<sup>2</sup> [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 41-60 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 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 5 días se evaluó en dos estudios. Un estudio incluyó un rango de dosis desde 1,4 hasta 2,4 mg/m<sup>2</sup> en niños (edad de 2 hasta 12 años, n = 18), adolescentes (edad de 12 hasta 16 años, n = 9) y adultos jóvenes (edad de 16 hasta 21 años, n = 9) con tumores sólidos refractarios. El segundo estudio incluyó un rango de dosis de 2,0 a 5,2 mg/m<sup>2</sup> 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 embriofetal 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 (E524) (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

*Vial antes de abrir*  
30 meses.

#### *Solución diluida*

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de utilizar son la responsabilidad del usuario y normalmente no será superior a 12 horas si se conserva por debajo de 25°C o 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar 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 condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio incoloro, tipo I con tapón de goma de bromobutilo, sellado de aluminio y tapón snap de polipropileno que contiene 1 ml o 4 ml de concentrado.

Topotecán Teva se encuentra disponible en envases que contienen 1 vial y 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Precauciones generales

Deben adoptarse los procedimientos habituales para la manipulación y desecho de los fármacos 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 fármaco durante la reconstitución debe utilizar ropa protectora, incluyendo máscara, gafas protectoras y guantes.
- El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar inmediatamente con abundante cantidad de agua.
- Todos los artículos utilizados para la administración o limpieza, incluidos guantes, se deben colocar en bolsas desechables de residuos biológicos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura. Los desechos líquidos pueden eliminarse con agua abundante.

### Instrucciones para la dilución

El concentrado es de color amarillo pálido y contiene 1 mg por ml de topotecán. Se necesita una posterior dilución del volumen apropiado de la solución reconstituida con 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico en solución para inyección o 50 mg/ml (5 %) de glucosa en solución para inyección hasta una concentración final de topotecán de entre 25 y 50 microgramos/ml en la solución para perfusión.

### 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Topotecán Teva 1 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG

EU/1/09/552/001 – 1 vial  
EU/1/09/552/002 – 5 viales

### Topotecán Teva 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG

EU/1/09/552/003 – 1 vial  
EU/1/09/552/004 – 5 viales

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

Fecha de la primera autorización: 21/septiembre/2009  
Fecha de la última renovación: 19/junio/2014



## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Hungría

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

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

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

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

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No aplica.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Topotecán Teva 1 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG  
topotecán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

ácido tartárico (E334), ácido clorhídrico (E507) (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (E524) (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 1 ml (1 mg de topotecán)  
5 viales de 1 ml (1 mg de topotecán)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa, después de la dilución.

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

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

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

CITOTÓXICO, instrucciones especiales de manipulación (ver prospecto).

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Ver prospecto para la caducidad del producto diluido.

**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)**

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/552/001 – 1 vial  
EU/1/09/552/002 – 5 viales

**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 VISUALES**

PC:

SN:

NN:



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

**Etiqueta del vial**

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

Topotecán Teva 1 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG  
topotecán  
vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 ml

**6. OTROS**

Citotóxico

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Topotecán Teva 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG  
topotecán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto).  
Cada vial contiene 4 mg de topotecán (como hidrocloreto) en 4 ml de concentrado.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

ácido tartárico (E334), ácido clorhídrico (E507) (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (E524) (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 4 ml (4 mg de topotecán)  
5 viales de 4 ml (4 mg de topotecán)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa, después de la dilución.

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

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

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

CITOTÓXICO, instrucciones especiales de manipulación (ver prospecto).

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Ver prospecto para la caducidad del producto diluido.

**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)**

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/552/003 – 1 vial  
EU/1/09/552/004 – 5 viales

**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 VISUALES**

PC:

SN:

NN:

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

**Etiqueta del vial**

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

Topotecán Teva 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG  
topotecán  
vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

4 ml

**6. OTROS**

Citotóxico

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Topotecán Teva 1 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG 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 o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

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

#### **1. Qué es Topotecán Teva y para qué se utiliza**

Topotecán Teva ayuda a eliminar tumores.

Topotecán Teva 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 cervix avanzado** si no es posible la cirugía o el tratamiento con radioterapia. Cuando se utiliza para el tratamiento de cáncer de cervix, Topotecán Teva se combina con otro medicamento llamado cisplatino.

