

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecán Farmalider 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 4 mg de topotecán (en forma de clorhidrato).
Un ml de concentrado reconstituido contiene 1 mg de topotecán.

Excipientes con efecto conocido:

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
Polvo amarillo pálido a verdoso.

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 pequeñas (CPPC, carcinoma microcítico de pulmón) 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 estadio IVB. En las pacientes tratadas previamente con cisplatino, se requiere un intervalo libre de tratamiento prolongado que justifique el tratamiento con la combinación (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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).

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

Posología

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

Carcinoma de ovario y cáncer microcítico de pulmón :

Dosis inicial :

La dosis recomendada de topotecán es de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de superficie corporal/día administrados en perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, durante 5 días consecutivos, con un intervalo de 3 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 la neutropenia consiste en administrar topotecán junto con otros medicamentos (ej. G-CSF, factor estimulante de colonias), 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 7 o más días, o neutropenia grave asociada con fiebre o infección, o para 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 podrá 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 $1,0 \text{ mg/m}^2$ 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 en perfusión intravenosa de 30 minutos, en los días 1, 2 y 3. Cisplatino se administra en perfusión intravenosa en el día 1 a una dosis de $50 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 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 (después de transfusión si fuese necesario).

La práctica clínica estándar en oncología para el manejo de la 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 7 o más días, o neutropenia grave asociada con fiebre o infección, o que han tenido un retraso en el tratamiento debido a la neutropenia, la dosis debe reducirse en un 20%, hasta $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, en los siguientes ciclos (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 $25 \times 10^9/l$.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

Monoterapia (carcinoma de ovario y carcinoma microcítico de pulmón)

No se dispone de datos suficientes para establecer una recomendación en el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina $< 20 \text{ ml/min}$. 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 microcítico de pulmón y un aclaramiento de creatinina comprendido entre 20 y 39 ml/min es de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 5 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 $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Si durante el tratamiento con la combinación topotecán/cisplatino la creatinina sérica supera $1,5 \text{ mg/dl}$, 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.

Población pediátrica

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

4.3 Contraindicaciones

Topotecán Farmalider está contraindicado en pacientes que:

- tienen antecedentes de **hipersensibilidad** al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- están en período de lactancia materna (ver sección 4.6)

presentan supresión de médula ósea grave antes del comienzo del primer ciclo, que se manifiesta con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ 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, debe controlarse regularmente el recuento sanguíneo global, incluyendo plaquetas (ver sección 4.2).

Al igual que otros medicamentos citotóxicos, topotecán puede causar mielosupresión.

En pacientes tratados con topotecán se ha comunicado mielosupresión que da lugar a sepsis y desenlaces mortales debidos a sepsis (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, algunos de los cuales han sido mortales (ver sección 4.8). Los factores de riesgo subyacentes incluyen antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, cáncer de pulmón, exposición torácica a radiaciones y uso de fármacos neumotóxicos y/o factores estimulantes de colonias.

Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para controlar los síntomas pulmonares, indicativos de enfermedad pulmonar intersticial (ej. tos, fiebre, disnea y/o hipoxia), y debe interrumpirse el tratamiento con topotecán si se confirma un nuevo diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial.

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

Como cabe esperar, los pacientes con un pobre estado funcional (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 funcional del paciente en el momento de administrar la terapia, de modo que se asegure que los pacientes no se hayan deteriorado a un estado funcional 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.

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 durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecán, si bien no se dispone de datos suficientes para establecer recomendaciones posológicas en este grupo de pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Cuando se administra topotecán en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, se requiere una reducción en la dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia. Sin embargo, en combinación con compuestos de platino, existe una distinta interacción 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 el día 1) a trece pacientes con carcinoma de ovario, se observó un leve aumento del AUC (12%, n = 9) y C_{máx} (23%, n = 11) el día 5. Se consideró improbable que este aumento tuviese alguna repercusión clínica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Al igual que con todos los tratamientos de quimioterapia citotóxica, se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos efectivos cuando alguno de los miembros de la pareja esté siendo tratado con topotecán.

