

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Actavis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato),.
Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 1 mg di topotecan.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni flaconcino contiene 0,52 mg (0,0225 mmol) di sodio, .

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Topotecan in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule (CPPC) recidivante per i quali non è considerato appropriato un ulteriore trattamento con il regime terapeutico di prima linea (vedere paragrafo 5.1).

Topotecan in associazione con cisplatino è indicato nelle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina recidivante dopo radioterapia e nelle pazienti allo stadio IVB della malattia. Le pazienti con precedente esposizione a cisplatino richiedono un prolungato intervallo libero da trattamento per giustificare il trattamento con tale associazione (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di topotecan deve essere limitato ad unità specializzate nella somministrazione di chemioterapia citotossica e deve essere somministrato solo sotto la direzione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

Quando viene utilizzato in associazione con cisplatino, si devono consultare le informazioni complete per la prescrizione di cisplatino.

Prima della somministrazione del primo ciclo di topotecan, i pazienti devono avere un valore di base della conta dei neutrofili pari a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, una conta delle piastrine pari a $\geq 100 \times 10^9/l$ e un livello di emoglobina di ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione, se necessario).

Carcinoma del polmone a piccole cellule

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m² di superficie corporea/die, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per cinque giorni consecutivi, con un intervallo di tre settimane tra l'inizio di ciascun ciclo.

Se ben tollerato, il trattamento può continuare fino a progressione della malattia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dosi successive

Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore dei neutrofili non è $\geq 1 \times 10^9/l$, la conta delle piastrine non è $\geq 100 \times 10^9/l$, e il tasso di emoglobina non è ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione, se necessario).

La pratica oncologica standard per il trattamento della neutropenia prevede la somministrazione di topotecan con altri medicinali (ad es G-CSF) o la riduzione del dosaggio per mantenere la conta dei neutrofili.

Se si opta per la riduzione del dosaggio in pazienti che presentano una grave neutropenia (neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$) per sette giorni o più, o una grave neutropenia associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, la dose deve essere ridotta di 0,25 mg/m²/die fino a raggiungere la dose di 1,25 mg/m²/die (o successivamente ulteriormente ridotta fino a 1,0 mg/m²/die, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$.

Nelle sperimentazioni cliniche il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m², sarebbe stata necessaria una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Carcinoma della cervice uterina

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di 0,75 mg/m²/die somministrata come infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti nei giorni 1, 2 e 3. Il cisplatino viene somministrato come infusione endovenosa nel giorno 1 alla dose di 50 mg/m²/die e dopo la somministrazione della dose di topotecan. Questo schema di trattamento è ripetuto ogni 21 giorni per sei cicli o fino alla progressione della malattia.

Dosi successive

Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore della conta dei neutrofili non sia superiore o uguale a $1,5 \times 10^9/l$, la conta delle piastrine non sia superiore o uguale a $100 \times 10^9/l$ e il valore di emoglobina non sia superiore o uguale a 9 g/dl (dopo trasfusione se necessaria).

La pratica oncologica standard per il trattamento della neutropenia prevede la somministrazione di topotecan con altri medicinali (ad es G-CSF) o la riduzione del dosaggio per mantenere la conta dei neutrofili.

Se si opta per la riduzione del dosaggio in pazienti che presentano una grave neutropenia (conta neutrofili minore di $0,5 \times 10^9/l$) per sette giorni o più, o una grave neutropenia associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, la dose deve essere ridotta del 20 % a 0,60 mg/m²/die per i cicli successivi (o successivamente ulteriormente ridotta fino a 0,45 mg/m²/die, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$.

Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale

Monoterapia (carcinoma del polmone a piccole cellule)

Non sono disponibili informazioni sufficienti per suggerire modalità di trattamento dei pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min. Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule con clearance della creatinina compresa tra 20 e 39 ml/min la dose in monoterapia raccomandata è di 0,75 mg/m²/die per cinque giorni consecutivi.

Terapia di associazione (carcinoma della cervice uterina)

Negli studi clinici con topotecan in associazione con cisplatino per il trattamento del carcinoma della cervice uterina, la terapia è stata iniziata solo nei pazienti con creatinina sierica inferiore o uguale a 1,5 mg/dl. Se, durante la terapia in associazione topotecan/cisplatino la creatinina sierica supera 1,5 mg/dl, si raccomanda di consultare le informazioni complete per la prescrizione per eventuali indicazioni relative alla riduzione/continuazione del cisplatino. Se viene sospeso il cisplatino, ci sono dati insufficienti relativamente alla possibile continuazione del topotecan in monoterapia in pazienti con carcinoma della cervice uterina.

Popolazione pediatrica

A causa della limitata esperienza nei bambini, non può essere data alcuna raccomandazione per il trattamento di bambini con Topotecan Actavis (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Topotecan Actavis è per infusione intravenosa dopo ricostituzione e diluizione. Deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Precauzioni da prendere prima di mangiare o somministrare

La ricostituzione e la diluizione del medicinale deve essere eseguita da personale addestrato. La preparazione deve essere condotta in un'area preposta in condizioni asettiche. E' necessario indossare adeguati indumenti protettivi "usa e getta": guanti, occhiali, camici e mascherina. Bisogna prendere ogni precauzione per evitare che il medicinale venga accidentalmente in contatto con gli occhi. Nel caso ciò avvenga lavarli con grandi quantità di acqua. Quindi rivolgersi ad un medico per una adeguata valutazione clinica. In caso di contatto con la cute detergere estensivamente la parte interessata con grandi quantità di acqua. Dopo che si sono tolti i guanti lavarsi sempre le mani. vedere paragrafo 6.6.

Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare i preparati citotossici.

4.3 Controindicazioni

Topotecan è controindicato nei pazienti che:

- abbiano una storia di grave ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- stiano allattando (vedere paragrafo 4.6)
- presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofilici < 1,5 x 10⁹/l e/o da una conta delle piastrine ≤ 100 x 10⁹/l.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La tossicità ematologica è correlata al dosaggio ed è necessario controllare periodicamente i valori emocromocitometrici, incluse le piastrine (vedere paragrafo 4.2).

In comune con altri medicinali citotossici, il topotecan può causare grave mielosoppressione.

Nei pazienti trattati con topotecan è stata riportata mielosoppressione che porta a sepsi, la quale è potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.8).

La neutropenia indotta da topotecan può causare colite neutropenica. Negli studi clinici con topotecan sono stati riportati casi di decesso causati da colite neutropenica. Nei pazienti che presentano febbre, neutropenia e un tipo di dolore addominale compatibile, deve essere presa in considerazione la possibilità di colite neutropenica.

Topotecan è stato associato a casi di malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease*, ILD), alcuni dei quali fatali (vedere paragrafo 4.8).

I fattori di rischio preesistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di medicinali pneumotossici e/o di fattori di crescita granulocitari. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di ILD (ad esempio tosse, febbre, dispnea e/o ipossia), e topotecan deve essere interrotto qualora la nuova diagnosi di malattia polmonare interstiziale venisse confermata.

Topotecan in monoterapia e topotecan in associazione con cisplatino sono comunemente associati a trombocitopenia clinicamente rilevante. Questo deve essere tenuto presente quando viene prescritto topotecan, ad esempio nel caso vengano considerati per la terapia pazienti con un rischio aumentato di sanguinamento tumorale.

Come atteso, pazienti con performance status scarso (PS >1) presentano una percentuale di risposta inferiore e una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre, infezione e sepsi (vedere paragrafo 4.8).

E' importante valutare il performance status al momento della somministrazione della terapia, per assicurarsi che i pazienti non siano peggiorati fino a raggiungere un performance status 3.

Non si dispone di esperienza clinica sufficiente sull'uso di topotecan in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o con grave compromissione della funzionalità epatica (bilirubina sierica \geq 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L'uso di topotecan non è consigliato in questi gruppi di pazienti.

In un numero limitato di pazienti con compromissione della funzione epatica (valori di bilirubina sierica compresi tra 1,5 e 10 mg/dl), è stata somministrato topotecan per via endovenosa alla dose di 1,5 mg/m² per cinque giorni ogni tre settimane. E' stata osservata una riduzione della clearance di topotecan. Tuttavia i dati disponibili sono insufficienti per suggerire una posologia in questo gruppo di pazienti.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, è quindi essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica di interazione, in vivo, nell'uomo.

Topotecan non inibisce gli enzimi P450 umani (vedere paragrafo 5.2). In uno studio di popolazione per via endovenosa, la somministrazione concomitante di granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroidi non ha evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica di topotecan totale (forma attiva e inattiva).

Nel caso di associazione di topotecan con altri agenti chemioterapici, potrebbe essere richiesta la riduzione delle dosi di ciascun medicinale al fine di migliorare la tollerabilità. Tuttavia, nelle associazioni con composti a base di platino, esiste una diversa interazione dipendente dalla sequenza di somministrazione del composto a base di platino, se somministrato al giorno 1 o 5 del trattamento con topotecan. Se cisplatino o carboplatino sono somministrati al giorno 1 del

trattamento con topotecan, al fine di migliorare la tollerabilità deve essere somministrata una dose inferiore di ciascun agente, in confronto alla dose di ciascun agente che può essere somministrata se il composto a base di platino viene somministrato al giorno 5 del trattamento con topotecan.

Quando topotecan (0,75 mg/m²/die per 5 giorni consecutivi) e cisplatino (60 mg/m²/die al giorno 1) sono stati somministrati a 13 pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio, è stato notato un lieve incremento della AUC (12 %, n=9) e della C_{max} (23 %, n=11) al giorno 5. E' improbabile che tale incremento abbia rilevanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Come per tutte le chemioterapie citotossiche, devono essere raccomandati metodi contraccettivi efficaci nel caso uno dei due partner sia trattato con topotecan.

Donne potenzialmente fertili

Negli studi preclinici è risultato che topotecan causa letalità embrio-fetale e malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Come altri medicinali citotossici, topotecan può causare danno fetale e pertanto si deve raccomandare alle donne che potenzialmente possono avere una gravidanza, di evitare la gravidanza durante la terapia con topotecan.

