

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Topotecán Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución de color amarillo claro sin partículas visibles. El rango de pH está entre 1,5 y 2,5 y el de la osmolaridad entre 100 y 40 mOsm/litro aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Topotecán en monoterapia está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con carcinoma de ovario metastásico después del fracaso del tratamiento de primera línea o posterior.
- pacientes con carcinoma microcítico de pulmón [CPMC] recidivante para los que el re-tratamiento con la pauta terapéutica de primera línea no se considera apropiado (ver sección 5.1).

Topotecán en combinación con cisplatino está indicado para pacientes con carcinoma de cuello del útero recidivante después de la radioterapia y para pacientes con enfermedad en estadio IVB. Los pacientes con exposición previa a cisplatino requieren un intervalo libre de tratamiento sostenido para justificar el tratamiento con la combinación (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El uso de topotecán debe restringirse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica. Topotecán sólo se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia (ver sección 6.6).

Posología

Cuando se usa topotecán en combinación con cisplatino, se debe consultar la información de prescripción completa para cisplatino.

Antes de la administración del primer ciclo de topotecán, los pacientes deben tener un recuento de neutrófilos inicial $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y un nivel de hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (después de una transfusión si es necesario).

Cáncer de ovario y cáncer microcítico de pulmón

Dosis inicial

La dosis recomendada de topotecán es de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de área de superficie corporal/día administrado por perfusión intravenosa alrededor de 30 minutos cada día durante 5 días consecutivos con un intervalo de 3 semanas entre el inicio de cada ciclo. Si es bien tolerado, el tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad (ver secciones 4.8 y 5.1).

Dosis posteriores

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

La práctica oncológica estándar para el tratamiento de la neutropenia es administrar topotecán con otros medicamentos (p. ej. G-CSF) o reducir la dosis para mantener el recuento de neutrófilos.

Si se elige la reducción de la dosis para pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante 7 días o más, o neutropenia grave asociada a fiebre o infección, o cuyo tratamiento se ha retrasado debido a la neutropenia, la dosis se debe reducir en $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (o posteriormente bajar a $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ si es necesario).

Las dosis se deben reducir de manera similar si el recuento de plaquetas cae por debajo de $25 \times 10^9/l$. En los estudios clínicos, la administración de topotecán se interrumpió si la dosis se había reducido a $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y se requería una mayor reducción de la dosis para tratar los efectos adversos.

Cáncer de cuello uterino

Dosis inicial

La dosis recomendada de topotecán es $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ administrado como perfusión intravenosa de 30 minutos en los días 1, 2 y 3. El cisplatino se administra como una perfusión intravenosa en el día 1 a una dosis de $50 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y tras la dosis de topotecán. Esta pauta de tratamiento se repite cada 21 días durante 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis posteriores

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

La práctica oncológica estándar para el tratamiento de la neutropenia es administrar topotecán con otros medicamentos (p. ej. G-CSF) o reducir la dosis para mantener el recuento de neutrófilos.

Si se elige la reducción de la dosis para pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante 7 días o más, o neutropenia grave asociada a fiebre o infección, o cuyo tratamiento se ha retrasado debido a la neutropenia, la dosis se debe reducir un 20% a $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ para ciclos posteriores (o posteriormente bajar a $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ si es necesario).

La dosis se debe reducir de manera similar si el recuento de plaquetas cae por debajo de $25 \times 10^9/l$.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Monoterapia (carcinoma de ovario y carcinoma microcítico de pulmón):

No hay experiencia suficiente en el uso de topotecán en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min). No se recomienda el uso de topotecán en este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

Datos limitados indican que la dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal moderada. La dosis recomendada de topotecán en monoterapia en pacientes con carcinoma de ovario o carcinoma microcítico de pulmón y un aclaramiento de creatinina entre 20 y 39 ml/min es de 0,75 mg/m²/día durante 5 días consecutivos.