Mujeres en edad fértil

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

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 sobre el 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 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 631 pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, 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 acontecimientos adversos para 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 son 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 para topotecán en monoterapia.

Las reacciones adversas se relacionan a continuación clasificadas por órganos y frecuencia absoluta (sobre todos los acontecimientos comunicados). Las frecuencias están delimitadas 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.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: neutropenia febril, neutropenia (ver Trastornos gastrointestinales), trombocitopenia, anemia, leucopenia.

Frecuentes: pancitopenia.

Frecuencia no conocida: hemorragia grave (asociada a la trombocitopenia)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: enfermedad pulmonar intersticial (se han dado algunos casos mortales)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea.

Raros: reacción anafiláctica, angioedema, urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia (que puede ser grave).

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infección.

Frecuentes: sepsis².

² Se han notificado muertes debidas a sepsis en pacientes tratados con topotecán (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos y diarrea (todos pueden ser graves), estreñimiento, dolor abdominal* y mucositis.

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

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: alopecia.

Frecuentes: prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fiebre, astenia, fatiga.

Frecuentes: malestar.

Muy raros: extravasación*.

*Muy raramente se notificó extravasación. Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.

La incidencia de reacciones adversas listadas previamente puede ocurrir con una mayor frecuencia en pacientes que tienen un pobre estado funcional (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 :

Durante el primer ciclo se ha observado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) en el 55 % de los pacientes con una duración > 7 días en el 20 % de los casos y, globalmente, 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 9 días y la mediana de su duración fue de 7 días. La neutropenia grave duró más de 7 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 inferior a $25 \times 10^9/l$) 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 5 días. Se administraron transfusiones de plaquetas en el 4% de los ciclos. Las

notificaciones de secuelas significativas asociadas con trombocitopenia, incluyendo muertes debidas a sangrado de tumores, han sido infrecuentes.

Anemia :

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

No hematológicas

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentemente comunicadas fueron gastrointestinales: náuseas (52 %), vómitos (32 %), diarrea (18 %), estreñimiento (9 %) y mucositis (15 %). La incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis graves (grados 3 ó 4) fue del 4, 3, 2 y 1 %, respectivamente.

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

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

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

Otros acontecimientos graves asociados o posiblemente asociados con 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 las 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis de topotecán. Se prevé que las complicaciones principales de la sobredosis sean la mielosupresión y la mucositis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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.

Recidiva del carcinoma de ovario

En un estudio comparativo de pacientes tratados con topotecán y paclitaxel en pacientes tratadas previamente para el carcinoma de ovario con un tratamiento quimioterápico con fármacos derivados del platino (n = 112 y 114, respectivamente), la tasa de respuesta (IC del 95%) fue del 20,5% (13%; 28%) en comparación con el 14% (8%; 20%), y la mediana de tiempo hasta la progresión de 19 semanas en comparación con 15 semanas (cociente de riesgos instantáneos [CRI] de 0,7 [0,6; 1,0]) con topotecán y el paclitaxel, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 62 semanas con topotecán en comparación con 53 semanas con el paclitaxel (cociente de riesgos instantáneos [CRI] de 0,9 [0,6; 1,3]).

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

Estos datos deben valorarse en el contexto del perfil de seguridad global del medicamento, en concreto con respecto a la importante hemotoxicidad que produce (ver sección 4.8).

Se efectuó un análisis retrospectivo complementario de los datos de 523 pacientes con recidiva del carcinoma de ovario. En conjunto se observaron 87 respuestas completas y parciales; 13 de ellas tuvieron lugar durante los ciclos 5 y 6, y otras 3 tuvieron lugar posteriormente. En cuanto a las pacientes que recibieron más de seis ciclos de tratamiento, el 91% finalizó el estudio según lo planificado o recibió el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, y solo el 3% se retiró por causa de las 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 + MTS, y 90 días para MTS] y en pacientes en los que no se consideró apropiado el retratamiento con quimioterapia intravenosa. El grupo que recibió 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 solo fue de 0,64 (95% IC: 0,45; 0,90). La mediana de supervivencia para los pacientes tratados con topotecán + 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 + 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, utilizando los propios informes de los pacientes, se evaluaron, de forma no ciega, sobre 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 Topotecán intravenoso.