Gravidanza

Se topotecan è utilizzato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia con topotecan, la paziente deve essere avvertita riguardo ai potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Topotecan è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non sia noto se topotecan venga escreto nel latte umano, l'allattamento al seno deve essere sospeso all'inizio della terapia.

Fertilità

Negli studi di tossicità sulla riproduzione nei ratti non sono stati osservati effetti sulla fertilità nel maschio o nella femmina (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia non si può escludere che, come altri medicinali citotossici, topotecan sia genotossico ed abbia effetti sulla fertilità, compresa la fertilità nel maschio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Tuttavia se persistono sintomi di fatica e astenia, occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi di *dose-finding*, comprendenti 523 pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio recidivante e 631 pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante, il fattore limitante la dose di topotecan in monoterapia è stata la tossicità ematologica. La tossicità è risultata prevedibile e reversibile. Non sono stati evidenziati segni di tossicità cumulativa, ematologica o non ematologica.

Il profilo degli effetti indesiderati di topotecan quando associato con cisplatino negli studi clinici nel carcinoma della cervice uterina è coerente con quello osservato con topotecan in monoterapia. La tossicità ematologica complessiva è più bassa nei pazienti trattati con

topotecan in associazione con cisplatino in confronto a topotecan in monoterapia, ma più elevata rispetto a cisplatino da solo.

Sono stati osservati ulteriori effetti indesiderati quando topotecan è stato somministrato in associazione con cisplatino, tuttavia, tali eventi sono stati osservati con cisplatino in monoterapia e non sono attribuibili a topotecan.

E' necessario consultare le informazioni per la prescrizione di cisplatino per un elenco completo degli effetti indesiderati associati all'impiego di cisplatino.

I dati integrati di sicurezza per topotecan in monoterapia sono presentati di seguito.

Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza assoluta (tutti gli eventi riportati). Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), inclusi i casi isolati e non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Molto comuni: Infezioni

Comuni: Sepsi¹
¹Decessi dovuti a sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni: Neutropenia febbrile
Neutropenia (vedere patologie gastrointestinali sotto)
Trombocitopenia
Anemia
Leucopenia

Comuni Pancitopenia

Non noti Sanguinamento grave (associato a trombocitopenia)

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: Reazione di ipersensibilità, incluso rash.

Rari: Reazioni anafilattiche
Angioedema
Orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni: Anoressia (che può essere grave)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: Malattia polmonare interstiziale (alcuni casi sono stati fatali)

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: Nausea, vomito e diarrea (tutte queste possono essere gravi)

Costipazione
Dolore addominale¹
Mucosite

¹E' stata riportata, come complicazione della neutropenia indotta da topotecan, colite neutropenica, compresi casi fatali di colite neutropenica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Comuni: Iperbilirubinemia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comuni: Alopecia

Comuni: Prurito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: Piressia
Astenia
Affaticamento

Comuni: Malessere

Molto rari: Stravaso ³

³Lo stravaso del medicinale è stato riportato molto raramente. Le reazioni sono state lievi e non hanno in genere richiesto una terapia specifica.

L'incidenza delle reazioni avverse sopra citate può essere più elevata nei pazienti che hanno uno scarso performance status (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze associate ad eventi avversi ematologici e non-ematologici elencati di seguito sono relative alle segnalazioni di eventi avversi considerati correlati/possibilmente correlati alla terapia con topotecan.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ematologici

Neutropenia: grave (conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$), è stata osservata durante il primo ciclo nel 55 % dei pazienti e con durata \geq sette giorni nel 20 % dei pazienti e globalmente nel 77 % dei pazienti (39 % dei cicli). In associazione con una grave neutropenia, è stata riscontrata febbre o infezione nel 16 % dei pazienti durante il primo ciclo e globalmente nel 23% dei pazienti (6 % dei cicli). Il tempo mediano di comparsa di una grave neutropenia è stato di nove giorni e la durata mediana di sette giorni. Una grave neutropenia è durata, globalmente, più di sette giorni nell'11 % dei cicli. Tra tutti i pazienti trattati nelle sperimentazioni cliniche (inclusi sia quelli affetti da grave neutropenia sia quelli che non hanno sviluppato gravi neutropenie), l'11 % (4 % dei cicli) ha manifestato febbre e il 26 % (9 % dei cicli) ha contratto infezioni. Inoltre, il 5 % di tutti i pazienti trattati (1 % dei cicli) ha sviluppato sepsi (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia: grave (conta delle piastrine inferiore a $25 \times 10^9/l$) nel 25 % dei pazienti (8 % dei cicli); moderata (conta delle piastrine tra $25,0$ e $50,0 \times 10^9/l$) nel 25 % dei pazienti (15 % dei cicli). Il tempo mediano di comparsa delle trombocitopenie gravi è stato il 15°giorno e la durata mediana è risultata di 5 giorni.

La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 4 % dei cicli. Segnalazioni di sequele significative associate alla trombocitopenia, compresi casi fatali dovuti a sanguinamento tumorale, non sono state frequenti.

Anemia: da moderata a grave ($Hb \leq 8,0$ g/dl) nel 37 % dei pazienti (14 % dei cicli). La trasfusione di globuli rossi è stata effettuata nel 52 % dei pazienti (21 % dei cicli).

Non-ematologici

Gli effetti non ematologici riportati frequentemente sono stati quelli gastrointestinali come nausea (52 %), vomito (32 %), diarrea (18 %), stipsi (9 %) e mucosite (14 %). L'incidenza di nausea (grado 3 e 4), vomito, diarrea e mucosite di grado severo è stata rispettivamente del 4, 3, 2 e 1 %.

E' stato anche riscontrato dolore addominale di grado lieve nel 4 % dei pazienti.

Durante la somministrazione di topotecan è stata osservata la comparsa di affaticamento nel 25 % circa dei pazienti e di astenia nel 16 % dei pazienti. L'incidenza dell'affaticamento e dell'astenia di grave entità (grado 3 o 4) è stata rispettivamente del 3 e 3 %.

Nel 30 % dei pazienti è stata osservata alopecia totale o marcata, e nel 15 % dei pazienti alopecia parziale.

Altri effetti gravi indesiderati, che si sono manifestati nei pazienti, ritenuti correlati o possibilmente correlati con il trattamento con topotecan, sono stati: anoressia (12 %), malessere (3 %) e iperbilirubinemia (1 %).

Sono state riportate raramente reazioni da ipersensibilità, incluse eruzioni cutanee, orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche. Negli studi clinici, rash sono stati riportati nel 4 % dei pazienti e prurito nell'1,5 % dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio in pazienti trattati con topotecan per via endovenosa (fino a 10 volte la dose raccomandata) e con topotecan capsule (fino a 5 volte la dose raccomandata). I segni e sintomi del sovradosaggio osservati sono risultati essere congruenti con gli eventi indesiderati noti associati al topotecan (vedere paragrafo 4.8). Le principali complicazioni del sovradosaggio sono la depressione midollare e la mucosite. Elevati livelli degli enzimi epatici sono stati inoltre segnalati nel sovradosaggio con topotecan per via endovenosa.

Non è noto alcun antidoto per il sovradosaggio di topotecan. Ulteriori trattamenti devono essere conformi alle indicazioni cliniche o alle raccomandazioni del centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX17.

L'attività antitumorale di topotecan comporta l'inibizione della topoisomerasi-I, un enzima strettamente coinvolto nella duplicazione del DNA, in quanto allenta la tensione torsionale generata davanti alla forcella di replicazione in movimento.

Topotecan inibisce la topoisomerasi-I mediante la stabilizzazione del complesso covalente tra l'enzima e il filamento interrotto di DNA, che costituisce un intermedio del processo catalitico. A livello cellulare, l'effetto dell'inibizione della topoisomerasi-I da parte di topotecan è l'induzione di filamenti singoli, interrotti, di DNA associati alla proteina.

CPPC recidivante

Uno studio di fase III (studio 478) ha confrontato topotecan orale più Best Supportive Care (BSC) (n = 71) con BSC da solo (n = 70) in pazienti che avevano presentato una recidiva dopo la terapia di prima linea (tempo mediano alla progressione [TTP] dalla terapia di prima linea: 84 giorni per topotecan orale + BSC, 90 giorni per BSC) e per i quali non era considerato appropriato un ulteriore trattamento con chemioterapia per via endovenosa. Il gruppo topotecan orale più BSC ha presentato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza globale in confronto al gruppo BSC da solo (Log-rank p = 0,0104). L'hazard ratio non aggiustato per il gruppo topotecan orale più BSC in confronto al gruppo BSC da solo è stato di 0,64 (95 % I.C.; 0,45; 0,90). La mediana della sopravvivenza per i pazienti trattati con topotecan + BSC è stata di 25,9 settimane (95 % I.C. 18,3; 31,6) in confronto a 13,9 settimane (95 % I.C. 11,1; 18,6) per i pazienti che ricevevano BSC da solo (p = 0.0104).

I dati sui sintomi riportati dagli stessi pazienti, raccolti attraverso una valutazione in aperto, hanno mostrato una consistente tendenza da parte di topotecan orale + BSC ad avere un beneficio sulla sintomatologia.

Sono stati condotti uno studio di Fase 2 (Studio 065) e uno di Fase 3 (Studio 396) per valutare l'efficacia di topotecan orale in confronto a topotecan per via endovenosa in pazienti che avevano avuto una ricaduta dopo ≥ 90 giorni dal completamento di un precedente regime chemioterapico (vedere Tabella 1). I dati sui sintomi riportati dagli stessi pazienti, raccolti attraverso una valutazione in aperto effettuata utilizzando una scala sui sintomi in ciascuno dei due studi, topotecan per via orale o endovenosa è risultato essere associato ad una palliazione dei sintomi simile nei pazienti con ricaduta di carcinoma polmonare a piccole cellule (CPPC).

Tabella 1. Riepilogo dei dati relativi a sopravvivenza, percentuali di risposta, tempo alla progressione nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule trattati con topotecan per via orale o endovenosa

	Studio 065		Studio 396	
	Topotecan via orale	Topotecan via endovenosa	Topotecan via orale	Topotecan via endovenosa
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sopravvivenza mediana (settimane) (95 % IC)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Percentuale di risposte (%) (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)
Differenza nelle percentuali di risposta (95 % IC)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tempo mediano alla progressione (settimane) (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 = numero totale di pazienti trattati.

IC = intervallo di confidenza.

In un altro studio randomizzato di fase III che ha confrontato topotecan per via endovenosa a ciclofosfamide, doxorubicina e vincristina (CAV) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante, sensibile, la percentuale complessiva di risposta è stata di 24,3 % per topotecan in confronto a 18,3 % per il gruppo CAV.

Il tempo mediano alla progressione è stato simile nei due gruppi (13,3 settimane e 12,3 settimane rispettivamente). La sopravvivenza mediana per i due gruppi è stata di 25,0 e 24,7 settimane rispettivamente. L' Hazard ratio per la sopravvivenza di topotecan per via endovenosa rispetto al CAV è stato di 1,04 (95 % I.C.: 0,78-1,40).

La percentuale di risposta a topotecan nel programma combinato (n = 480) nel carcinoma a piccole cellule, nei pazienti con malattia recidivante sensibile alla terapia di prima linea, è stato del 20,2 %. La sopravvivenza mediana è risultata pari a 30,3 settimane (95 % IC: 27,6; 33,4).

In una popolazione di pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule refrattario (pazienti che non rispondono alla terapia di prima linea), la percentuale di risposta a topotecan è stata pari al 4,0 %.

Carcinoma della cervice uterina

In uno studio di fase III randomizzato di confronto condotto dal Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), topotecan più cisplatino (n = 147) è stato confrontato con cisplatino da solo (n = 146) nel trattamento della cervice uterina stadio IVB recidivante, confermato istologicamente come persistente, quando trattamenti curativi chirurgici e/o radioterapici non erano stati considerati appropriati. Topotecan più cisplatino ha indotto un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto a cisplatino in monoterapia dopo gli aggiustamenti per l'analisi ad interim (Log-rank p = 0,033).

Tabella 2 Risultati dello studio GOG-0179

Popolazione ITT

	Cisplatino 50 mg/m² d.1 q21 d.	Cisplatino 50 mg/m² d.1 + Topotecan 0,75 mg/ m² dx3 q21
Sopravvivenza (mesi)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % IC)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-value	0,033	
Pazienti senza precedente chemioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % IC)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % IC)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pazienti con precedente chemioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % IC)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,85 (0,59; 1,21)	

Nei pazienti (n = 39) con ricadute entro 180 giorni dopo chemioradioterapia con cisplatino, la sopravvivenza mediana nel braccio topotecan più cisplatino è stata di 4,6 mesi (95 % I.C.: 2,6; 6,1) in confronto a 4,5 mesi (95 % I.C.: 2,9; 9,6) del braccio cisplatino con un hazard ratio di 1,15 (0,59; 2,23). Nei pazienti (n = 102) con recidive oltre 180 giorni, la sopravvivenza mediana è stata di 9,9 mesi (95 % I.C.: 7; 12,6) nel braccio topotecan più cisplatino in confronto a 6,3 mesi (95 % I.C.: 4,9; 9,5) nel braccio cisplatino, con un hazard ratio di 0,75 (0,49; 1,16).

Popolazione pediatrica

Topotecan è stato valutato anche nella popolazione pediatrica; tuttavia, sono disponibili solo dati limitati sulla efficacia e sicurezza.

In uno studio in aperto che comprendeva bambini (n = 108, range di età: da infantile fino a 16 anni) affetti da tumori solidi recidivanti o in progressione, topotecan è stato somministrato ad una dose iniziale di 2,0 mg/ m² somministrati con una infusione della durata di 30 minuti per 5 giorni, ripetuta ogni 3 settimane fino ad un anno in base alla risposta alla terapia. Lo studio includeva casi di sarcoma di Ewing/tumori primitivi neuroectodermici, neuroblastoma, osteoblastoma e rhabdomyosarcoma. L'attività antitumorale è stata dimostrata principalmente nei pazienti affetti da neuroblastoma. La tossicità di topotecan nei pazienti pediatrici con tumori solidi recidivanti e refrattari è stata simile a quella storicamente osservata nei pazienti adulti. In questo studio, quarantasei pazienti (43 %) hanno ricevuto G-CSF nel corso di 192 cicli (42,1 %); sessantacinque (60 %) hanno ricevuto trasfusioni di emazie e cinquanta (46%) di piastrine nel corso di 139 e 159 cicli (30,5 % e 34,9 %) rispettivamente. In uno studio di farmacocinetica in pazienti pediatrici affetti da tumori solidi refrattari, la dose massima tollerata (MTD), definita in base alla tossicità da mielosoppressione dose-limitante, è stata stabilita a 2,0 mg/m²/die con G-CSF e 1,4 mg/ m²/die senza G-CSF (vedere paragrafo 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione endovenosa di topotecan alle dosi da 0,5 a 1,5 mg/m² mediante infusione di 30 minuti al giorno per 5 giorni, topotecan ha dimostrato un'elevata clearance plasmatica di 62 l/h (DS 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato. Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, circa 132 l (d.s. 57), e un'emivita relativamente breve di 2-3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione. L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. L'accumulo di topotecan a seguito di dosi giornaliere ripetute è assente o è limitato e non sono evidenti

modifiche nella farmacocinetica dopo dosi multiple. Studi pre-clinici indicano che il legame di topotecan con le proteine del plasma è basso (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma abbastanza omogenea.

L'eliminazione di topotecan non è stata valutata completamente nell'uomo. Una via importante di eliminazione di topotecan è risultata l'idrolisi dell'anello lattonico per formare l'anello aperto carbossilato.

Il metabolismo rappresenta meno del 10 % dell'eliminazione di topotecan. E' stato trovato nelle urine, nel plasma e nelle feci un metabolita N-desmetil che ha dimostrato avere attività simile o inferiore a quella del farmaco immutato in un saggio basato su cellule. Il rapporto medio AUC metabolita-farmaco immutato è risultato meno del 10 % sia per topotecan totale che per topotecan lattone. Sono stati identificati nelle urine un metabolita del topotecan O-glucuronidato e N-desmetil topotecan.

Il recupero complessivo di materiale correlato al medicinale a seguito di cinque dosi giornaliere di topotecan è variato dal 71 al 76 % della dose somministrata per via endovenosa. Circa il 51 % è stato escreto nelle urine come topotecan totale e il 3 % è stato escreto come N-desmetil topotecan. L'eliminazione fecale di topotecan totale ha contribuito al 18 % mentre l'eliminazione fecale di N-desmetil topotecan è stata pari all'1,7 %. Complessivamente, il metabolita N-desmetil ha contribuito in media per meno del 7 % (range 4-9 %) del totale del materiale correlato al medicinale raccolto nelle urine e nelle feci. Topotecan-O-glucuronide e N-desmetil topotecan-O-glucuronide nelle urine sono risultati inferiori al 2,0 %.

Dati *in vitro*, in microsomi epatici umani, suggeriscono la formazione di piccole quantità di topotecan N-desmetilato. *In vitro*, topotecan non ha inibito gli enzimi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A né tantomeno gli enzimi umani citosolici diidropirimidina o xantina ossidasi.

La *clearance* di topotecan, quando somministrato in associazione con cisplatino (cisplatino giorno 1, topotecan dal giorno 1 al 5), è risultata ridotta al giorno 5 in confronto al giorno 1 (19,1 l/h/m² in confronto a 21,3 l/h/m² [n = 9]) (vedere paragrafo 4.5).

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione della funzione epatica (bilirubina sierica compresa tra 1,5 e 10 mg/dl) è scesa a circa il 67 % del valore osservato in un gruppo di pazienti di controllo. L'emivita di topotecan è aumentata di circa il 30 % ma non si è osservata alcuna chiara variazione del volume di distribuzione. La *clearance* plasmatica di topotecan totale (forma attiva e inattiva) nei pazienti con insufficienza epatica è diminuita solamente del 10 % circa rispetto al gruppo di pazienti di controllo.

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina 41-60 ml/min) è scesa a circa il 67 % rispetto ai pazienti di controllo. Il volume di distribuzione è diminuito leggermente e pertanto l'emivita è aumentata solamente del 14 %. Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale, la *clearance* plasmatica di topotecan è risultata ridotta al 34 % del valore osservato nei pazienti di controllo. L'emivita media è aumentata da 1,9 ore a 4,9 ore.

In uno studio di cinetica di popolazione, vari fattori inclusi età, peso e ascite non hanno avuto effetto significativo sulla *clearance* di topotecan totale (forma attiva e inattiva).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di topotecan somministrato con una infusione della durata di 30-minuti per 5 giorni è stata valutata in due studi. Uno studio includeva dosi comprese tra 1,4 mg/m² e 2,4 mg/m² in bambini (da 2 a 12 anni di età, n = 18), adolescenti (da 12 a 16 anni di età, n = 9), e giovani adulti (da 16 a 21 anni di età, n = 9), affetti da tumori solidi refrattari. Il secondo studio includeva dosi comprese tra 2,0 mg/m² e 5,2 mg/m² in bambini (n = 8), adolescenti (n = 3) e giovani adulti (n = 3) affetti da leucemia. In tali studi non si sono osservate evidenti differenze nella farmacocinetica di topotecan nei bambini, adolescenti e nei pazienti giovani adulti affetti da tumori solidi o da leucemia, ma i dati sono troppo limitati per trarre conclusioni definitive.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come risultato del suo meccanismo di azione, topotecan è genotossico sulle cellule di mammiferi (cellule di linfoma di topo e linfociti umani) *in vitro* e sulle cellule di midollo osseo del topo *in vivo*.

È stato anche osservato che topotecan causa letalità embrionofetale quando è somministrato ai ratti e ai conigli.

Negli studi di tossicità riproduttiva con topotecan nei ratti non vi è stato alcun effetto sulla fertilità del maschio o della femmina; tuttavia, nelle femmine sono stati osservati super-ovulazione e un leggero aumento delle perdite pre-impianto.

La potenziale carcinogenicità del topotecan non è stata studiata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Acido tartarico (E334)

Sodio idrossido

Acido cloridrico (E507)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini

3 anni.

Soluzioni ricostituite e diluite

La stabilità chimica e fisica del concentrato è stata dimostrata per 24 ore a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normali condizioni di luce e per 24 ore da 2°C a 8°C , protetto dalla luce.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ottenuta **dopo diluizione** del concentrato in 9 mg/ml di soluzione per iniezione di sodio cloruro (0,9 %) o in 50 mg/ml di soluzione per infusione di glucosio (5 %) è stata dimostrata per 4 ore alla temperatura di $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normali condizioni di luce. I campioni concentrati furono conservati per 12 ore e 24 ore rispettivamente a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ dopo ricostituzione, e quindi diluiti.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nelle responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore da 2°C a 8°C , fatto salvo che la ricostituzione/diluizione sia stata condotta in condizioni asettiche convalidate e controllate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo I (5 ml) con tappo grigio in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio con chiusura a scatto in plastica contenente 1 mg di topotecano. Ciascun flaconcino è avvolto in un rivestimento protettivo.

Topotecano Actavis è disponibile in confezioni da 1 flaconcino e da 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di Topotecan Actavis 1 mg devono essere ricostituiti con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Poiché Topotecan Actavis 1 mg contiene un surdosaggio di riempimento del 10 %, il concentrato chiaro è di colore giallo pallido e fornisce 1 mg di topotecan per ml. Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluito o con 9 mg/ml di sodio cloruro soluzione per iniezione (0,9 %) o con 50 mg/ml di glucosio soluzione per infusione (5 %).

Si devono adottare le procedure abituali per il corretto uso e smaltimento dei medicinali antitumorali, e precisamente:

1. La ricostituzione della medicina deve essere eseguita da personale istruito.
2. La preparazione deve essere condotta in un'area preposta in condizioni asettiche.
3. È necessario indossare indumenti protettivi "usa e getta": guanti, occhiali, camici e mascherina.
4. Bisogna prendere ogni precauzione per evitare che il medicinale venga accidentalmente in contatto con gli occhi. Nel caso ciò avvenga lavarli con grandi quantità di acqua. Quindi rivolgersi ad un medico per un'adeguata valutazione clinica.
5. In caso di contatto con la cute detergere estensivamente la parte interessata con grandi quantità di acqua. Dopo che si sono tolti i guanti lavarsi sempre le mani.
6. Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare i preparati citotossici.
7. Si devono osservare precauzioni ed attenzione particolari nell'eliminare gli elementi (siringhe, aghi etc.) usati per la ricostituzione e/o la diluizione di medicinali citotossici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 06 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Actavis 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 4 mg di topotecan (come cloridrato).

Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 1 mg di topotecan.

Eccipiente con effetto noto:

ogni flaconcino contiene 2,07 mg di sodio (0,09 mmol).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Topotecan in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule (CPPC) recidivante per i quali non è considerato appropriato un ulteriore trattamento con il regime terapeutico di prima linea (vedere paragrafo 5.1).

Topotecan in associazione con cisplatino è indicato nelle pazienti affette da carcinoma della cervice uterina recidivante dopo radioterapia e nelle pazienti allo stadio IVB della malattia. Le pazienti con precedente esposizione a cisplatino richiedono un prolungato intervallo libero da trattamento per giustificare il trattamento con tale associazione (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di topotecan deve essere limitato ad unità specializzate nella somministrazione di chemioterapia citotossica e deve essere somministrato solo sotto la direzione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

Quando viene utilizzato in associazione con cisplatino, si devono consultare le informazioni complete per la prescrizione di cisplatino.

Prima della somministrazione del primo ciclo di topotecan, i pazienti devono avere un valore di base della conta dei neutrofili pari a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, una conta delle piastrine pari a $\geq 100 \times 10^9/l$ e un livello di emoglobina di ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione, se necessario).

Carcinoma del polmone a piccole cellule

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m² di superficie corporea/die, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per cinque giorni consecutivi, con un intervallo di tre settimane tra l'inizio di ciascun ciclo.

Se ben tollerato, il trattamento può continuare fino a progressione della malattia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dosi successive

Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore dei neutrofili non è $\geq 1 \times 10^9/l$, la conta delle piastrine non è $\geq 100 \times 10^9/l$, e il tasso di emoglobina non è ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione, se necessario).

La pratica oncologica standard per il trattamento della neutropenia prevede la somministrazione di topotecan con altri medicinali (ad es G-CSF) o la riduzione del dosaggio per mantenere la conta dei neutrofili.

Se si opta per la riduzione del dosaggio in pazienti che presentano una grave neutropenia (neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$) per sette giorni o più, o una grave neutropenia associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, la dose deve essere ridotta di 0,25 mg/m²/die fino a raggiungere la dose di 1,25 mg/m²/die (o successivamente ulteriormente ridotta fino a 1,0 mg/m²/die, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$.

Nelle sperimentazioni cliniche il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m², sarebbe stata necessaria una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Carcinoma della cervice uterina

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di 0,75 mg/m²/die somministrata come infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti nei giorni 1, 2 e 3. Il cisplatino viene somministrato come infusione endovenosa nel giorno 1 alla dose di 50 mg/m²/die e dopo la somministrazione della dose di topotecan. Questo schema di trattamento è ripetuto ogni 21 giorni per sei cicli o fino alla progressione della malattia.

Dosi successive

Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore della conta dei neutrofili non sia superiore o uguale a $1,5 \times 10^9/l$, la conta delle piastrine non sia superiore o uguale a $100 \times 10^9/l$ e il valore di emoglobina non sia superiore o uguale a 9 g/dl (dopo trasfusione se necessaria).

La pratica oncologica standard per il trattamento della neutropenia prevede la somministrazione di topotecan con altri medicinali (ad es G-CSF) o la riduzione del dosaggio per mantenere la conta dei neutrofili.

Se si opta per la riduzione del dosaggio in pazienti che presentano una grave neutropenia (conta neutrofili minore di $0,5 \times 10^9/l$) per sette giorni o più, o una grave neutropenia associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, la dose deve essere ridotta del 20 % a 0,60 mg/m²/die per i cicli successivi (o successivamente ulteriormente ridotta fino a 0,45 mg/m²/die, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$.

Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale

Monoterapia (carcinoma del polmone a piccole cellule)

Non sono disponibili informazioni sufficienti per suggerire modalità di trattamento dei pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min. Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule con clearance della creatinina compresa tra 20 e 39 ml/min la dose in monoterapia raccomandata è di 0,75 mg/m²/die per cinque giorni consecutivi.

Terapia di associazione (carcinoma della cervice uterina)

Negli studi clinici con topotecan in associazione con cisplatino per il trattamento del carcinoma della cervice uterina, la terapia è stata iniziata solo nei pazienti con creatinina sierica inferiore o uguale a 1,5 mg/dl. Se, durante la terapia in associazione topotecan/cisplatino la creatinina sierica supera 1,5 mg/dl, si raccomanda di consultare le informazioni complete per la prescrizione per eventuali indicazioni relative alla riduzione/continuazione del cisplatino. Se viene sospeso il cisplatino, ci sono dati insufficienti relativamente alla possibile continuazione del topotecan in monoterapia in pazienti con carcinoma della cervice uterina.

Popolazione pediatrica

A causa della limitata esperienza nei bambini, non può essere data alcuna raccomandazione per il trattamento di bambini con Topotecan Actavis (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Topotecan Actavis è per infusione intravenosa dopo ricostituzione e diluizione. Deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Precauzioni da prendere prima di mangiare o somministrare

La ricostituzione e la diluizione del medicinale deve essere eseguita da personale addestrato. La preparazione deve essere condotta in un'area preposta in condizioni asettiche. E' necessario indossare adeguati indumenti protettivi "usa e getta": guanti, occhiali, camici e mascherina. Bisogna prendere ogni precauzione per evitare che il medicinale venga accidentalmente in contatto con gli occhi. Nel caso ciò avvenga lavarli con grandi quantità di acqua. Quindi rivolgersi ad un medico per una adeguata valutazione clinica. In caso di contatto con la cute detergere estensivamente la parte interessata con grandi quantità di acqua. Dopo che si sono tolti i guanti lavarsi sempre le mani. vedere paragrafo 6.6.

Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare i preparati citotossici.

4.3 Controindicazioni

Topotecan è controindicato nei pazienti che:

- abbiano una storia di grave ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- stiano allattando (vedere paragrafo 4.6)
- presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofili < 1,5 x 10⁹/l e/o da una conta delle piastrine ≤ 100 x 10⁹/l.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La tossicità ematologica è correlata al dosaggio ed è necessario controllare periodicamente i valori emocromocitometrici, incluse le piastrine (vedere paragrafo 4.2).

In comune con altri medicinali citotossici, il topotecan può causare grave mielosoppressione.

Nei pazienti trattati con topotecan è stata riportata mielosoppressione che porta a sepsi, la quale è potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.8).

La neutropenia indotta da topotecan può causare colite neutropenica. Negli studi clinici con topotecan sono stati riportati casi di decesso causati da colite neutropenica. Nei pazienti che presentano febbre, neutropenia e un tipo di dolore addominale compatibile, deve essere presa in considerazione la possibilità di colite neutropenica.

Topotecan è stato associato a casi di malattia polmonare interstiziale (ILD), alcuni dei quali fatali (vedere paragrafo 4.8).

I fattori di rischio pre-esistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di medicinali pneumotossici e/o di fattori di crescita granulocitari. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di (ILD) (ad esempio tosse, febbre, dispnea e/o ipossia), e topotecan deve essere interrotto qualora la nuova diagnosi di malattia polmonare interstiziale venisse confermata.

Topotecan in monoterapia e topotecan in associazione con cisplatino sono comunemente associati a trombocitopenia clinicamente rilevante. Questo deve essere tenuto presente quando viene prescritto topotecan ad esempio nel caso vengano considerati per la terapia pazienti con un rischio aumentato di sanguinamento tumorale.

Come atteso, pazienti con performance status scarso (PS >1) presentano una percentuale di risposta inferiore e una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre, infezione e sepsi (vedere paragrafo 4.8).

E' importante valutare il performance status al momento della somministrazione della terapia, per assicurarsi che i pazienti non siano peggiorati fino a raggiungere un performance status 3.

Non si dispone di esperienza clinica sufficiente sull'uso di topotecan in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o con grave compromissione della funzionalità epatica (bilirubina sierica \geq 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L'uso di topotecan non è consigliato in questi gruppi di pazienti.

In un numero limitato di pazienti con compromissione della funzione epatica (valori di bilirubina sierica compresi tra 1,5 e 10 mg/dl), è stata somministrato topotecan per via endovenosa la dose di 1,5 mg/m² per cinque giorni ogni tre settimane. E' stata osservata una riduzione della clearance di topotecan. Tuttavia i dati disponibili sono insufficienti per suggerire una posologia in questo gruppo di pazienti.

Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, è quindi essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica di interazione, in vivo, nell'uomo.

Topotecan non inibisce gli enzimi P450 umani (vedere paragrafo 5.2). In uno studio per via endovenosa di cinetica di popolazione, la somministrazione concomitante di granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroidi non ha evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica di topotecan totale (forma attiva e inattiva).

Nel caso di associazione di topotecan con altri agenti chemioterapici, potrebbe essere richiesta la riduzione delle dosi di ciascun medicinale al fine di migliorare la tollerabilità. Tuttavia, nelle associazioni con composti a base di platino, esiste una diversa interazione dipendente dalla sequenza di somministrazione del composto a base di platino, se somministrato al giorno 1 o 5 del trattamento con topotecan. Se cisplatino o carboplatino sono somministrati al giorno 1 del

trattamento con topotecan, al fine di migliorare la tollerabilità deve essere somministrata una dose inferiore di ciascun agente, in confronto alla dose di ciascun agente che può essere somministrata se il composto a base di platino viene somministrato al giorno 5 del trattamento con topotecan.

Quando topotecan (0,75 mg/m²/die per 5 giorni consecutivi) e cisplatino (60 mg/m²/die al giorno 1) sono stati somministrati a 13 pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio, è stato notato un lieve incremento della AUC (12 %, n=9) e della C_{max} (23 %, n=11) al giorno 5. E' improbabile che tale incremento abbia rilevanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Come per tutte le chemioterapie citotossiche, devono essere raccomandati metodi contraccettivi efficaci nel caso uno dei due partner sia trattato con topotecan.

Donne potenzialmente fertili

Negli studi preclinici è risultato che topotecan causa letalità embrio-fetale e malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Come altri medicinali citotossici, topotecan può causare danno fetale e pertanto si deve raccomandare alle donne che potenzialmente possono avere una gravidanza, di evitare la gravidanza durante la terapia con topotecan.

Gravidanza

Se topotecan è utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia con topotecan, la paziente deve essere avvertita riguardo ai potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Topotecan è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non sia noto se topotecan venga escreto nel latte umano, l'allattamento al seno deve essere sospeso all'inizio della terapia.

Fertilità

Negli studi di tossicità sulla riproduzione nei ratti non sono stati osservati effetti sulla fertilità nel maschio o nella femmina (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia non si può escludere che, come altri medicinali citotossici, topotecan sia genotossico ed abbia effetti sulla fertilità, compresa la fertilità nel maschio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Tuttavia se persistono sintomi di fatica e astenia, occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi di *dose-finding*, comprendenti 523 pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio recidivante e 631 pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante, il fattore limitante la dose di topotecan in monoterapia è stata la tossicità ematologica. La tossicità è risultata prevedibile e reversibile. Non sono stati evidenziati segni di tossicità cumulativa, ematologica o non ematologica.

Il profilo degli effetti indesiderati di topotecan quando associato con cisplatino negli studi clinici nel carcinoma della cervice uterina è coerente con quello osservato con topotecan in monoterapia. La tossicità ematologica complessiva è più bassa nei pazienti trattati con

topotecan in associazione con cisplatino in confronto a topotecan in monoterapia, ma più elevata rispetto a cisplatino da solo.

Sono stati osservati ulteriori effetti indesiderati quando topotecan è stato somministrato in associazione con cisplatino, tuttavia, tali eventi sono stati osservati con cisplatino in monoterapia e non sono attribuibili a topotecan.

E' necessario consultare le informazioni per la prescrizione di cisplatino per un elenco completo degli effetti indesiderati associati all'impiego di cisplatino.

I dati integrati di sicurezza per topotecan in monoterapia sono presentati di seguito.

Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza assoluta (tutti gli eventi riportati). Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), inclusi i casi isolati e non noti (non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Molto comuni: Infezioni

Comuni: Sepsi¹
¹Decessi dovuti a sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni: Neutropenia febbrile
Neutropenia (vedere patologie gastrointestinali sotto)
Trombocitopenia
Anemia
Leucopenia

Comuni Pancitopenia

Non noti Sanguinamento grave (associato a trombocitopenia)

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: Reazione di ipersensibilità, incluso rash.

Rari: Reazioni anafilattiche
Angioedema
Orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni: Anoressia (che può essere grave)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: Malattia polmonare interstiziale (alcuni casi sono stati fatali)

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: Nausea, vomito e diarrea (tutte queste possono essere gravi)
Costipazione
Dolore addominale¹
Mucosite

¹E' stata riportata, come complicazione della neutropenia indotta da topotecan, colite neutropenica, compresi casi fatali di colite neutropenica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari

Comuni: Iperbilirubinemia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comuni: Alopecia

Comuni: Prurito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: Piressia
Astenia
Affaticamento

Comuni: Malessere

Molto rari: Stravaso ³

³Lo stravaso del medicinale è stato riportato molto raramente. Le reazioni sono state lievi e non hanno in genere richiesto una terapia specifica.

L'incidenza delle reazioni avverse sopra citate può essere più elevata nei pazienti che hanno uno scarso performance status (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze associate ad eventi avversi ematologici e non-ematologici elencati di seguito sono relative alle segnalazioni di eventi avversi considerati correlati/possibilmente correlati alla terapia con topotecan.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ematologici

Neutropenia: grave (conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$), è stata osservata durante il primo ciclo nel 55 % dei pazienti e con durata \geq sette giorni nel 20% dei pazienti e globalmente nel 77 % dei pazienti (39 % dei cicli). In associazione con una grave neutropenia, è stata riscontrata febbre o infezione nel 16 % dei pazienti durante il primo ciclo e globalmente nel 23 % dei pazienti (6 % dei cicli). Il tempo mediano di comparsa di una grave neutropenia è stato di nove giorni e la durata mediana di sette giorni. Una grave neutropenia è durata, globalmente, più di sette giorni nell'11 % dei cicli. Tra tutti i pazienti trattati nelle sperimentazioni cliniche (inclusi sia quelli affetti da grave neutropenia sia quelli che non hanno sviluppato gravi neutropenie), l'11 % (4 % dei cicli) ha manifestato febbre e il 26 % (9 % dei cicli) ha contratto infezioni. Inoltre, il 5 % di tutti i pazienti trattati (1 % dei cicli) ha sviluppato sepsi (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia: grave (conta delle piastrine inferiore a $25 \times 10^9/l$) nel 25 % dei pazienti (8 % dei cicli); moderata (conta delle piastrine tra $25,0$ e $50,0 \times 10^9/l$) nel 25 % dei pazienti (15 % dei cicli). Il tempo mediano di comparsa delle trombocitopenie gravi è stato il 15° giorno e la durata mediana è risultata di cinque giorni.

La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 4% dei cicli. Segnalazioni di sequele significative associate alla trombocitopenia, compresi casi fatali dovuti a sanguinamento tumorale, non sono state frequenti.

Anemia: da moderata a grave ($Hb \leq 8,0$ g/dl) nel 37 % dei pazienti (14 % dei cicli). La trasfusione di globuli rossi è stata effettuata nel 52 % dei pazienti (21 % dei cicli).

Non-ematologici

Gli effetti non ematologici riportati frequentemente sono stati quelli gastrointestinali come nausea (52 %), vomito (32 %), diarrea (18 %), stipsi (9 %) e mucosite (14 %). L'incidenza di nausea (grado 3 e 4), vomito, diarrea e mucosite di grado severo è stata rispettivamente del 4, 3, 2 e 1 %.

E' stato anche riscontrato dolore addominale di grado lieve nel 4 % dei pazienti.

Durante la somministrazione di topotecan è stata osservata la comparsa di affaticamento nel 25% circa dei pazienti e di astenia nel 16 % dei pazienti. L'incidenza dell'affaticamento e dell'astenia di grave entità (grado 3 o 4) è stata rispettivamente del 3 e 3 %.

Nel 30 % dei pazienti è stata osservata alopecia totale o marcata, e nel 15 % dei pazienti alopecia parziale.

Altri effetti gravi indesiderati, che si sono manifestati nei pazienti, ritenuti correlati o possibilmente correlati con il trattamento con topotecan, sono stati: anoressia (12 %), malessere (3 %) e iperbilirubinemia (1 %).

Sono state riportate raramente reazioni da ipersensibilità, incluse eruzioni cutanee, orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche. Negli studi clinici, rash sono stati riportati nel 4 % dei pazienti e prurito nell'1,5 % dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio in pazienti trattati con topotecan per via endovenosa (fino a 10 volte la dose raccomandata) e con topotecan capsule (fino a 5 volte la dose raccomandata). I segni e sintomi del sovradosaggio osservati sono risultati essere congruenti con gli eventi indesiderati noti associati al topotecan (vedere paragrafo 4.8). Le principali complicazioni del sovradosaggio sono la depressione midollare e la mucosite. Elevati livelli degli enzimi epatici sono stati inoltre segnalati nel sovradosaggio con topotecan per via endovenosa.

Non è noto alcun antidoto per il sovradosaggio di topotecan. Ulteriori trattamenti devono essere conformi alle indicazioni cliniche o alle raccomandazioni del centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX17.

L'attività antitumorale di topotecan comporta l'inibizione della topoisomerasi-I, un enzima strettamente coinvolto nella duplicazione del DNA, in quanto allenta la tensione torsionale generata davanti alla forcella di replicazione in movimento.

Topotecan inibisce la topoisomerasi-I mediante la stabilizzazione del complesso covalente tra l'enzima e il filamento interrotto di DNA, che costituisce un intermedio del processo catalitico. A livello cellulare, l'effetto dell'inibizione della topoisomerasi-I da parte di topotecan è l'induzione di filamenti singoli, interrotti, di DNA associati alla proteina.

CPPC recidivante

Uno studio di fase III (478) ha confrontato topotecan orale più Best Supportive Care (BSC) (n = 71) con BSC da solo (n = 70) in pazienti che avevano presentato una recidiva dopo la terapia di prima linea (tempo mediano alla progressione [TTP] dalla terapia di prima linea: 84 giorni per topotecan orale + BSC, 90 giorni per BSC) e per i quali non era considerato appropriato un ulteriore trattamento con chemioterapia per via endovenosa. Il gruppo topotecan orale più BSC ha presentato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza globale in confronto al gruppo BSC da solo (Log-rank p = 0,0104). L'hazard ratio non aggiustato per il gruppo topotecan orale più BSC in confronto al gruppo BSC da solo è stato di 0,64 (95 % I.C.: 0,45; 0,90). La mediana della sopravvivenza per i pazienti trattati con topotecan + BSC è stata di 25,9 settimane (95 % I.C. 18,3; 31,6) in confronto a 13,9 settimane (95 % I.C. 11,1; 18,6) per i pazienti che ricevevano BSC da solo (p = 0,0104).

I dati sui sintomi riportati dagli stessi pazienti, raccolti attraverso una valutazione in aperto, hanno mostrato una consistente tendenza da parte di topotecan orale + BSC ad avere un beneficio sulla sintomatologia.

Sono stati condotti uno studio di Fase 2 (Studio 065) e uno di Fase 3 (Studio 396) per valutare l'efficacia di topotecan orale in confronto a topotecan per via endovenosa in pazienti che avevano avuto una ricaduta dopo ≥ 90 giorni dal completamento di un precedente regime chemioterapico (vedere Tabella 1). I dati sui sintomi riportati dagli stessi pazienti raccolti attraverso una valutazione in aperto effettuata utilizzando una scala sui sintomi in ciascuno dei due studi, topotecan per via orale o endovenosa è risultato essere associato ad una palliazione dei sintomi simile nei pazienti con ricaduta di carcinoma polmonare a piccole cellule (CPPC).

Tabella 1. Riepilogo dei dati relativi a sopravvivenza, percentuali di risposta, tempo alla progressione nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule trattati con topotecan per via orale o endovenosa

	Studio 065		Studio 396	
	Topotecan via orale	Topotecan via endovenosa	Topotecan via orale	Topotecan via endovenosa
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sopravvivenza mediana (settimane) (95 % IC)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Percentuale di risposte (%) (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)
Differenza nelle percentuali di risposta (95 % IC)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tempo mediano alla progressione (settimane) (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 = numero totale di pazienti trattati.

IC = intervallo di confidenza.

In un altro studio randomizzato di fase III che ha confrontato topotecan per via endovenosa a ciclofosfamide, doxorubicina e vincristina (CAV) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante, sensibile, la percentuale complessiva di risposta è stata di 24,3 % per topotecan in confronto a 18,3 % per il gruppo CAV.

Il tempo mediano alla progressione è stato simile nei due gruppi (13,3 settimane e 12,3 settimane rispettivamente). La sopravvivenza mediana per i due gruppi è stata di 25,0 e 24,7 settimane rispettivamente. L' Hazard ratio per la sopravvivenza di topotecan per via endovenosa rispetto al CAV è stato di 1,04 (95 % I.C.: 0,78-1,40).

La percentuale di risposta a topotecan nel programma combinato (n = 480) nel carcinoma a piccole cellule, nei pazienti con malattia recidivante sensibile alla terapia di prima linea, è stato del 20,2 %. La sopravvivenza mediana è risultata pari a 30,3 settimane (95 % IC: 27,6; 33,4).

In una popolazione di pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule refrattario (pazienti che non rispondono alla terapia di prima linea), la percentuale di risposta a topotecan è stata pari al 4,0 %.

Carcinoma della cervice uterina

In uno studio di fase III randomizzato di confronto condotto dal Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), topotecan più cisplatino (n = 147) è stato confrontato con cisplatino da solo (n = 146) nel trattamento della cervice uterina stadio IVB recidivante, confermato istologicamente come persistente, quando trattamenti curativi chirurgici e/o radioterapici non erano stati considerati appropriati. Topotecan più cisplatino ha indotto un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto a cisplatino in monoterapia dopo gli aggiustamenti per l'analisi ad interim (Log-rank p = 0,033).

Tabella 2 Risultati dello studio GOG-0179

Popolazione ITT		
	Cisplatino 50 mg/m² d.1 q21 d.	Cisplatino 50 mg/m² d.1 + Topotecan 0,75 mg/ m² dx3 q21
Sopravvivenza (mesi)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % IC)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-value	0,033	
Pazienti senza precedente chemioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % IC)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % IC)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pazienti con precedente chemioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % IC)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,85 (0,59; 1,21)	

Nei pazienti (n = 39) con ricadute entro 180 giorni dopo chemioradioterapia con cisplatino, la sopravvivenza mediana nel braccio topotecan più cisplatino è stata di 4,6 mesi (95 % I.C.: 2,6; 6,1) in confronto a 4,5 mesi (95 % I.C.: 2,9; 9,6) del braccio cisplatino con un hazard ratio di 1,15 (0,59; 2,23). Nei pazienti (n = 102) con recidive oltre 180 giorni, la sopravvivenza mediana è stata di 9,9 mesi (95 % I.C.: 7; 12,6) nel braccio topotecan più cisplatino in confronto a 6,3 mesi (95 % I.C.: 4,9; 9,5) nel braccio cisplatino, con un hazard ratio di 0,75 (0,49; 1,16).

Popolazione pediatrica

Topotecan è stato valutato anche nella popolazione pediatrica; tuttavia, sono disponibili solo dati limitati sulla efficacia e sicurezza.

In uno studio in aperto che comprendeva bambini (n = 108, range di età: da infantile fino a 16 anni) affetti da tumori solidi recidivanti o in progressione, topotecan è stato somministrato ad una dose iniziale di 2,0 mg/ m² somministrati con una infusione della durata di 30 minuti per 5 giorni, ripetuta ogni 3 settimane fino ad un anno in base alla risposta alla terapia. Lo studio includeva casi di sarcoma di Ewing/tumori primitivi neuroectodermici, neuroblastoma, osteoblastoma e rhabdomyosarcoma. L'attività antitumorale è stata dimostrata principalmente nei pazienti affetti da neuroblastoma. La tossicità di topotecan nei pazienti pediatrici con tumori solidi recidivanti e refrattari è stata simile a quella storicamente osservata nei pazienti adulti. In questo studio, quarantasei pazienti (43 %) hanno ricevuto G-CSF nel corso di 192 cicli (42,1 %); sessantacinque (60 %) hanno ricevuto trasfusioni di emazie e cinquanta (46 %) di piastrine nel corso di 139 e 159 cicli (30,5 % e 34,9 %) rispettivamente. In uno studio di farmacocinetica in pazienti pediatrici affetti da tumori solidi refrattari, la dose massima tollerata (MTD), definita in base alla tossicità da mielosoppressione dose-limitante, è stata stabilita a 2,0 mg/m²/die con G-CSF e 1,4 mg/ m²/die senza G-CSF (vedere paragrafo 5.2).

5.3 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione endovenosa di topotecan alle dosi da 0,5 a 1,5 mg/m² mediante infusione di 30 minuti al giorno per 5 giorni, topotecan ha dimostrato un'elevata clearance plasmatica di 62 l/h (DS 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato. Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, circa 132 l (d.s. 57), e un'emivita relativamente breve di 2-3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione. L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. L'accumulo di

topotecan a seguito di dosi giornaliere ripetute è assente o è limitato e non sono evidenti modifiche nella farmacocinetica dopo dosi multiple. Studi pre-clinici indicano che il legame di topotecan con le proteine del plasma è basso (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma abbastanza omogenea.

L'eliminazione di topotecan non è stata valutata completamente nell'uomo. Una via importante di eliminazione di topotecan è risultata l'idrolisi dell'anello lattonico per formare l'anello aperto carbossilato.

Il metabolismo rappresenta meno del 10 % dell'eliminazione di topotecan. E' stato trovato nelle urine, nel plasma e nelle feci un metabolita N-desmetil che ha dimostrato avere attività simile o inferiore a quella del farmaco immutato in un saggio basato su cellule. Il rapporto medio AUC metabolita-farmaco immutato è risultato meno del 10 % sia per topotecan totale che per topotecan lattone. Sono stati identificati nelle urine un metabolita del topotecan O-glucuronidato e N-desmetil topotecan.

Il recupero complessivo di materiale correlato al medicinale a seguito di cinque dosi giornaliere di topotecan è variato dal 71 al 76 % della dose somministrata per via endovenosa. Circa il 51% è stato escreto nelle urine come topotecan totale e il 3 % è stato escreto come N-desmetil topotecan. L'eliminazione fecale di topotecan totale ha contribuito al 18 % mentre l'eliminazione fecale di N-desmetil topotecan è stata pari all'1,7 %. Complessivamente, il metabolita N-desmetil ha contribuito in media per meno del 7 % (range 4-9 %) del totale del materiale correlato al medicinale raccolto nelle urine e nelle feci. Topotecan-O-glucuronide e N-desmetil topotecan-O-glucuronide nelle urine sono risultati inferiori al 2,0 %.

Dati *in vitro*, in microsomi epatici umani, suggeriscono la formazione di piccole quantità di topotecan N-desmetilato. *In vitro*, topotecan non ha inibito gli enzimi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A né tantomeno gli enzimi umani citosolici diidropirimidina o xantina ossidasi.

La *clearance* di topotecan, quando somministrato in associazione con cisplatino (cisplatino giorno 1, topotecan dal giorno 1 al 5), è risultata ridotta al giorno 5 in confronto al giorno 1 (19,1 l/h/m² in confronto a 21,3 l/h/m² (n = 9) (vedere paragrafo 4.5).

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione della funzione epatica (bilirubina sierica compresa tra 1,5 e 10 mg/dl) è scesa a circa il 67 % del valore osservato in un gruppo di pazienti di controllo. L'emivita di topotecan è aumentata di circa il 30 % ma non si è osservata alcuna chiara variazione del volume di distribuzione. La *clearance* plasmatica di topotecan totale (forma attiva e inattiva) nei pazienti con insufficienza epatica è diminuita solamente del 10 % circa rispetto al gruppo di pazienti di controllo.

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina 41-60 ml/min) è scesa a circa il 67 % rispetto ai pazienti di controllo. Il volume di distribuzione è diminuito leggermente e pertanto l'emivita è aumentata solamente del 14 %. Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale, la *clearance* plasmatica di topotecan è risultata ridotta al 34 % del valore osservato nei pazienti di controllo. L'emivita media è aumentata da 1,9 ore a 4,9 ore.

In uno studio di cinetica di popolazione, vari fattori inclusi età, peso e ascite non hanno avuto effetto significativo sulla *clearance* di topotecan totale (forma attiva e inattiva).

Popolazione pediatrica La farmacocinetica di topotecan somministrato con una infusione della durata di 30-minuti per 5 giorni è stata valutata in due studi. Uno studio includeva dosi comprese tra 1,4 mg/m² e 2,4 mg/m² in bambini (da 2 a 12 anni di età, n = 18), adolescenti (da 12 a 16 anni di età, n = 9), e giovani adulti (da 16 a 21 anni di età, n = 9), affetti da tumori solidi refrattari. Il secondo studio includeva dosi comprese tra 2,0 mg/m² e 5,2 mg/m² in bambini (n = 8), adolescenti (n = 3) e giovani adulti (n = 3) affetti da leucemia. In tali studi non si sono osservate evidenti differenze nella farmacocinetica di topotecan nei bambini, adolescenti e nei pazienti giovani adulti affetti da tumori solidi o da leucemia, ma i dati sono troppo limitati per trarre conclusioni definitive.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come risultato del suo meccanismo di azione, topotecan è genotossico sulle cellule di mammiferi (cellule di linfoma di topo e linfociti umani) *in vitro* e sulle cellule di midollo osseo del topo *in vivo*.

È stato anche osservato che topotecan causa letalità embrionofetale quando è somministrato ai ratti e ai conigli.

Negli studi di tossicità riproduttiva con topotecan nei ratti non vi è stato alcun effetto sulla fertilità del maschio o della femmina; tuttavia, nelle femmine sono stati osservati super-ovulazione e un leggero aumento delle perdite pre-impianto.

La potenziale carcinogenicità del topotecan non è stata studiata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Acido tartarico (E334)

Sodio idrossido

Acido cloridrico (E507)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini

3 anni.

Soluzioni ricostituite e diluite

La stabilità chimica e fisica del concentrato è stata dimostrata per 24 ore a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normali condizioni di luce e per 24 ore da 2°C a 8°C , protetto dalla luce.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ottenuta **dopo diluizione** del concentrato in 9 mg/ml di soluzione per iniezione di sodio cloruro (0,9 %) o in 50 mg/ml di soluzione per infusione di glucosio (5 %) è stata dimostrata per 4 ore alla temperatura di $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normali condizioni di luce. I campioni concentrati furono conservati per 12 ore e 24 ore rispettivamente a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ dopo ricostituzione, e quindi diluiti.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nelle responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore da 2°C a 8°C , fatto salvo che la ricostituzione/diluizione sia stata condotta in condizioni asettiche convalidate e controllate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di tipo I (8 ml) con tappo grigio in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio con chiusure a scatto in plastica contenente 4 mg di topotecano. Ciascun flaconcino è avvolto in un rivestimento protettivo

Topotecano Actavis è disponibile in confezioni da 1 flaconcino e da 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di Topotecan Actavis 4 mg devono essere ricostituiti con 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Il concentrato chiaro è di colore giallo chiaro e fornisce 1 mg di topotecano ogni ml. Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluito o con 9 mg/ml di sodio cloruro (0,9%) soluzione per infusione o con 50 mg/ml di glucosio (5%) soluzione per infusione.

Si devono adottare le procedure abituali per il corretto uso e smaltimento dei medicinali antitumorali, e precisamente:

1. La ricostituzione della medicina deve essere eseguita da personale istruito.
2. La preparazione deve essere condotta in un'area preposta in condizioni asettiche.
3. È necessario indossare indumenti protettivi "usa e getta": guanti, occhiali, camici e mascherina.
4. Bisogna prendere ogni precauzione per evitare che il farmaco venga accidentalmente in contatto con gli occhi. Nel caso ciò avvenga lavarli con grandi quantità di acqua. Quindi rivolgersi ad un medico per una adeguata valutazione clinica.
5. In caso di contatto con la cute detergere estensivamente la parte interessata con grandi quantità di acqua. Dopo che si sono tolti i guanti lavarsi sempre le mani.
6. Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare i preparati citotossici.
7. Si devono osservare precauzioni ed attenzione particolari nell'eliminare gli elementi (siringhe, aghi etc.) usati per la ricostituzione e/o la diluizione di farmaci citotossici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 luglio 2009
Data del rinnovo più recente: 6 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Romania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

A. ETICHETTATURA

Agenzia Italiana del Farmaco

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Actavis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato).
Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 1 mg di topotecan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene mannitolo (E421), acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507) e sodio idrossido.
Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

1 x 1 mg flaconcino

5 x 1 mg flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò endovenoso come infusione dopo ricostituzione e diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico, istruzioni speciali per la manipolazione (vedere foglio illustrativo).
Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMERO/I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accettata giustificazione per il non inserimento delle informazioni in Braille

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Topotecan Actavis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 mg

6. ALTRO

Citotossico

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Actavis 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 4 mg di topotecan (come cloridrato).
Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 1 mg di topotecan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene mannitolo (E421), acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507) e sodio idrossido.
Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 x 4 mg flaconcino

5 x 4 mg flaconcino

5. MODO E VIA (E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò endovenoso come infusione dopo ricostituzione e diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico, istruzioni speciali per la manipolazione (vedere foglio illustrativo).
Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMERO/I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accettata giustificazione per il non inserimento delle informazioni in Braille

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino

**1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE E VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE**

Topotecan Actavis 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTI IN PESO, VOLUME O UNITA'

4 mg

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Topotecan Actavis 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Topotecan Actavis 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Topotecan

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Topotecan Actavis e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Topotecan Actavis
3. Come usare Topotecan Actavis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Topotecan Actavis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Topotecan Actavis e a che cosa serve

Topotecan Actavis contiene la sostanza attiva topotecan che aiuta ad uccidere le cellule tumorali.

Topotecan Actavis viene usato per trattare:

- il tumore polmonare a piccole cellule che ha avuto una ricaduta dopo chemioterapia, o
- il tumore avanzato della cervice uterina quando non sia possibile il trattamento chirurgico o radioterapico. Nel trattamento del tumore della cervice uterina Topotecan Actavis è associato ad altri medicinali contenenti cisplatino.

2. Cosa deve sapere prima di usare Topotecan Actavis

Non usi Topotecan Actavis

- se è allergico a topotecan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6);
- se sta allattando. Smetta di allattare prima di iniziare il trattamento con Topotecan Actavis;
- se il numero dei globuli rossi è troppo basso.

Informi il medico se qualcuno di questi casi la riguarda

Avvertenze e precauzioni

Comunichi al medico prima di usare Topotecan Actavis:

- se soffre di problemi renali. Può essere necessario variare la dose di Topotecan Actavis. Si sconsiglia l'uso di Topotecan Actavis in caso di grave compromissione della funzione renale;
- se soffre di problemi al fegato. Si sconsiglia l'uso di Topotecan Actavis in caso di grave compromissione della funzione del fegato;

- se soffre di un' infiammazione dei polmoni con segni come tosse, febbre e difficoltà respiratorie, vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Topotecan Actavis può causare una riduzione del numero delle cellule responsabili della coagulazione del sangue (piastrine). Questo può portare a sanguinamenti gravi in seguito a ferite relativamente piccole, quali piccoli tagli. Raramente può dar luogo a sanguinamenti più gravi (emorragie). Parli con il medico per avere un consiglio su come ridurre al minimo il rischio di sanguinamento.

L'incidenza degli effetti indesiderati è più frequente in pazienti che non sono in buone condizioni di salute. Il medico valuterà le condizioni generali di salute in corso di trattamento; comunichi al medico l'eventuale comparsa di febbre, infezioni o qualsiasi malessere.

Uso nei bambini e negli adolescenti

L'esperienza nei bambini e negli adolescenti è limitata e pertanto il trattamento non è raccomandato.

Altri medicinali e Topotecan Actavis

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale

Gravidanza e allattamento

Topotecan Actavis non deve essere usato in gravidanza, a meno che non sia espressamente necessario. Informi immediatamente il medico se è in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Si devono utilizzare dei metodi di contraccezione efficaci per evitare una gravidanza/di diventare padre durante il trattamento.

I pazienti che sono preoccupati per la loro fertilità devono chiedere al medico un consiglio sulla fertilità o sulle opzioni circa la pianificazione delle nascite prima di iniziare il trattamento.

Non allatti durante il trattamento con Topotecan Actavis.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Topotecan Actavis può causare una sensazione di stanchezza o debolezza. Se si sente stanco o debole non si metta alla guida di autoveicoli e non utilizzi macchinari.

Topotecan Actavis contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, è quindi essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Topotecan Actavis

La dose di Topotecan Actavis che le viene somministrata sarà calcolata dal medico in base:

- alla malattia che deve essere trattata,
- alla sua superficie corporea (m²),
- ai risultati delle analisi del sangue eseguite prima e durante il trattamento,
- a come lei tollera il trattamento.

Adulti

Carcinoma del polmone a piccole cellule

La dose abituale è pari a 1,5 mg per m² di superficie corporea una volta al giorno per 5 giorni. Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni tre settimane.

Cancro della cervice

La dose abituale è pari a 0,75 mg per m² di superficie corporea una volta al giorno per 3 giorni. Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni tre settimane. Nel trattamento del tumore della cervice uterina, il topotecan è associato ad altri medicinali anti-cancro contenenti cisplatino. Si rimanda al foglio illustrativo del cisplatino per ulteriori informazioni.

Pazienti con ridotta funzionalità renale

Il suo medico potrebbe avere la necessità di ridurre la sua dose in base alla funzionalità dei suoi reni.

Come si prepara Topotecan Actavis

Topotecan Actavis viene fornito come polvere per concentrato per soluzione per infusione. La polvere deve essere dissolta ed il concentrato risultante deve essere ulteriormente diluito prima della somministrazione.

Come viene somministrato Topotecan Actavis

Un medico o un infermiere le somministrerà la soluzione ricostituita e diluita di Topotecan Actavis con una infusione goccia a goccia in una vena generalmente del braccio, per la durata di circa 30 min.

Se le viene somministrato troppo Topotecan Actavis

Poiché questo medicinale viene somministrato dal medico o da un infermiere, è improbabile che le venga somministrato troppo Topotecan Actavis. Nell'improbabile caso di un sovradosaggio il medico la monitorerà per gli effetti collaterali. Informi il medico o l'infermiere se ha qualsiasi preoccupazione riguardo alla quantità di medicinale che le viene somministrato.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Topotecan Actavis può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Se uno dei seguenti effetti indesiderati gravi la riguarda, consulti **immediatamente** il medico. Può essere necessario il ricovero in ospedale e la sua vita potrebbe persino essere messa a rischio.

- **Infezioni** (molto comuni; possono riguardare più di 1 paziente su 10), con segni come:
 - Febbre
 - Grave deterioramento delle condizioni generali
 - Sintomi locali, come mal di gola o sensazione di bruciore quando si urina
 - Grave mal di stomaco, febbre e possibilmente diarrea (raramente associata a sangue) possono essere segni di un'inflammatione intestinale (colite neutropenica)

Topotecan Actavis può ridurre la capacità di combattere le infezioni.

- **Inflammatione dei polmoni** (raro; possono riguardare fino ad 1 paziente su 1.000) con segni come:
 - Difficoltà di respirazione
 - Tosse
 - Febbre.

Lei è maggiormente a rischio di sviluppare questa grave condizione (malattia polmonare interstiziale) se ha già una malattia polmonare, se ha subito un trattamento con radiazioni, o se ha assunto in precedenza medicinali che hanno causato un danno ai polmoni; vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni". Questa condizione può essere fatale.

- **Reazioni allergiche (anafilattiche) gravi** (raro: possono riguardare fino ad 1 paziente su 1.000), con segni quali: Rigonfiamento di faccia, labbra, lingua o gola, difficoltà a respirare, bassa pressione del sangue, capogiro e eruzione pruriginosa.

Altri effetti indesiderati associati all'uso di Topotecan Actavis sono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 paziente su 10)

- Sensazione generale di debolezza e stanchezza, che possono essere sintomi di una riduzione del numero dei globuli rossi (anemia). In alcuni casi potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- Riduzione del numero dei globuli bianchi circolanti nel sangue (leucociti). Riduzione anomala del numero dei granulociti neutrofili (un tipo di globuli bianchi) nel sangue, in presenza o meno di febbre.
- Lividi e sanguinamenti non usuali, talvolta gravi, causati dalla diminuzione del numero delle cellule responsabili della coagulazione del sangue (piastrine).
- Calo ponderale e perdita dell'appetito (anoressia); stanchezza; debolezza.
- Senso di malessere (nausea), vomito; diarrea; mal di stomaco; stipsi.
- Infiammazione alla parete della bocca e del tratto digestivo.
- Febbre.
- Infezioni.
- Perdita dei capelli.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino ad 1 paziente su 10)

- Reazioni allergiche (di ipersensibilità) (incluso il rash).
- Livelli di bilirubina inusualmente alti. La bilirubina è un "prodotto di scarto" prodotto dal fegato durante la decomposizione dei globuli rossi. I sintomi possono consistere nell'ingiallimento della cute (ittero).
- Diminuzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia)
- Senso di malessere.
- Grave infezione del sangue, che può essere fatale
- Prurito.

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino ad 1 paziente su 1.000)

- Gonfiore secondario a ritenzione idrica (angioedema), ad esempio intorno agli occhi ed alle labbra e a livello di mani, piedi e gola. Se tali sintomi si presentano in forma grave possono causare difficoltà respiratorie.
- Eruzione cutanea associata a prurito (o orticaria).

Effetti indesiderati molto rari (possono riguardare fino ad 1 paziente su 10.000)

- Dolore lieve e infiammazione al sito di iniezione in seguito alla somministrazione accidentale del medicinale nei tessuti circostanti (stravasamento), ad esempio a causa di una fuoriuscita del medicinale.

Se lei è in trattamento per il tumore della cervice uterina, può avere effetti indesiderati dovuti all'altro medicinale (cisplatino) che le viene somministrato assieme a Topotecan Actavis.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Topotecan Actavis

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla confezione.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione

La stabilità chimica e fisica del concentrato è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normali condizioni di luce e per 24 ore alla temperatura da 2°C a 8°C , protetto dalla luce.

La stabilità chimica e fisica della soluzione del prodotto concentrato ottenuto dopo diluizione in soluzione per infusione (0.9 % di sodio cloruro e 5 % di glucosio) è stata dimostrata per 4 ore a temperatura ambiente in normali condizioni di luce su campioni ricostituiti e conservati rispettivamente per 12 ore e 24 ore a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ e quindi diluiti.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nelle responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore da 2°C a 8°C , fatto salvo che la ricostituzione/diluizione sia stata condotta in condizioni asettiche convalidate e controllate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Topotecan Actavis

- Il principio attivo è il topotecan. Ogni flaconcino contiene 1 mg o 4 mg di topotecan (come cloridrato). Dopo la ricostituzione 1 ml di concentrato contiene 1 mg di topotecan.
- Gli eccipienti sono: mannitolo (E421), acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507) e sodio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Topotecan Actavis e contenuto della confezione

Topotecan Actavis è fornito in flaconcini di vetro incolore di tipo I con tappo grigio in gomma bromobutilica e sigilli in alluminio con chiusure a scatto in plastica. Ciascun flaconcino è avvolto in un rivestimento protettivo

Confezioni:

- 1 x 1 mg; 5 x 1 mg;
- 1 x 4 mg; 5 x 4 mg;

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
Islanda

Produttore

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucarest
Romania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione per l'immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy

Tel: +39 0296392601

Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Topotecan Actavis

ISTRUZIONI PER L'USO

Linee guida per una sicura manipolazione ed un sicuro smaltimento dei medicinali antineoplastici:

1. La ricostituzione e la diluizione del medicinale deve essere eseguita da personale addestrato.
2. La preparazione deve essere condotta in un'area preposta in condizioni asettiche.
3. E' necessario indossare indumenti protettivi "usa e getta" : guanti, occhiali, camici e mascherina.
4. Bisogna prendere ogni precauzione per evitare che il medicinale venga accidentalmente in contatto con gli occhi. Nel caso ciò avvenga lavarli con grandi quantità di acqua. Quindi rivolgersi ad un medico per una adeguata valutazione clinica.
5. In caso di contatto con la cute detergere estensivamente la parte interessata con grandi quantità di acqua. Dopo che si sono tolti i guanti lavarsi sempre le mani.
6. Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare i preparati citotossici.
7. Si devono osservare precauzioni ed attenzione particolari nell'eliminare gli elementi (siringhe, aghi etc.) usati per la ricostituzione e/o la diluizione di medicinali citotossici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione e diluizione prima della somministrazione

Prima dell'infusione, Topotecan Actavis polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituito con un adeguata quantità di acqua per preparazioni iniettabili, come segue:

- Topotecan Actavis 1 mg con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili (poiché contiene un surdosaggio di riempimento del 10 %)
- Topotecan Actavis 4 mg con 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili

La ricostituzione darà luogo ad un concentrato contenente 1 mg di topotecan per ml. Questo concentrato (1 mg/ml) deve essere diluito prima della somministrazione.

Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume del concentrato ricostituito corrispondente alla dose calcolata individualmente deve essere ulteriormente diluito o con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) o con glucosio 50 mg/ml (5 %) soluzione per infusione, ad esempio:

	Volume per soluzione da 25 microgrammi/ml	Volume per soluzione da 50 microgrammi/ml
1 ml di soluzione di topotecan da 1 mg/ml	Aggiungere 39 ml per ottenere 40 ml	Aggiungere 19 ml per ottenere 20 ml
4 ml di soluzione di topotecan da 1 mg/ml	Aggiungere 156 ml per ottenere 160 ml	Aggiungere 76 ml per ottenere 80 ml

Conservazione dopo ricostituzione e diluizione

La stabilità chimica e fisica del concentrato è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normali condizioni di luce e per 24 ore alla temperatura da 2°C a 8°C , protetto dalla luce.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ottenuta dopo diluizione del concentrato in 9 mg/ml di sodio cloruro soluzione per iniezione (0,9 %) o in 50 mg/ml di glucosio soluzione per infusione (5 %) è stata dimostrata per 4 ore a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normali condizioni di luce. I campioni concentrati furono ricostituiti e conservati a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ per 12 ore e 24 ore rispettivamente dopo ricostituzione, e quindi diluiti.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nelle responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore da 2°C a 8°C , fatto salvo che la ricostituzione/diluizione sia stata condotta in condizioni asettiche convalidate e controllate.

Eliminazione:

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.