Tratamiento combinado (carcinoma de cuello uterino):

En los estudios clínicos con topotecán en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, el tratamiento sólo se inició en pacientes con creatinina sérica menor o igual a 1,5 mg/dl. Si, durante el tratamiento combinado de topotecán/cisplatino, la creatinina sérica supera 1,5 mg/dl, se recomienda que se consulte la información de prescripción completa para obtener más información sobre la reducción/continuación de la dosis de cisplatino. Si se suspende el cisplatino, no hay suficientes datos relativos a la continuación de topotecán en monoterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se administró topotecán por vía intravenosa a un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) a una dosis de 1,5 mg/m²/día durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecán. Sin embargo, no se dispone de suficientes datos para hacer una recomendación de dosis para este grupo de pacientes (ver sección 4.4).

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

Pacientes pediátricos

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 diluirse antes de ser utilizado (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 materna (ver sección 4.6)
- Supresión grave de la médula ósea antes de iniciar el primer ciclo, como se manifiesta por un recuento inicial de neutrófilos < 1,5 × 10⁹/l y/o un recuento de plaquetas de < 100 × 10⁹/l.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis y el hemograma incluyendo las plaquetas se debe determinar regularmente (ver sección 4.2).

Como ocurre con otros fármacos citotóxicos, topotecán puede provocar mielodepresión grave. La mielodepresión puede dar lugar a septicemia y se han notificado muertes debido a septicemia en pacientes tratados con topotecán (ver sección 4.8).

La neutropenia inducida por topotecán puede provocar colitis neutropénica. Se han notificado muertes debidas a colitis neutropénica en estudios clínicos con topotecán. En los pacientes que presentan fiebre, neutropenia y un patrón compatible de dolor abdominal, se debe considerar la posibilidad de colitis neutropénica.

La administración de topotecán se ha asociado a informes 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 radiación y uso de sustancias neumotóxicas y/o factores estimulantes de colonias. Los pacientes se deben controlar para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI (p. Ej. tos, fiebre, disnea y/o hipoxia) y se debe interrumpir la administración de topotecán si se confirma un nuevo diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial.

La administración de topotecán solo y en combinación con cisplatino está asociada con frecuencia a trombocitopenia clínicamente relevante. Esto se debe tener en cuenta cuando se prescriba topotecán, p. ej., si se consideran para el tratamiento pacientes con mayor riesgo de hemorragias tumorales.

Como cabría esperar, los pacientes con un estado funcional deficiente ($EF > 1$) tienen una menor tasa de respuesta y una mayor incidencia de complicaciones tales como fiebre, infección y septicemia (ver sección 4.8). Es importante una evaluación exacta del estado funcional en el momento en que se administra el tratamiento para asegurarse de que los pacientes no se hayan deteriorado a un EF 3.

Hay experiencia insuficiente con el uso de topotecán en pacientes con función renal gravemente alterada (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) o función hepática gravemente alterada (bilirrubina sérica ≥ 10 mg/dl) debida a cirrosis. No se recomienda utilizar topotecán en estos grupos de pacientes (ver sección 4.2).

A un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) se les administró 1,5 mg/m²/día de topotecán por vía intravenosa durante cinco días cada tres semanas. Se observó una reducción del aclaramiento de topotecán, sin embargo, no se dispone datos suficientes para hacer una recomendación de dosis para 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 humana *in vivo*.

Topotecán no inhibe las enzimas P450 humanas (ver sección 5.2). En un estudio poblacional que utilizó la vía intravenosa, la administración conjunta de granisetrón, ondansetrón, morfina o corticoesteroides no parecían tener un efecto importante sobre la farmacocinética de topotecán total (forma activa e inactiva).

Cuando se combina topotecán con otros agentes quimioterapéuticos, es posible que sea necesario reducir las dosis de cada fármaco para mejorar la tolerabilidad. Sin embargo, cuando se combina con agentes de platino hay una clara interacción dependiente de la secuencia en función de si se administra el agente de platino en el día 1 ó 5 de la administración de topotecán. Si el cisplatino o carboplatino se administra el día 1 de la administración de topotecán, se debe dar una dosis más baja de cada agente para mejorar la tolerabilidad en comparación con la dosis de cada agente que se puede administrar si el agente de platino se da el día 5 de la administración de topotecán.

Cuando se administró topotecán ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 5 días consecutivos) y cisplatino ($60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ el Día 1) en 13 pacientes con cáncer ovárico, se advirtió un ligero incremento en el AUC (12%, n = 9) y la C_{máx} (23%, n = 11) el día 5. Es improbable que este incremento tenga relevancia clínica.

Topotecán Accord contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. A pesar de ello, si se utiliza una solución de cloruro de sodio (0,9% p/v) para la dilución de Topotecán Accord antes de su administración entonces la dosis de sodio recibida será más elevada.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se ha demostrado que topotecán provoca letalidad embriofetal y malformaciones en estudios preclínicos (ver sección 5.3). Como ocurre con otros fármacos citotóxicos, topotecán puede causar daños fetales y, por tanto, las mujeres en edad fértil deben ser asesoradas para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con topotecán.

Como ocurre con toda la quimioterapia citotóxica, se deben aconsejar métodos anticonceptivos eficaces cuando cualquiera de los dos miembros de la pareja sea tratado con topotecán.

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

Se recomienda a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos eficaces y que no conciban un hijo mientras reciban topotecán y durante los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Embarazo

Si se usa topotecán durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con topotecán, la paciente ha de ser advertida sobre los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

La administración de topotecán está contraindicada durante la lactancia materna (ver sección 4.3). Aunque no se sabe si topotecán se excreta en la leche materna humana, la lactancia materna se debe interrumpir al iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en los estudios de toxicidad reproductiva en ratas (ver sección 5.3). Sin embargo, como ocurre con otros fármacos citotóxicos, topotecán es genotóxico y no se pueden descartar efectos sobre la fertilidad, incluida 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 debe tener precaución si se conduce o utiliza maquinaria si persiste la fatiga y la astenia.

4.8. Reacciones adversas

En estudios de búsqueda de dosis en los que participaron 523 pacientes con cáncer ovárico recidivante y 631 pacientes con carcinoma microcítico de pulmón recidivante, se observó que la toxicidad limitante de la

dosis de la monoterapia de topotecán era hematológica. La toxicidad era predecible y reversible. No había signos de toxicidad acumulada hematológica o no hematológica.

El perfil de seguridad de topotecán cuando se administra en combinación con cisplatino en los estudios clínicos de cáncer de cuello uterino está en consonancia con el observado con topotecán en monoterapia. La toxicidad hematológica global es menor en pacientes tratados con topotecán en combinación con cisplatino en comparación con topotecán en monoterapia, pero mayor que con cisplatino solo.

Se observaron acontecimientos adversos adicionales cuando topotecán se administró en combinación con cisplatino, sin embargo, estos episodios se observaron con cisplatino en monoterapia y no eran atribuibles a topotecán. Para obtener una lista completa de acontecimientos adversos asociados al uso de cisplatino, consulte la información de prescripción de cisplatino.

Los datos de seguridad integrados para topotecán en monoterapia se presentan abajo.

Las reacciones adversas se relacionan a continuación, por clase de órgano del sistema y frecuencia absoluta (todos los episodios notificados). Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección
Frecuentes	Septicemia ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	neutropenia febril, neutropenia (ver Trastornos gastrointestinales), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	pancitopenia
Frecuencia no conocida	hemorragia grave (asociada con trombocitopenia)
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción de hipersensibilidad incluido exantema
Raras	reacción anafiláctica, angioedema, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	anorexia (que puede ser intensa)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	enfermedad pulmonar intersticial (en algunos casos con desenlace fatal)
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, vómitos y diarrea (todos los cuales pueden ser intensos), estreñimiento, dolor abdominal ² y mucositis.
Frecuencia no conocida	Perforación gastrointestinal
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	pirexia, astenia, fatiga

Frecuentes	malestar general
Muy raras	Extravasación ³
Frecuencia no conocida	Inflamación de las mucosas
	¹ Se ha informado de muertes causadas por septicemia en pacientes tratados con topotecán (ver sección 4.4).
	² Se ha notificado colitis neutropénica, incluida colitis neutropénica mortal, como complicación de la neutropenia inducida por topotecán (ver sección 4.4).
	³ Las reacciones han sido leves y en general no han requerido tratamiento específico.

Los acontecimientos adversos relacionados arriba pueden ser más frecuentes en pacientes que tienen un estado funcional deficiente (ver sección 4.4).

Las frecuencias asociadas a los acontecimientos adversos hematológicos y no hematológicos relacionados a continuación corresponden a los informes de acontecimientos adversos considerados como relacionados/posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecán.

Hematológicos

Neutropenia: grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante el ciclo 1 en el 55% de los pacientes con una duración ≥ 7 días en el 20%, y en total en el 77% de los pacientes (39% de ciclos). En asociación a neutropenia grave, se produjo fiebre o infección en el 16% de los pacientes durante el ciclo 1 y en total en el 23% de los pacientes (6% de ciclos). La mediana del tiempo hasta la aparición de neutropenia grave fue de 9 días y la mediana de la duración de 7 días. La neutropenia grave duró más de 7 días en el 11% de los ciclos totales. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos (incluidos tanto aquellos que desarrollaron neutropenia grave como los que no desarrollaron neutropenia grave), el 11% (4% de ciclos) presentó fiebre y el 26% (9% de los ciclos) presentó infección. Además, el 5% de todos los pacientes tratados (1% de los ciclos) presentó septicemia (ver sección 4.4).

Trombocitopenia: grave (recuento de plaquetas $< 25 \times 10^9/l$) en el 25% de pacientes (8% de 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 hasta la aparición de trombocitopenia grave fue el Día 15 y la mediana de la duración fue de 5 días. Se administró infusión de plaquetas en el 4% de los ciclos. Se han comunicado informes de secuelas importantes asociadas a trombocitopenia, incluida la muerte debida a hemorragia tumoral, en casos poco frecuentes.

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

No hematológicos

Los efectos no hematológicos notificados con más frecuencia fueron gastrointestinales tales como náuseas (52%), vómitos (32%), diarrea (18%), estreñimiento (9%) y mucositis (14%). La incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis severas (Grado 3 ó 4) fue del 4%, 3%, 2% y 1%, respectivamente.

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

Se observó fatiga en aproximadamente el 25% de los pacientes y astenia en el 16% que recibían topotecán. La incidencia de fatiga y astenia severa (Grado 3 ó 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 intensos que fueron registrados como relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento de topotecán fueron anorexia (12%), malestar general (3%) e hiperbilirrubinemia (1%).

En raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad que incluyen exantema, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. En los estudios clínicos, se notificó exantema 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se han reportado sobredosis en pacientes tratados con topotecan intravenoso (hasta 10 veces la dosis recomendada) y topotecan cápsulas (hasta 5 veces la dosis recomendada). Los signos y síntomas observados después de la sobredosis fueron coherentes con los eventos adversos conocidos para topotecan (ver sección 4.8). Las principales complicaciones de la sobredosis son supresión de la medula ósea y mucositis. Además, se han reportado enzimas hepáticos elevados en sobredosis con topotecan intravenoso.

No se conoce un antídoto para la sobredosis de topotecán. La gestión del mismo debe ser realizada según indicaciones clínicas o según las recomendaciones de los centros toxicológicos nacionales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

La actividad antitumoral de topotecán se basa en la inhibición de la topoisomerasa-I, una enzima estrechamente implicada en la replicación del ADN ya que relaja la tensión de torsión que se genera delante de la horquilla de replicación móvil. Topotecán inhibe la topoisomerasa-I estabilizando el complejo covalente de la enzima y el ADN de cadena abierta, que es un intermediario del mecanismo catalítico. La secuela celular de la inhibición de la topoisomerasa-I por topotecán es la inducción de la rotura de cadenas únicas de ADN asociadas a proteínas.

Eficacia y seguridad clínica

Cáncer ovárico recidivante

En un estudio comparativo de topotecán y paclitaxel en pacientes tratados previamente para el carcinoma de ovario con quimioterapia a base de platino ($n = 112$ y 114 , respectivamente), la tasa de respuesta (IC 95%) fue del 20,5% (13%, 28%) frente al 14% (8%, 20%) y la mediana del tiempo hasta la evolución fue de 19 semanas frente a 15 semanas (cociente de riesgos instantáneos $0,7 [0,6, 1,0]$), para topotecán y paclitaxel, respectivamente. La supervivencia total mediana fue de 62 semanas para topotecán frente a 53 semanas para paclitaxel (cociente de riesgos instantáneos $0,9 [0,6, 1,3]$).

La tasa de respuesta en todo el programa de carcinoma de ovario ($n = 392$, todas tratadas previamente con cisplatino o cisplatin y paclitaxel) fue del 16%. La mediana del tiempo hasta la respuesta en los estudios

clínicos fue de 7,6 a 11,6 semanas. En pacientes resistentes o recidivantes en los 3 meses después del tratamiento de cisplatino ($n = 186$), la tasa de respuesta fue del 10%.

Estos datos se deben evaluar en el contexto del perfil de seguridad total del fármaco, considerando especialmente la significativa toxicidad hematológica (ver sección 4.8).

Se realizó un análisis retrospectivo complementario de los datos de 523 pacientes con cáncer ovárico recidivante. En conjunto, se observaron 87 respuestas completas y parciales, 13 de las cuales produciéndose durante los ciclos 5 y 6, y 3 produciéndose después. De los pacientes que recibieron más de 6 ciclos de tratamiento, el 91% completó el estudio como se planificó o fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad con sólo un 3% de abandono por episodios adversos.

Carcinoma microcítico de pulmón recidivante

Un estudio de fase III (Estudio 478) comparó topotecán oral más el mejor tratamiento de soporte [MTS] [$n=71$] con el mejor tratamiento de soporte solamente [$n=70$] en pacientes que habían recidivado tras el tratamiento de primera línea (mediana del tiempo hasta la progresión [TTP] desde el tratamiento de primera línea: 84 días para topotecán oral + MTS, 90 días para MTS solo] y para aquellos para los que el retratamiento con quimioterapia i.v. no se consideró apropiado. En el grupo de topotecán oral más MTS hubo una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia total en comparación con el grupo de MTS solo (rango logarítmico $p = 0,0104$). El cociente de riesgos instantáneos sin ajustar para el grupo de topotecán oral más MTS en relación con el grupo de MTS solo fue de 0,64 (IC 95%: 0,45, 0,90). La supervivencia mediana en pacientes tratados con topotecán oral + MTS fue de 25,9 semanas [IC 95%: 18,3, 31,6] en comparación con 13,9 semanas [IC 95%: 11,1, 18,6] para pacientes que recibían MTS solo [$p = 0,0104$].

Los informes realizados por el propio paciente sobre los síntomas con una evaluación abierta mostraban una tendencia sistemática de beneficio sobre los síntomas para topotecán oral + MTS.

Se realizó un estudio de fase II (estudio 065) y un estudio de fase III (Estudio 396) para evaluar la eficacia de topotecán oral frente a topotecán intravenoso en pacientes que habían recidivado ≥ 90 días después de terminar un tratamiento anterior de quimioterapia (ver Tabla 1). Topotecán oral e intravenoso se asociaron con un alivio similar de los síntomas en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón sensible recidivante según los informes de los propios pacientes en una evaluación de escala de síntomas abierta en cada uno de estos dos estudios.

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

	Estudio 065		Estudio 396	
	Topotecán oral	Topotecán intravenoso	Topotecán oral	Topotecán intravenoso
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana de la supervivencia (semanas) (IC 95%)	32,3 (26,3 - 40,9)	25,1 (21,1 - 33,0)	33,0 (29,1 - 42,4)	35,0 (31,0 - 37,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,88 (0,59 - 1,31)		0,88 (0,7 - 1,11)	
Tasa de respuesta (%) (IC 95%)	23,1 (11,6 - 34,5)	14,8 (5,3 - 24,3)	18,3 (12,2 - 24,4)	21,9 (15,3 - 28,5)

Diferencia en tasa de respuestas (IC 95%)	8,3 (-6,6 - 23,1)		-3,6 (-12,6 - 5,5)	
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas) (IC 95%)	14,9 (8,3 - 21,3)	13,1 (11,6 - 18,3)	11,9 (9,7 - 14,1)	14,6 (13,3 - 18,9)
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,90 (0,60 - 1,35)		1,21 (0,96 - 1,53)	

N = número total de pacientes tratados.

IC = intervalo de confianza.

En otro estudio de fase III aleatorizado que comparaba topotecán intravenoso (i.v.) con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV) en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón, sensible y recidivante, la tasa de respuesta total fue del 24,3% para topotecán en comparación con el 18,3% para el grupo de CAV. La mediana del tiempo hasta la progresión fue similar en los dos grupos (13,3 semanas y 12,3 semanas respectivamente). Las supervivencias medianas para los dos grupos fueron de 25,0 y 24,7 semanas respectivamente. El cociente de riesgos instantáneos para la supervivencia con topotecán i.v. en relación con CAV fue de 1,04 (IC 95%: 0,78 – 1,40).

La tasa de respuesta a topotecán en el tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón combinado [n = 480] para pacientes con enfermedad recidivante sensible al tratamiento de primera línea, fue del 20,2%. La supervivencia media fue de 30,3 semanas (IC 95%: 27,6, 33,4).

En una población de pacientes con carcinoma microcítico de pulmón resistente (aquellos que no responden al tratamiento de primera línea), la tasa de respuesta a topotecán fue del 4,0%.

Carcinoma de cuello uterino

En un ensayo de fase III comparativo, aleatorizado, realizado por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG 0179), se comparó topotecán más cisplatino (n = 147) con cisplatino solo (n = 146) para el tratamiento del carcinoma de cuello de útero histológicamente confirmado, persistente, recurrente o en estadio IVB, en el que no se consideró apropiado el tratamiento curativo con cirugía y/o radiación. El tratamiento con topotecán más cisplatino demostró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia total en comparación con cisplatino en monoterapia después de ajustar para los análisis provisionales (rango logarítmico p = 0,033).

Tabla 2: Resultados del estudio Estudio GOG-0179

Población ITT		
	Cisplatino 50 mg/m² a día 1, cada 21 días	Cisplatino 50 mg/m² a día 1 + Topotecán 0,75 mg/m² a días 1- 3, cada 21 días
Supervivencia (meses)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (IC 95%)	6,5 (5,8 - 8,8)	9,4 (7,9 - 11,9)
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,76 (0,59-0,98)	
Valor p rango logarítmico	0,033	

Pacientes sin quimioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	Topotecán/Cisplatino
Supervivencia (meses)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (IC 95%)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,51 (0,31 - 0,82)	
Pacientes con quimioterapia con cisplatino previa		
	Cisplatino	Topotecán/Cisplatino
Supervivencia (meses)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (IC 95%)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	0,85 (0,59 - 1,21)	

En pacientes (n = 39) con recidiva en los 180 días posteriores a la quimiorradioterapia con cisplatino, la supervivencia mediana en el grupo de topotecán más cisplatino fue de 4,6 meses (IC 95%: 2,6, 6,1) frente a 4,5 meses (IC 95%: 2,9, 9,6) para el grupo de cisplatino con un cociente de riesgos instantáneos de 1,15 (0,59, 2,23). En aquellos pacientes (n = 102) con recidiva después de 180 días, la supervivencia mediana en el grupo de topotecán más cisplatino fue de 9,9 meses (IC 95%: 7, 12,6) frente a 6,3 meses (IC 95%: 4,9, 9,5) para el grupo de cisplatino con un cociente de riesgos instantáneos de 0,75 (0,49, 1,16).

Población pediátrica

Topotecán también fue evaluado en la población pediátrica; sin embargo, sólo se dispone de datos limitados sobre la eficacia y seguridad.

En un estudio abierto en el que participaron niños (n = 108, rango de edad: desde lactantes hasta 16 años) con tumores sólidos recidivantes o progresivos, se administró topotecán a una dosis inicial de 2,0 mg/m² como perfusión de 30 minutos durante 5 días repetida cada 3 semanas, durante hasta un año dependiendo de la respuesta al tratamiento. Los tipos de tumores incluían sarcoma de Ewing/ tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma, osteoblastoma y rabdomiosarcoma. La actividad antitumoral fue demostrada principalmente en pacientes con neuroblastoma. Las toxicidades de topotecán en pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes y resistentes fueron similares a las observadas históricamente en pacientes adultos. En este estudio, 46 pacientes (43%) recibieron G-CSF en más de 192 (42,1%) ciclos; 65 pacientes (60%) recibieron transfusiones de concentrado de hematíes y 50 (46%) de plaquetas en más de 139 y 159 ciclos (30,5% y 34,9%) respectivamente. Basándose en la toxicidad limitante de la dosis de mielosupresión, la dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en 2,0 mg/m²/día con G-CSF y 1,4 mg/m²/día sin G-CSF en un estudio farmacocinético en pacientes pediátricos con tumores sólidos resistentes (ver sección 5.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras la administración intravenosa de topotecán a dosis de entre 0,5 y 1,5 mg/m² como perfusión de 30 minutos diaria durante cinco días, topotecán ha mostrado un alto aclaramiento plasmático de 62 l/h (DE 22), correspondiente a aproximadamente 2/3 del flujo sanguíneo hepático. Topotecán también tiene un alto volumen de distribución, alrededor de 132 l (DE 57), y una semivida relativamente corta de 2-3 horas. La comparación de los parámetros farmacocinéticos no ha indicado ningún cambio en la farmacocinética durante los 5 días de administración. El área bajo la curva aumentaba aproximadamente en proporción al

incremento de la dosis. Hay poca o ninguna acumulación de topotecán con la dosis diaria repetida y no hay indicios de un cambio en la farmacocinética después de múltiples dosis. Los estudios preclínicos indican que la unión a proteínas plasmáticas de topotecán es baja (35%) y la distribución entre las células sanguíneas y el plasma es bastante homogénea.

Biotransformación

La eliminación de topotecán sólo ha sido parcialmente investigada en el hombre. Una vía principal de aclaramiento de topotecán era por hidrólisis del anillo de lactona para formar el carboxilato de anillo abierto.

El metabolismo representa <10% de la eliminación de topotecán. En orina, plasma y heces se ha identificado un metabolito N-desmetil, del que se demostró que tenía una actividad similar o menor que el compuesto original en un ensayo basado en células. El cociente AUC del metabolito:compuesto original era < 10% tanto para topotecán total como para topotecán lactona. En la orina se ha identificado un metabolito de O-glucuronidación de topotecán y N-desmetil-topotecán.

Eliminación

La recuperación totalde sustancias relacionadas con topotecán tras cinco dosis diarias de topotecán fue del 71%-76% de la dosis i.v. administrada. Aproximadamente el 51% se eliminó como topotecán total y el 3% como N-desmetil-topotecán en la orina. La eliminación por vía fecal de topotecán total representó el 18% mientras que la eliminación por vía fecal del N-desmetil-topotecán fue del 1,7%. En total, el metabolito N-desmetil contribuía a una media de menos del 7% (rango 4%-9%) del total de sustancias relacionadas con topotecan halladas en la orina y las heces. El topotecán-O-glucurónido y N-desmetil-topotecán-O-glucurónido en la orina eran menos del 2,0%.

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 y 10 mg/dl) se redujo a aproximadamente el 67% cuando se comparó con un grupo control de pacientes. La semivida de topotecán aumentó aproximadamente un 30% pero no se observó un cambio claro en el volumen de distribución. El aclaramiento plasmático del topotecán total (forma activa e inactiva) en pacientes con insuficiencia hepática sólo se redujo aproximadamente un 10% en comparación con el grupo control de pacientes.

Insuficiencia renal

El aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 41-60 ml/min.) se redujo a aproximadamente el 67% en comparación con los pacientes de control. El volumen de distribución estaba ligeramente reducido y la semivida sólo aumentó en un 14%. En pacientes con insuficiencia renal moderada, el aclaramiento plasmático de topotecán se redujo al 34% del valor en pacientes control. La semivida media aumentó de 1,9 horas a 4,9 horas.

Edad/peso

En un estudio poblacional, una serie de factores que incluían la edad, peso y ascitis no tuvieron un efecto significativo sobre el aclaramiento de topotecán total (forma activa e inactiva).

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de topotecán administrado como una perfusión de 30 minutos durante 5 días en dos estudios. Un estudio incluía un rango de dosis de 1,4 mg/m² a 2,4 mg/m² en niños (edades comprendidas entre 2 y 12 años, n = 18), adolescentes (con edades comprendidas entre 12 y 16 años, n = 9), y adultos jóvenes (edades comprendidas entre 16 y 21 años, n = 9) con tumores sólidos resistentes. El segundo estudio incluía 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 apreciaron diferencias aparentes en la farmacocinética de topotecán entre los niños, adolescentes, y jóvenes adultos con tumores sólidos o leucemia, pero los datos son demasiados limitados para extraer conclusiones definitivas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Como resultado de su mecanismo de acción, topotecán es genotóxico para las células de mamíferos (células de linfoma de ratón y linfocitos humanos) *in vitro* y células de médula ósea de ratón *in vivo*. Topotecán también demostró que provocaba letalidad embriofetal cuando se administraba a ratas y conejos.

En los estudios de toxicidad reproductiva con topotecán en ratas no se observó ningún efecto sobre la fertilidad en machos o hembras, sin embargo en las hembras se observó una super-ovulación y pérdida de preimplantación ligeramente mayor.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de topotecán.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido tartárico (E334)

Ácido clorhídrico (E507) (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Viales sin abrir

36 meses.

Soluciones diluidas

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en uso del medicamento durante 30 días a 25°C bajo condiciones de luz normal y a 2-8 °C cuando está protegido de la luz. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de usarse serán responsabilidad del usuario y normalmente no serán

superiores de 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asepticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de la dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Topotecán Accord de 1 ml se acondiciona en un vial de vidrio topacio Tipo I de 2 ml, cerrado con un tapón de goma de flurotec de 13 mm y sellado con un sello azul royal desprendible de 13 mm.

Topotecán Accord de 4 ml se acondiciona en un vial de vidrio topacio Tipo I de 5 ml, cerrado con un tapón de goma de flurotec de 13 mm y sellado con un sello azul royal desprendible de 13 mm.

Topotecan Accord esta disponible en estuches conteniendo 1 vial y 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Topotecán Accord se presenta como un concentrado estéril conteniendo 1 mg de topotecán en 1 ml de solución y 4 mg de topotecán en 4 ml de solución.

Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para detectar posibles problemas de partículas o decoloración. Este medicamento es una solución de color amarillo claro. Si se observan partículas visibles, el producto no se debe administrar. Se requiere la posterior dilución con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución para inyección de glucosa 50 mg/ml (5%) para obtener una concentración final entre 25 y 50 microgramos/ml previos a la administración al paciente.

Deben adoptarse los procedimientos habituales para la adecuada manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos, esto es:

- Se debe formar al personal para reconstituir el 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, incluidas mascarilla, gafas y guantes.
- Todos los materiales utilizados para la administración o limpieza, incluidos los guantes, se deben colocar en bolsas de eliminación de residuos de alto riesgo para incinerarlos a alta temperatura. El residuo líquido puede eliminarse con agua abundante.
- El contacto accidental con la piel o los ojos se debe tratar de inmediato con agua abundante.
- Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales para la eliminación de medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76570

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

Septiembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025