#### **2. Qué necesita saber antes de usar Topotecán Teva**

##### **No use Topotecán Teva:**

- si es alérgico al 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 este 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**

Consulte a su médico o enfermero antes de usar Topotecán Teva:

- si tiene problemas de riñón. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecán Teva. No está recomendado el uso de Topotecán Teva en pacientes con insuficiencia renal grave;
- si tiene problemas de hígado. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecán Teva. No está recomendado el uso de Topotecán Teva en pacientes con insuficiencia hepática grave;

- si actualmente tiene problemas en los pulmones, o previamente ha recibido radioterapia o medicamentos que afectan a sus pulmones (ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”);
- si presenta moratones o sangrado no justificado (ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”);
- si se siente muy enfermo.

### **Otros medicamentos y Topotecán Teva**

**Informe a su médico si está tomando**, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No deberá utilizarse Topotecán Teva en mujeres embarazadas, a menos que sea claramente necesario. Si está o cree que está embarazada, informe a su médico inmediatamente.

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento.

Los hombres que deseen ser padres deben pedir consejo o tratamiento a su médico sobre planificación familiar.

Evite la lactancia si está siendo tratada con Topotecán Teva.

### **Conducción y uso de máquinas**

Topotecán Teva puede ocasionar cansancio o debilidad.

Si nota alguno de estos efectos, no conduzca ni maneje máquinas.

### **Topotecán Teva contiene sodio**

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

## **3. Cómo usar Topotecán Teva**

La dosis de Topotecán Teva dependerá de:

- el tipo de enfermedad que va a tratarse
- su superficie corporal ( $m^2$ )
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes y durante el tratamiento
- cómo tolere el tratamiento.

### Cáncer de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña

La dosis habitual es 1,5 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día durante 5 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

### Cáncer de cervix

La dosis habitual es 0,75 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día durante 3 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

Cuando se está tratando el cáncer de cervix, este medicamento se combina con otro medicamento anticancerígeno que contiene cisplatino. Para mayor información sobre el cisplatino, consulte el Prospecto correspondiente.



La experiencia en niños es limitada y por tanto no se recomienda el tratamiento.

### **Cómo se prepara Topotecán Teva**

Topotecán Teva se suministra como concentrado para solución para perfusión. El concentrado debe diluirse antes de la administración.

### **Cómo se administra Topotecán Teva**

Un médico o enfermera le administrará la solución diluida de Topotecán Teva como una perfusión (un gotero) normalmente en su brazo y durante 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**

**Debe informar inmediatamente a su médico** si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves. Puede requerir hospitalización o incluso suponer un riesgo para la vida.

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

Topotecán Teva puede reducir su capacidad para combatir las infecciones.

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

El riesgo de desarrollar esta enfermedad grave (enfermedad pulmonar intersticial) es mayor si actualmente tiene problemas en los pulmones, o previamente ha recibido radioterapia o medicamentos que afectan a sus pulmones (ver también la sección 2 “Qué necesita saber antes de usar Topotecán Teva”).

### **Otros efectos adversos con Topotecán Teva incluyen:**

#### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Sensación de debilidad general y cansancio, que pueden ser síntomas de un descenso en el número de glóbulos rojos (anemia). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- Moratones o sangrado no justificados, algunas veces grave, causados por un descenso en el número de células que participan en la coagulación de la sangre (plaquetas).
- Recuento de glóbulos blancos anormalmente bajo (leucopenia, neutropenia) que puede ir acompañado de fiebre y signos de infección (neutropenia febril).
- Pérdida de peso y de apetito (anorexia), cansancio, debilidad.
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago, estreñimiento.
- Inflamación y úlceras en boca, garganta, lengua o encías (mucositis).
- Fiebre.
- Pérdida de pelo.

**Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)**

- Disminución del número de todas las células sanguíneas (pancitopenia).
- Alergias o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción).
- Amarilleamiento de la piel (ictericia) causado por el funcionamiento anormal del hígado.
- Picor (prurito).
- Infección grave (sepsis).
- Sensación de malestar.

**Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)**

- Reacciones alérgicas graves (anafilácticas) que producen hinchazón de los labios, cara o cuello que provoca dificultad en la respiración, erupción cutánea o habones, shock anafiláctico (reducción grave de la tensión arterial, palidez, agitación, pulso débil, disminución de la consciencia).
- Hinchazón repentina de la piel y mucosas (ej. garganta o lengua) causada por retención de líquidos (angioedema).
- Erupción cutánea con picor (o habones).

**Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)**

- Descarga de sangre en los tejidos (extravasación).

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

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

Informe a su médico si cualquiera de estos efectos llega a ser molesto.

**Si está siendo tratada de cáncer de cervix**, puede presentar efectos adversos relacionados con el otro medicamento (cisplatino) que le será administrado junto con Topotecán Teva.

**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 Teva**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el vial después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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 de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de utilizar son la responsabilidad del usuario y normalmente no será superior a 12 horas si se conserva por debajo de 25°C o 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice Topotecán Teva si detecta partículas visibles o la solución no es transparente.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Topotecán Teva**

- El principio activo es topotecán hidrocloreto. Un vial de 1 ml de concentrado contiene 1 mg de topotecán (como hidrocloreto).
- Los demás componentes son: ácido tartárico (E334), ácido clorhídrico (E507), hidróxido de sodio (E524) y agua para inyección.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Topotecán Teva es una solución transparente amarillo pálido en un vial de vidrio incoloro con tapón de goma de bromobutilo, con sellado de aluminio y tapón snap. Cada vial contiene 1 ml de concentrado para solución para perfusión. Topotecán Teva se suministra en envases que contienen 1 vial o 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

#### **Responsable de la fabricación**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Hungría

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Este prospecto ha sido revisado en {Mes/año}.**

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

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

### **Instrucciones sobre como reconstituir, almacenar y eliminar Topotecán Teva**

#### **Instrucciones para la dilución**

El concentrado es de color amarillo pálido y contiene 1 mg por ml de topotecán. Se necesita una posterior dilución del volumen apropiado de la solución reconstituida con 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico en solución para inyección o 50 mg/ml (5 %) de glucosa en solución para inyección hasta una concentración final de topotecán de entre 25 y 50 microgramos/ml en la solución para perfusión.

#### **Conservación de la solución preparada**

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de utilizar son la responsabilidad del usuario y normalmente no será superior a 12 horas si se conserva por debajo de 25°C o 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **Manipulación y eliminación**

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

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

## Prospecto: Información para el usuario

### Topotecán Teva 4 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG topotecán

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

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

#### Contenido del prospecto:

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

#### 1. Qué es Topotecán Teva y para qué se utiliza

Topotecán Teva ayuda a eliminar tumores.

Topotecán Teva 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 cervix avanzado** si no es posible la cirugía o el tratamiento con radioterapia. Cuando se utiliza para el tratamiento de cáncer de cervix, Topotecán Teva se combina con otro medicamento llamado cisplatino.

#### 2. Qué necesita saber antes de usar Topotecán Teva

##### No use Topotecán Teva:

- si es alérgico al 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 este 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

Consulte a su médico o enfermero antes de usar Topotecán Teva:

- si tiene problemas de riñón. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecán Teva. No está recomendado el uso de Topotecán Teva en pacientes con insuficiencia renal grave;
- si tiene problemas de hígado. Puede ser necesario ajustar su dosis de Topotecán Teva. No está recomendado el uso de Topotecán Teva en pacientes con insuficiencia hepática grave;

- si actualmente tiene problemas en los pulmones, o previamente ha recibido radioterapia o medicamentos que afectan a sus pulmones (ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”);
- si presenta moratones o sangrado no justificado (ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”);
- si se siente muy enfermo.

### **Otros medicamentos y Topotecán Teva**

**Informe a su médico si está tomando**, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No deberá utilizarse Topotecán Teva en mujeres embarazadas, a menos que sea claramente necesario. Si está o cree que está embarazada, informe a su médico inmediatamente.

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento.

Los hombres que deseen ser padres deben pedir consejo o tratamiento a su médico sobre planificación familiar.

Evite la lactancia si está siendo tratada con Topotecán Teva.

### **Conducción y uso de máquinas**

Topotecán Teva puede ocasionar cansancio o debilidad.

Si nota alguno de estos efectos, no conduzca ni maneje máquinas.

### **Topotecán Teva contiene sodio**

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

## **3. Cómo usar Topotecán Teva**

La dosis de Topotecán Teva dependerá de:

- el tipo de enfermedad que va a tratarse
- su superficie corporal (m<sup>2</sup>)
- los resultados de los análisis de sangre realizados antes del tratamiento
- cómo tolere el tratamiento.

### Cáncer de ovario y cáncer de pulmón de célula pequeña

La dosis habitual es 1,5 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día durante 5 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

### Cáncer de cervix

La dosis habitual es 0,75 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día durante 3 días. Esta pauta de tratamiento se repetirá normalmente cada 3 semanas.

Cuando se está tratando el cáncer de cervix, este medicamento se combina con otro medicamento anticancerígeno que contiene cisplatino. Para mayor información sobre el cisplatino, consulte el Prospecto correspondiente.



La experiencia en niños es limitada y por tanto no se recomienda el tratamiento.

### **Cómo se prepara Topotecán Teva**

Topotecán Teva se suministra como concentrado para solución para perfusión. El concentrado debe diluirse antes de la administración.

### **Cómo se administra Topotecán Teva**

Un médico o enfermera le administrará la solución diluida de Topotecán Teva como una perfusión (un gotero) normalmente en su brazo y durante 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**

**Debe informar inmediatamente a su médico** si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves. Puede requerir hospitalización o incluso suponer un riesgo para la vida.

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

Topotecán Teva puede reducir su capacidad para combatir las infecciones.

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

El riesgo de desarrollar esta enfermedad grave (enfermedad pulmonar intersticial) es mayor si actualmente tiene problemas en los pulmones, o previamente ha recibido radioterapia o medicamentos que afectan a sus pulmones (ver también la sección 2 “Qué necesita saber antes de usar Topotecán Teva”).

### **Otros efectos adversos con Topotecán Teva incluyen:**

#### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Sensación de debilidad general y cansancio, que pueden ser síntomas de un descenso en el número de glóbulos rojos (anemia). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- Moratones o sangrado no justificados, algunas veces grave, causados por un descenso en el número de células que participan en la coagulación de la sangre (plaquetas).
- Recuento de glóbulos blancos anormalmente bajo (leucopenia, neutropenia) que puede ir acompañado de fiebre y signos de infección (neutropenia febril).
- Pérdida de peso y de apetito (anorexia), cansancio, debilidad.
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago, estreñimiento.
- Inflamación y úlceras en boca, garganta, lengua o encías (mucositis).
- Fiebre.

- Pérdida de pelo.

**Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)**

- Disminución del número de todas las células sanguíneas (pancitopenia).
- Alergias o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción).
- Amarilleamiento de la piel (ictericia) causado por el funcionamiento anormal del hígado.
- Picor (prurito).
- Infección grave (sepsis).
- Sensación de malestar.

**Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)**

- Reacciones alérgicas graves (anafilácticas) que producen hinchazón de los labios, cara o cuello que provoca dificultad en la respiración, erupción cutánea o habones, shock anafiláctico (reducción grave de la tensión arterial, palidez, agitación, pulso débil, disminución de la consciencia).
- Hinchazón repentina de la piel y mucosas (ej. garganta o lengua) causada por retención de líquidos (angioedema).
- Erupción cutánea con picor (o habones).

**Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)**

- Descarga de sangre en los tejidos (extravasación).

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

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

Informe a su médico si cualquiera de estos efectos llega a ser molesto.

**Si está siendo tratada de cáncer de cervix**, puede presentar efectos adversos relacionados con el otro medicamento (cisplatino) que le será administrado junto con Topotecán Teva.

**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 Teva**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el vial después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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 de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de utilizar son la responsabilidad del usuario y normalmente no será superior a 12 horas si se conserva por debajo de 25°C o 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice Topotecán Teva si detecta partículas visibles o la solución no es transparente.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Topotecán Teva**

- El principio activo es topotecán hidrocloreto. Un vial de 4 ml de concentrado contiene 4 mg de topotecán (como hidrocloreto).
- Los demás componentes son: ácido tartárico (E334), ácido clorhídrico (E507), hidróxido de sodio (E524) y agua para inyección.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Topotecán Teva es una solución transparente amarillo pálido en un vial de vidrio incoloro con tapón de goma de bromobutilo, con sellado de aluminio y tapón snap. Cada vial contiene 4 ml de concentrado para solución para perfusión. Topotecán Teva se suministra en envases que contienen 1 vial o 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

#### **Responsable de la fabricación**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Hungría

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Este prospecto ha sido revisado en {Mes/año}.**

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

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

### **Instrucciones sobre como reconstituir, almacenar y eliminar Topotecán Teva**

#### **Instrucciones para la dilución**

El concentrado es de color amarillo pálido y contiene 1 mg por ml de topotecán. Se necesita una posterior dilución del volumen apropiado de la solución reconstituida con 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico en solución para inyección o 50 mg/ml (5 %) de glucosa en solución para inyección hasta una concentración final de topotecán de entre 25 y 50 microgramos/ml en la solución para perfusión.

#### **Conservación de la solución preparada**

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de utilizar son la responsabilidad del usuario y normalmente no será superior a 12 horas si se conserva por debajo de 25°C o 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **Manipulación y eliminación**

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

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