	Estudio 065		Estudio 396	
	Topotecán oral (N=52)	Topotecán intravenoso (N=54)	Topotecán oral (N=153)	Topotecán intravenoso (N=151)
Mediana de supervivencia (semanas)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% IC)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Hazard ratio (95% IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tasa de respuesta (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% IC)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(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)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% IC)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(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 IV con ciclofosfamida, Adriamicina (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 supervivencia en los dos grupos fueron 25,0 y 24,7 semanas respectivamente. El hazard ratio de supervivencia de 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 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).

Resultados del estudio GOG-0179 Población ITT		
	Cisplatino	Cisplatino
	50 mg/m² día 1	50 mg/m² día 1 +
	cada 21 días	Topotecán
		0,75 mg/m² durante 3 días
		cada 21 días
Supervivencia (meses)	(n=146)	(n=147)
Mediana (95% I.C.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95% I.C.)	0,76 (0,59; 0,98)	
Valor de p en la prueba del orden logarítmico	0,033	
Pacientes sin quimioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	Topotecán/Cisplatino
Supervivencia (meses)	(n=46)	(n=44)
Mediana (95% I.C.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95% I.C.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientes con quimioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	Topotecán/Cisplatino
Supervivencia (meses)	(n=72)	(n=69)
Mediana (95% I.C.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95% I.C.)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Población pediátrica

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 5 días repetido cada 3 semanas, hasta un año dependiendo de la respuesta al

tratamiento. Los tipos de tumores incluidos fueron Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma, osteoblastoma y rhabdomyosarcoma.

La actividad antitumoral se demostró principalmente en pacientes con neuroblastoma. Las toxicidades de topotecán en pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes y refractarios fueron similares a las observadas anteriormente en pacientes adultos. En este estudio, cuarenta y seis pacientes (43%) recibieron G-CSF en 192 ciclos (42,1%); sesenta y cinco (60%) recibieron transfusiones de concentrados de eritrocitos y cincuenta (46%) recibieron transfusiones de plaquetas, en 139 y 159 ciclos (30,5% y 34,9%) respectivamente. En un estudio farmacocinético en pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios, 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

Después de la administración intravenosa a dosis de 0,5 a 1,5 mg/m² 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.

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 menor del 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.

La recuperación total de sustancias relacionadas con el medicamento 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 el medicamento medido en orina y heces. El topotecán-O-glucurónido y el N-desmetil topotecán-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).

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.

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.

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 mg/m² 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 mg/m² 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)
Manitol (E421)
Ácido clorhídrico (E507)
Hidróxido de sodio

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez

Viales

3 años.

Soluciones reconstituidas y diluidas

El producto debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución, ya que no contiene conservantes antibacterianos. Si la reconstitución y dilución se realizan en condiciones asépticas estrictas (p.e. una cabina de flujo laminar) el producto debe utilizarse (una vez completada la infusión) en un plazo de 12 horas a temperatura ambiente ó 24 horas si se almacena a 2-8°C después de perforar el tapón del vial por primera vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C

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

Ver las condiciones de conservación del medicamento reconstituido en el apartado 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Topotecán Farmalider 4 mg se presenta en viales de vidrio incoloro tipo I de 5 ml, provistos de tapones de caucho butilo gris de 20 mm y tapa de seguridad con sello de aluminio de 20 mm.

Topotecán Farmalider 4 mg está disponible en envases que contienen 1 vial y 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de Topotecán Farmalider 4 mg deben reconstituirse con 4 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución reconstituida es clara, amarillo pálido a amarillo verdoso y proporciona 4 mg por ml de topotecán. Para obtener una concentración final de entre 25 y 50 microgramos/ml, se requiere la dilución posterior del volumen adecuado de la solución reconstituida, ya sea con cloruro de sodio al 0,9 % p/v para perfusión intravenosa o glucosa al 5 % p/v para perfusión intravenosa.

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

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

El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse inmediatamente con agua abundante.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmalider S.A.
C/Aragoneses, 15 28108
Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO