

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HYCAMTIN 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HYCAMTIN 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato).

Il contenuto totale del principio attivo nel flaconcino equivale a 1 mg per ml di principio attivo quando ricostituito come raccomandato.

HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

Il contenuto totale del principio attivo nel flaconcino equivale a 1 mg per ml di principio attivo quando ricostituito come raccomandato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere da giallo chiaro a verdastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Topotecan in monoterapia è indicato nel trattamento di:

- pazienti affetti da carcinoma metastatizzato dell'ovaio dopo esito negativo della terapia di prima linea o delle successive terapie.
- pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) 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. Topotecan deve essere somministrato solo sotto la direzione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

Quando topotecan 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, una conta delle piastrine $\geq 100 \times 10^9/l$ ed un livello di emoglobina ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione, se ritenuta necessaria).

Carcinoma dell'ovaio e carcinoma polmonare a piccole cellule

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di $1,5 \text{ mg/m}^2$ di superficie corporea al giorno, 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 ritenuta necessaria).

La pratica standard in oncologia per il controllo della neutropenia prevede sia la somministrazione di topotecan con altri medicinali (ad esempio *Granulocyte – Colony Stimulating Factor*, G-CSF), sia la riduzione della dose per mantenere i valori della conta dei neutrofili.

Se viene scelta la riduzione della dose per i 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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, fino a $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ (o, successivamente, ulteriormente ridotta fino a $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$. Negli studi clinici il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, 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 $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ somministrata come infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei giorni 1, 2 e 3. Il cisplatino viene somministrato come infusione endovenosa nel giorno 1 alla dose di $50 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ 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 a meno che il valore della conta dei neutrofili non sia $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la conta delle piastrine non sia $\geq 100 \times 10^9/l$ e il valore di emoglobina non sia ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione, se ritenuta necessaria).

La pratica standard in oncologia per il controllo della neutropenia prevede o la somministrazione di topotecan con altri trattamenti (ad esempio *Granulocyte – Colony Stimulating Factor*, G-CSF)- o la riduzione della dose per mantenere i valori della conta dei neutrofili.

Se viene scelta la riduzione della dose per i pazienti che presentano una neutropenia grave (conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$) per sette o più giorni, o una neutropenia grave associata a febbre o infezione o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, la dose nei cicli successivi deve

essere ridotta del 20 % a 0,60 mg/m²/die, (o ulteriormente ridotta fino a 0,45 mg/m²/die, se necessario).

Le dosi devono essere ridotte in modo simile se la conta piastrinica si riduce al di sotto di 25 x 10⁹/l.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Monoterapia (carcinoma ovarico e carcinoma polmonare a piccole cellule):

Non sono disponibili informazioni sufficienti con l'uso di topotecan nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina < 20 ml/min). L'uso di topotecan in questo gruppo di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con compromissione renale di grado moderato. Nei pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio o 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 in 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.

Pazienti con compromissione epatica

A un ridotto numero di pazienti con compromissione epatica (bilirubina sierica tra 1,5 e 10 mg/dl) è stato somministrato topotecan per via endovenosa a 1,5 mg/m²/die per cinque giorni ogni tre settimane. È stata osservata una riduzione della clearance di topotecan. Tuttavia, non sono disponibili dati sufficienti per fare una raccomandazione per il dosaggio per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Non sono disponibili informazioni sufficienti con l'uso di topotecan nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (bilirubina sierica ≥ 10 mg/dl) a causa della cirrosi. Il topotecan non è raccomandato per essere utilizzato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Topotecan deve essere ricostituito e successivamente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità grave al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- 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 d'impiego

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

Come altri medicinali citotossici, topotecan può causare mielosoppressione grave.

La mielosoppressione porta a sepsi e sono stati riportati casi di decesso dovuto a sepsi in pazienti trattati con topotecan (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 ed 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 preesistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di sostanze pneumotossiche e/o di fattori di crescita granulocitari. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di malattia polmonare interstiziale (ad esempio tosse, febbre, dispnea e/o ipossia), e topotecan deve essere interrotto se la nuova diagnosi di malattia polmonare interstiziale fosse confermata.

Topotecan in monoterapia e topotecan in associazione con cisplatino sono comunemente associati a trombocitopenia clinicamente rilevante. Ciò deve essere tenuto presente quando viene prescritto Hycamtin, ad esempio se vengono 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 ed una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre, infezione e sepsi (vedere paragrafo 4.8). E’ importante valutare accuratamente il “*performance status*” al momento di somministrare la terapia, per assicurarsi che i pazienti non siano peggiorati, fino a raggiungere un PS 3.

Non vi è esperienza sufficiente nell’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 ≥ 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L’uso di topotecan in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

In un numero limitato di pazienti con compromissione epatica (valori di bilirubina sierica compresi tra 1,5 e 10 mg/dl), è stato 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 (vedere paragrafo 4.2).

Hycamtin contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’. Tuttavia, se viene utilizzata una soluzione di sale comune (soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v) per la diluizione di Hycamtin prima della somministrazione, la dose di sodio ricevuta potrebbe essere maggiore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Non sono stati effettuati studi d’interazione farmacocinetica nell’uomo *in vivo*.

Topotecan non inibisce gli enzimi P450 umani (vedere paragrafo 5.2). In uno studio di cinetica di popolazione usando la 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).

Quando si associa topotecan con altri agenti chemioterapici, può essere richiesta la riduzione delle dosi di ciascun medicinale al fine di migliorare la tollerabilità. Tuttavia, quando si associa con composti a base di platino, esiste una diversa interazione dipendente dalla sequenza di

somministrazione, a seconda che il composto a base di platino sia somministrato al giorno 1 o 5 del trattamento con topotecan. Rispetto alle dosi di cisplatino o carboplatino che possono essere somministrate il giorno 5 del trattamento con topotecan, se il composto a base di platino è somministrato il giorno 1 del trattamento con topotecan, devono essere somministrate dosi inferiori di ciascun agente, al fine di migliorare la tollerabilità.

Quando topotecan (0,75 mg/m²/die per cinque 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

Donne potenzialmente fertili / Contracezione negli uomini e nelle donne

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 potenzialmente fertili di evitare una gravidanza durante la terapia con topotecan.

Come per tutta la chemioterapia citotossica, i pazienti trattati con topotecan devono essere avvisati che devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace.

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 effettuati studi sull'effetto di topotecan sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia se persistono sintomi di affaticamento e astenia, occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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, la tossicità limitante il dosaggio di topotecan orale 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 di sicurezza 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 stati 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.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza assoluta (tutti gli eventi riportati). La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e frequenza non nota (non è possibile stimarla dai dati disponibili).

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

Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Infezione
Comune	Sepsi ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Neutropenia febbrile, neutropenia (vedere "Patologie gastrointestinali"), trombocitopenia, anaemia, leucopenia
Comune	Pancitopenia
Non nota	Sanguinamento grave (associato a trombocitopenia)
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Reazioni di ipersensibilità compreso rash
Raro	Reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia (che può essere grave)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Malattia polmonare interstiziale (alcuni casi possono essere fatali)
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito e diarrea (tutte queste possono essere gravi), stipsi, dolore addominale ² , mucosite
Non nota	Perforazione gastrointestinale
Patologie epatobiliari	
Comune	Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del Sistema sottocutaneo	
Molto comune	Alopecia
Comune	Prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia, astenia, affaticamento
Comune	Malessere
Molto raro	Stravaso ematico ³
Non nota	Infiammazione delle mucose
¹ Decessi dovuti a sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.4)	
² E' stata riportata, come complicazione della neutropenia indotta da topotecan, colite neutropenica, compresi casi fatali di colite neutropenica (vedere paragrafo 4.4).	
³ Le reazioni sono state lievi e non hanno in genere richiesto una terapia specifica.	

Gli eventi avversi sopra citati 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.

Ematologici

Neutropenia

Grave (conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$) durante il ciclo 1 nel 55 % dei pazienti 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 negli studi clinici (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 $< 25 \times 10^9/l$) 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 alla comparsa di una trombocitopenia grave è stato il giorno 15 e la durata mediana è risultata essere 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, vomito, diarrea e mucosite di grado severo (Grado 3 o 4) è stata rispettivamente del 4 %, 3 %, 2 %, e 1 %.

E' stato 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 % circa dei pazienti. L'incidenza dell'affaticamento e dell'astenia di grave entità (Grado 3 o 4) è stata per entrambi del 3 %.

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

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

Raramente sono state segnalate reazioni di ipersensibilità comprendenti rash, 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 osservati dopo sovradosaggio 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 inoltre stati 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: agenti antineoplastici, alcaloidi derivati dalle piante e altri prodotti naturali, codice ATC: L01CE01.

Meccanismo d'azione

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma ovarico recidivante

In uno studio comparativo tra topotecan e paclitaxel in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia a base di derivati del platino per carcinoma ovarico (n = 112 e 114, rispettivamente), la percentuale di risposta (95 % IC) è stata del 20,5 % (13 %, 28 %) e del 14 % (8 %, 20 %) e il tempo mediano di progressione è stato di 19 settimane e 15 settimane (*hazard ratio* 0,7 [0,6-1,0]), rispettivamente per topotecan e paclitaxel. La sopravvivenza mediana globale è stata di 62 settimane per topotecan rispetto a 53 settimane per paclitaxel (*hazard ratio* 0,9 [0,6-1,3]).

La percentuale di risposta nell'intero programma sul carcinoma ovarico (n = 392, tutti precedentemente trattati con cisplatino o carboplatino e paclitaxel) è stata del 16 %. Il tempo mediano per la risposta, negli studi clinici, è stato di 7,6 – 11,6 settimane. In pazienti refrattari o recidivanti entro 3 mesi dopo la terapia con cisplatino (n = 186), la percentuale di risposta è stata del 10 %.

Questi dati devono essere valutati nel contesto del profilo globale di tollerabilità del medicinale, in particolare rispetto alla tossicità ematologica significativa (vedere paragrafo 4.8).

Sui dati relativi a 523 pazienti con cancro ovarico recidivante è stata condotta un'ulteriore analisi retrospettiva. Nell'insieme sono state osservate 87 risposte totali e parziali, di cui 13 si sono verificate durante i cicli 5 e 6 e 3 successivamente. Dei pazienti che hanno ricevuto più di 6 cicli di terapia, il 91 % ha completato lo studio come pianificato o è stato trattato fino a progressione della malattia mentre solo il 3 % si è ritirato per eventi avversi.

Carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC)

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 più BSC, 90 giorni per BSC da sola) e per i quali non era considerato appropriato un ulteriore trattamento con chemioterapia per via endovenosa. Nel gruppo topotecan orale più BSC c'è stato 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 % IC; 0,45; 0,90). La mediana della sopravvivenza nei pazienti trattati con topotecan orale più BSC è stata di 25,9 settimane (95 % IC 18,3; 31,6) in confronto a 13,9 settimane (95 % IC: 11,1; 18,6) per i pazienti che ricevevano BSC da solo (p = 0,0104).

I rapporti degli stessi pazienti, utilizzando una valutazione in aperto dei sintomi, hanno mostrato una consistente tendenza da parte di topotecan orale più BSC ad avere un beneficio sulla sintomatologia.

Sono stati condotti uno studio di Fase II (Studio 065) e uno di Fase III (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). Nei rapporti di valutazione in aperto da parte degli stessi pazienti, basati su una scala di sintomi in ciascuno dei due studi, topotecan per via orale o endovenosa è stato associato ad una palliazione dei sintomi simile nei pazienti con ricaduta di carcinoma polmonare a piccole cellule.

Tabella 1 Riepilogo relativo a sopravvivenza, percentuali di risposta, tempo alla progressione nei pazienti con SCLC trattati con topotecan orale o per via endovenosa

	Studio 065		Studio 396	
	<u>Topotecan orale</u>	<u>Topotecan endovenoso</u>	<u>Topotecan orale</u>	<u>Topotecan endovenoso</u>
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana sopravvivenza (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)
<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Percentuali 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)
<i>Hazard ratio</i> (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 (IV) 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 con topotecan per via endovenosa rispetto al CAV è stato di 1,04 (95 % IC: 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 SCLC 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 Gynecologic 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 al giorno 1, ogni 21 giorni	Cisplatino 50 mg/m² al giorno 1 + Topotecan 0,75 mg/m² ai giorni 1-3, ogni 21 giorni
Sopravvivenza (mesi)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % IC)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
<i>Hazard ratio</i> (95 % IC)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-value	0,033	
Pazienti senza precedente chemioradioterapia 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)
<i>Hazard ratio</i> (95 % IC)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pazienti con precedente Chemioradioterapia 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)
<i>Hazard ratio</i> (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 % IC: 2,6; 6,1) in confronto a 4,5 mesi (95 % IC: 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 % IC: 7; 12,6) nel braccio topotecan più cisplatino in confronto a 6,3 mesi (95 % IC: 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 sull'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

Distribuzione

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 (DS. 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. Gli studi preclinici indicano che il legame di topotecan con le proteine plasmatiche è basso (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma è stata abbastanza omogenea.

Biotrasformazione

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 < 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 immodificato in un saggio basato su cellule. La media del rapporto AUC metabolita-farmaco immodificato è stata < 10 % sia per topotecan totale che per topotecan lattone. Sono stati identificati nelle urine un metabolita del topotecan O-glucuronidato e N-desmetil topotecan.

Eliminazione

Il recupero complessivo di composti correlati al topotecan a seguito di cinque dosi giornaliere di topotecan è stato del 71 e del 76 % della dose somministrata per via endovenosa. Circa il 51 % è stato escreto nelle urine come topotecan totale ed 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 dei composti correlati al topotecan, raccolti nelle urine e nelle feci. Topotecan-O-glucuronide e N-desmetil topotecan-O-glucuronide nelle urine sono stati inferiori al 2,0 %.

Dati *in vitro*, in microsomi epatici umani, suggeriscono la formazione di piccole quantità di topotecan N-demetilato. *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 giorno 5), risultava 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).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione 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 era 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.

Compromissione renale

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione 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 insufficienza renale di grado moderato, 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.

Età/peso

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 vi sono state 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 embrionaria 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.

Il potenziale cancerogeno di topotecan non è stato studiato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico (E334)
Mannitolo (E421)
Acido cloridrico (E507)
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini

3 anni.

Soluzioni ricostituite e diluite

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione in quanto non contiene conservanti antibatterici. Se la ricostituzione e la diluizione sono effettuate in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare), il prodotto deve essere usato (cioè l'infusione completata) entro 12 ore se a temperatura ambiente o entro 24 ore se è conservato a 2-8°C dopo la prima puntura del tappo del flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

HYCAMTIN 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro flint di tipo I con tappo grigio in gomma butile e sigillo in alluminio con chiusura a scatto in plastica contenente 1 mg di topotecan.

HYCAMTIN 1 mg è disponibile in astucci da 1 flaconcino e da 5 flaconcini.

HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro flint di tipo I con tappo grigio in gomma butile e sigillo in alluminio con chiusura a scatto in plastica contenente 4 mg di topotecan.

HYCAMTIN 4 mg è disponibile in astucci da 1 flaconcino e da 5 flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

HYCAMTIN 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Il contenuto dei flaconcini di HYCAMTIN 1 mg deve essere ricostituito con 1,1 ml di acqua per preparazioni inettabili. Poiché il flaconcino contiene un surdosaggio del 10 %, la soluzione ricostituita, limpida, è di colore da giallo a giallo-verde 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 sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) o con glucosio 5 % p/v.

HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Il contenuto dei flaconcini di HYCAMTIN 4 mg deve essere ricostituito con 4 ml di acqua per preparazioni inettabili. Poiché il flaconcino contiene un surdosaggio del 10 %, la soluzione ricostituita,

limpida, è di colore da giallo a giallo-verde 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 sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) o con glucosio 5 % p/v

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

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di ricostituzione del medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività che comportano l'uso del medicinale.
- Il personale che usa il medicinale durante la ricostituzione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.
- 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/96/027/004
EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/96/027/001
EU/1/96/027/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Novembre 1996
Data del rinnovo più recente: 20 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HYCAMTIN 0,25 mg capsule rigide

HYCAMTIN 1 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HYCAMTIN 0,25 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 0,25 mg di topotecan (come cloridrato).

HYCAMTIN 1 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 0,25 mg di topotecan (come cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

HYCAMTIN 0,25 mg capsule rigide

Le capsule sono di colore opaco, da bianco a bianco giallastro con impresso "HYCAMTIN" e "0,25 mg".

HYCAMTIN 1 mg capsule rigide

Le capsule sono di colore opaco, rosa con impresso "HYCAMTIN" e "1 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

HYCAMTIN capsule deve essere prescritto e la terapia supervisionata solo da un medico esperto nell'uso degli agenti chemioterapici.

Posologia

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

Dose iniziale

La dose raccomandata di HYCAMTIN capsule è di $2,3 \text{ mg/m}^2$ di superficie corporea al giorno, somministrata 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).

Le capsule devono essere deglutite intere, e non devono essere masticate, frantumate o divise. Le capsule di HYCAMTIN possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (dopo trasfusione, se ritenuta necessaria).

La pratica standard in oncologia per il controllo della neutropenia prevede sia la somministrazione di topotecan con altri medicinali (ad esempio *Granulocyte – Colony Stimulating Factor*, G-CSF), sia la riduzione della dose per mantenere i valori della conta dei neutrofili.

Se viene scelta la riduzione della dose per i 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 $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, fino a $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ (o, successivamente, ridotta fino a $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{die}$, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$. Negli studi clinici il trattamento con topotecan è stato interrotto se era necessario ridurre la dose al di sotto di $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{die}$.

Nei pazienti che presentano diarrea di Grado 3 o 4, la dose deve essere ridotta di $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ nei cicli successivi (vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti con diarrea di Grado 2 può essere necessario seguire le stesse linee guida nella modifica della dose.

E' importante il trattamento proattivo della diarrea con agenti anti-diarroici. Casi gravi di diarrea possono richiedere la somministrazione di elettroliti e liquidi per via orale o endovenosa, e l'interruzione della terapia con topotecan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

La dose raccomandata di topotecan orale in monoterapia nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule con una clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min è di $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{al giorno}$ per cinque giorni consecutivi. Se ben tollerata, la dose può essere aumentata a $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{al giorno}$ in cicli successivi (vedere paragrafo 5.2).

Dati limitati nei pazienti coreani con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min suggeriscono che possa essere richiesto un ulteriore abbassamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati sufficienti per dare raccomandazioni a pazienti con clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min}$.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di HYCAMTIN capsule non è stata studiata in modo specifico nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Non sono disponibili dati sufficienti con HYCAMTIN capsule per raccomandare un dosaggio per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani

Non sono state osservate differenze complessive nell'efficacia tra pazienti con età sopra i 65 anni e pazienti adulti più giovani. Tuttavia nei due studi dove è stato somministrato topotecan sia per via orale che endovenosa, i pazienti di età superiore ai 65 anni che ricevevano topotecan orale hanno

presentato un aumento della diarrea correlata al farmaco in confronto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità grave al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$ e/o da una conta delle piastrine $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Come altri medicinali citotossici, topotecan può causare mielosoppressione grave.

La mielosoppressione porta a sepsi e sono stati riportati decessi causati da sepsi in pazienti trattati con topotecan (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, ed 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 preesistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di sostanze pneumotossiche e/o di fattori di crescita granulocitari. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di malattia polmonare interstiziale (ad esempio tosse, febbre, dispnea e/o ipossia), e topotecan deve essere interrotto se la nuova diagnosi di malattia polmonare interstiziale fosse confermata.

Topotecan in monoterapia e topotecan in associazione con cisplatino sono comunemente associati a trombocitopenia clinicamente rilevante. Ciò deve essere tenuto presente quando viene prescritto HYCAMTIN, ad esempio se vengono 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 ed una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre, infezione e sepsi (vedere paragrafo 4.8). E' importante valutare accuratamente il “*performance status*” al momento di somministrare la terapia, per assicurarsi che i pazienti non siano peggiorati fino a raggiungere un PS 3.

Topotecan è parzialmente eliminato attraverso l'escrezione renale e la compromissione renale può portare ad una aumentata esposizione a topotecan. Non sono state definite raccomandazioni per il dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min che ricevono topotecan orale. L'uso di topotecan in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

In un numero limitato di pazienti con compromissione epatica (bilirubina sierica tra 1,5 e 10 mg/dl) è stato somministrato topotecan per via endovenosa alla dose di 1,5 mg/m²/die per cinque giorni ogni tre settimane. E' stata osservata una riduzione della *clearance* di topotecan. Tuttavia non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare un dosaggio in questo gruppo di pazienti. Non vi è sufficiente esperienza nell'uso di topotecan in pazienti con grave insufficienza della funzionalità epatica (bilirubina sierica ≥ 10 mg/dl). L'uso di topotecan in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Durante il trattamento con topotecan orale è stata segnalata diarrea, anche grave, che ha richiesto ospedalizzazione. La diarrea correlata a topotecan orale può presentarsi contemporaneamente alla

neutropenia correlata al farmaco ed alle sue sequele. E' importante informare i pazienti di questi effetti collaterali prima della somministrazione del farmaco e trattare in modo proattivo tutti i segni e sintomi precoci di diarrea. La diarrea indotta dal trattamento del tumore (CTID) è associata ad una significativa morbidità e può essere pericolosa per la vita. Se la diarrea si dovesse presentare durante il trattamento con topotecan orale, si consiglia al medico di trattare la diarrea in modo aggressivo. Le linee guida cliniche che descrivono il trattamento aggressivo della CTID includono raccomandazioni specifiche per informare e rendere consapevole il paziente, il riconoscimento di segni precoci premonitori, l'uso di anti-diarroici e antibiotici, modifiche nell'assunzione di liquidi e nella dieta, e necessità di ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Si deve considerare l'uso di topotecan per via endovenosa nelle seguenti situazioni cliniche: emesi non controllata, disturbi della deglutizione, diarrea non controllata, condizioni cliniche e trattamenti che possono alterare la motilità gastrointestinale e l'assorbimento del farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacocinetica nell'uomo *in vivo*.

Topotecan non inibisce gli enzimi P450 umani (vedere paragrafo 5.2). In uno studio di cinetica di popolazione usando la 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).

Topotecan è un substrato sia per ABCB1 (P-glicoproteina) che per ABCG2 (BCRP). Gli inibitori di ABCB1 e ABCG2 somministrati con topotecan orale hanno mostrato di aumentare l'esposizione a topotecan.

La ciclosporina A (un inibitore di ABCB1, ABCC1 [MRP-1], e CYP3A4) somministrata con topotecan orale aumenta l'AUC di topotecan da 2 a 2,5 volte circa rispetto al controllo.

I pazienti devono essere attentamente controllati per la comparsa di eventi avversi nel caso topotecan orale sia somministrato con una sostanza nota per inibire ABCB1 o ABCG2 (vedere paragrafo 5.2).

Quando si associa topotecan con altri agenti chemioterapici, può essere richiesta la riduzione delle dosi di ciascun medicinale al fine di migliorare la tollerabilità. Tuttavia, quando si associa con composti a base di platino, esiste una diversa interazione dipendente dalla sequenza di somministrazione, a seconda che il composto a base di platino sia somministrato al giorno 1 o 5 del trattamento con topotecan. Rispetto alle dosi di cisplatino o carboplatino che possono essere somministrate il giorno 5 del trattamento con topotecan, se il composto a base di platino è somministrato il giorno 1 del trattamento con topotecan, devono essere somministrate dosi inferiori di ciascun agente, al fine di migliorare la tollerabilità. C'è solo un'esperienza limitata sull'uso di topotecan orale in combinazione con altri agenti chemioterapici.

La farmacocinetica di topotecan è rimasta generalmente immodificata quando viene somministrato in concomitanza con ranitidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contracezione negli uomini e nelle donne

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 potenzialmente fertili di evitare una gravidanza durante la terapia con topotecan.

Come per tutta la chemioterapia citotossica, i pazienti trattati con topotecan devono essere avvisati che devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace.

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 riproduttiva nel ratto, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità nel maschio o nella femmina (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, come altri medicinali citotossici, topotecan è genotossico e non possono essere esclusi effetti sulla fertilità, compresa la fertilità nel maschio.

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

Non sono stati effettuati studi sull'effetto di topotecan sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia se persistono sintomi di affaticamento e astenia, occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici comprendenti pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante, la tossicità limitante il dosaggio di topotecan orale 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.

Le frequenze associate agli eventi avversi ematologici e non-ematologici che si sono presentati, sono relative agli eventi avversi considerati correlati/possibilmente correlati alla terapia con topotecan orale.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza assoluta (tutti gli eventi riportati). La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e frequenza non nota (non è possibile stimarla dai dati disponibili).

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

Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Infezione
Comune	Sepsi ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Neutropenia febbrile, neutropenia (vedere "Patologie gastrointestinali"), trombocitopenia, anaemia, leucopenia
Comune	Pancitopenia
Non nota	Sanguinamento grave (associato a trombocitopenia)
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Reazioni di ipersensibilità compreso rash
Raro	Reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia (che può essere grave)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Malattia polmonare interstiziale (alcuni casi possono essere fatali)
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito e diarrea (tutte queste possono essere gravi), che possono portare a disidratazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)
Comune	Dolore addominale ² , stipsi, mucosite, dispepsia
Non nota	Perforazione gastrointestinale
Patologie epatobiliari	
Comune	Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del Sistema sottocutaneo	
Molto comune	Alopecia
Comune	Prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento
Comune	Astenia, piressia, malessere
Non nota	Infiammazione delle mucose
¹ Decessi dovuti a sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.4)	
² E' stata riportata, come complicazione della neutropenia indotta da topotecan, colite neutropenica, compresi casi fatali di colite neutropenica (vedere paragrafo 4.4).	

Gli eventi avversi sopra citati può essere più elevata nei pazienti che hanno uno scarso “*performance status*” (vedere paragrafo 4.4).

I dati di sicurezza sono stati presentati sulla base di un insieme di dati integrati di 682 pazienti con carcinoma polmonare recidivante, ai quali sono stati somministrati 2536 cicli di topotecan orale in monoterapia (275 pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante e 407 da carcinoma polmonare non a piccole cellule recidivante).

Ematologici

Neutropenia

Neutropenia grave (Grado 4 - conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$) si è manifestata nel 32 % dei pazienti nel 13 % dei cicli. Il tempo mediano di comparsa di neutropenia grave è stato al giorno 12, con una durata mediana di 7 giorni. Nel 34 % dei cicli con neutropenia grave, la durata è stata > 7 giorni. Nel ciclo 1 l'incidenza è stata del 20 %, dal ciclo 4 l'incidenza è stata dell'8 %. Infezioni, sepsi e neutropenia febbrile sono comparse nel 17 %, 2 % e 4 % dei pazienti, rispettivamente. Nell'1 % dei pazienti si è verificato il decesso dovuto a sepsi. E' stata segnalata pancitopenia. Sono stati somministrati fattori di crescita nel 19 % dei pazienti nell'8 % dei cicli.

Trombocitopenia

Trombocitopenia grave (Grado 4 - piastrine $< 10 \times 10^9/l$) si è manifestata nel 6 % dei pazienti nel 2 % dei cicli. Il tempo mediano di comparsa di trombocitopenia grave è stato al giorno 15 con una durata mediana di 2,5 giorni. Nel 18 % dei cicli con trombocitopenia grave, la durata è stata > 7 giorni. Trombocitopenia moderata (Grado 3 - piastrine tra 10,0 e $50,0 \times 10^9/l$) si è manifestata nel 29 % dei pazienti nel 14 % dei cicli. La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 10 % dei pazienti nel 4 % dei cicli. Segnalazioni di sequele significative associate alla trombocitopenia, compresi casi fatali dovuti a sanguinamento tumorale, non sono state frequenti.

Anemia

Anemia da moderata a grave (Grado 3 e 4 - Hb $\leq 8,0$ g/dl) si è manifestata nel 25 % dei pazienti (12 % dei cicli). Il tempo mediano di comparsa di anemia da moderata a grave è stato al Giorno 12 con una durata mediana di 7 giorni. Nel 46 % dei cicli con anemia da moderata a grave, la durata è stata > 7 giorni. La trasfusione di globuli rossi è stata effettuata nel 30 % dei pazienti (13 % dei cicli). E' stata somministrata Eritropoietina nel 10 % dei pazienti nell'8 % dei cicli.

Non ematologici

Gli effetti non ematologici riportati più frequentemente, senza tener conto per tutti i casi del nesso di causalità, sono stati nausea (37 %), diarrea (29 %), affaticamento (26 %) vomito (24 %), alopecia (21 %) e anoressia (18 %). L'incidenza per i casi gravi (Common Toxicity Criteria - CTC Grado 3/4) segnalati come correlati/possibilmente correlati alla somministrazione di topotecan è stata diarrea 5 % (vedere paragrafo 4.4), affaticamento 4 %, vomito 3 %, nausea 3 % ed anoressia 2 %.

L'incidenza complessiva di diarrea correlata al farmaco è stata del 22 %, compreso il 4 % di Grado 3 e lo 0,4 % di Grado 4. La diarrea correlata al farmaco è stata più frequente nei pazienti di età ≥ 65 anni (28 %) in confronto a quelli di età inferiore a 65 anni (19%).

Nel 9 % dei pazienti è stata osservata alopecia completa correlata/possibilmente correlata alla somministrazione di topotecan e nell'11 % dei pazienti alopecia parziale correlata/possibilmente correlata alla somministrazione di topotecan.

Gli interventi terapeutici associati agli effetti non ematologici hanno incluso agenti anti-emetici, somministrati nel 47 % dei pazienti nel 38 % dei cicli e agenti anti-diarroici, somministrati nel 15 % dei pazienti nel 6 % dei cicli. Un antagonista 5-HT3 è stato somministrato nel 30 % dei pazienti nel 24 % dei cicli. Loperamide è stata somministrata nel 13 % dei pazienti nel 5 % dei cicli. Il tempo mediano per la comparsa di diarrea di Grado 2 o più grave è stato di 9 giorni.

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 capsule (fino a 5 volte la dose raccomandata) e con topotecan per via endovenosa (fino a 10 volte la dose raccomandata). I segni e sintomi osservati dopo 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 inoltre stati 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 antiveneni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, alcaloidi derivati dalle piante e altri prodotti naturali, codice ATC: L01CE01.

Meccanismo d'azione

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma polmonare a piccole cellule 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 più BSC, 90 giorni per BSC da sola) e per i quali non era considerato appropriato un ulteriore trattamento con chemioterapia per via endovenosa. Nel gruppo topotecan orale più BSC c'è stato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza complessiva rispetto al gruppo BSC da solo (*Log-rank* p = 0,0104). L'*hazard ratio* non aggiustato per topotecan orale più BSC in confronto al gruppo BSC da solo è stato di 0,64 (95 % IC: 0,45; 0,90).

La mediana della sopravvivenza nei pazienti trattati con topotecan orale più BSC è stata di 25,9 settimane [95 % IC: 18,3; 31,6] in confronto a 13,9 settimane (95 % IC: 11,1; 18,6) per i pazienti che ricevevano BSC da solo (p = 0,0104).

I rapporti degli stessi pazienti, utilizzando una valutazione in aperto dei sintomi, hanno mostrato una consistente tendenza da parte di topotecan orale più BSC ad avere un beneficio sulla sintomatologia.

Sono stati condotti uno studio di Fase II (Studio 065) e uno di Fase III (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). Nei rapporti di valutazione in aperto da parte degli stessi pazienti, basati su una scala di sintomi in ciascuno dei due studi, topotecan per via orale o endovenosa è stato associato ad una palliazione dei sintomi simile nei pazienti con ricaduta di carcinoma polmonare a piccole cellule.

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

	Studio 065		Studio 396	
	<u>Topotecan orale</u>	<u>Topotecan endovenoso</u>	<u>Topotecan orale</u>	<u>Topotecan endovenoso</u>
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana sopravvivenza (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)
<i>Hazard ratio (95 % IC)</i>	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Percentuali 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)
<i>Hazard ratio (95 % IC)</i>	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = numero totale di pazienti trattati

IC = intervallo di confidenza

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di topotecan orale nella popolazione pediatrica non sono state valutate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La farmacocinetica di topotecan dopo somministrazione orale è stata valutata in pazienti affetti da tumore a seguito di dosi da 1,2 a 3,1 mg/m²/die e 4 mg/m²/die somministrate giornalmente per 5 giorni. La biodisponibilità nell'uomo di topotecan orale (totale e lattone) è del 40 % circa. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di topotecan totale (ovvero lattone e forme carbossilate) e topotecan lattone (forma attiva) è circa a 2,0 ore e a 1,5 ore, rispettivamente, e si riduce in modo bi-esponenziale con un'emivita terminale media da 3,0 a 6,0 ore circa. L'esposizione totale (AUC) aumenta approssimativamente in proporzione alla 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. Gli studi preclinici indicano che il legame di topotecan con le proteine plasmatiche è basso (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma è stata abbastanza omogenea.

Biotrasformazione

Una via importante di eliminazione di topotecan è risultata l'idrolisi dell'anello lattonico per formare l'anello aperto carbossilato. In seguito all'idrolisi, topotecan è eliminato in modo predominante per via renale, con una componente minore convertita nel metabolita N-desmetil (SB-209780), identificato nel plasma, nelle urine e nelle feci.

Eliminazione

Il recupero complessivo di composti correlati a topotecan a seguito di cinque dosi giornaliere di topotecan è stato dal 49 al 72 % (media 57 %) della dose somministrata per via orale. Nelle urine circa il 20 % è stato escreto come topotecan totale ed il 2 % è stato escreto come N-desmetil topotecan. L'eliminazione fecale di topotecan totale ha contribuito per il 33 % mentre l'eliminazione fecale di N-

desmetil topotecan è stata pari all'1,5 %. Complessivamente, il metabolita N-desmetil ha contribuito in media per meno del 6 % (*range* 4-8 %) del totale dei composti correlati a topotecan, raccolti nelle urine e nelle feci. Sono stati identificati nelle urine O-glucuronidi sia di topotecan che di N-desmetil topotecan. La media del rapporto tra l'AUC plasmatica metabolita/composto immodificato è stata inferiore al 10 % sia per topotecan totale che per topotecan lattone.

In vitro, topotecan non ha inibito gli enzimi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A né tanto meno gli enzimi umani citosolici diidropirimidina o xantina ossidasi.

A seguito della somministrazione concomitante di topotecan orale con l'inibitore di ABCB1 (P-gp) e di ABCG2 (BCRP), elacridar (GF120918), a dosi da 100 a 1000 mg, le AUC_{0-∞} di topotecan lattone e topotecan totale sono aumentate di circa 2,5 volte (vedere paragrafo 4.5 come guida).

La somministrazione di ciclosporina A per via orale (15 mg/kg), un inibitore dei trasportatori ABCB1 (P-gp) e ABCC1 (MRP-1) tanto quanto dell'enzima metabolizzante CYP3A4, entro 4 ore da topotecan orale, ha aumentato la AUC_{0-24h}, normalizzata per la dose, di topotecan lattone e topotecan totale di circa 2,0-2,5 volte, rispettivamente (vedere paragrafo 4.5).

L'ampiezza dell'esposizione è stata simile a seguito di un pasto ad elevato contenuto in grassi e a digiuno, mentre la t_{max} è stata ritardata da 1,5 a 3 ore (topotecan lattone) e da 3 a 4 ore (topotecan totale).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La farmacocinetica di topotecan orale non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

I risultati di un'analisi di uno studio trasversale suggeriscono che l'esposizione a topotecan lattone, la frazione attiva dopo somministrazione di topotecan, aumenta con la riduzione della funzionalità renale. I valori di AUC_(0-∞) normalizzati per la dose media geometrica di topotecan lattone sono stati 9,4; 11,1 e 12,0 ng*h/ml nei soggetti con valori della clearance della creatinina maggiori di 80 ml/min, da 50 a 80 ml/min e da 30 a 49 ml/min, rispettivamente. In questa analisi, la clearance della creatinina è stata calcolata utilizzando il metodo Cockcroft-Gault. Risultati simili sono stati ottenuti se il tasso di filtrazione glomerulare (ml/min) era stimato utilizzando la formula MDRD corretta per il peso corporeo. I pazienti con clearance della creatinina >60 ml/min sono stati inclusi negli studi di efficacia/sicurezza di topotecan. Pertanto, l'uso della normale dose iniziale nei pazienti con lieve riduzione della funzionalità renale è considerato fondato (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti coreani con compromissione renale avevano generalmente una maggiore esposizione rispetto ai pazienti non asiatici con lo stesso grado di compromissione renale. Il significato clinico di questo dato non è chiaro. I valori di AUC_(0-∞) normalizzati per la dose media geometrica di topotecan lattone per i pazienti coreani sono stati di 7,9; 12,9 e 19,7 ng*h/ml nei soggetti con valori della clearance della creatinina maggiori di 80 ml/min, da 50 a 80 ml/min e da 30 a 49 ml/min, rispettivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Non vi sono dati per pazienti asiatici con compromissione renale ad eccezione dei pazienti coreani.

Genere

Un'analisi trasversale in 217 pazienti con tumori solidi in fase avanzata ha indicato che il sesso non influisce sulla farmacocinetica di HYCAMTIN capsule in modo clinicamente rilevante.

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 embrionaria 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.

Il potenziale cancerogeno di topotecan non è stato studiato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

HYCAMTIN 0,25 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Olio vegetale idrogenato
Gliceril monostearato

Rivestimento della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)

Striscia sigillante

Gelatina

Inchiostro nero

Ossido di ferro nero (E172)
Gommalacca
Etanolo anidro – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni
Glicole propilenico
Alcol isopropilico
Butanolo
Soluzione concentrata di ammoniaca
Potassio idrossido

HYCAMTIN 1 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Olio vegetale idrogenato
Gliceril monostearato

Rivestimento della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

Striscia sigillante

Gelatina

Inchiostro nero

Ossido di ferro nero (E172)

Gommalacca

Etanolo anidro – vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

Glicole propilenico

Alcol isopropilico

Butanolo

Soluzione concentrata di ammoniaca

Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto della contenitore

Blister bianco di polivinil cloruro / policlorotrifluoroetilene sigillato come copertura con un foglio di alluminio / polietilentereftalato (PET) / carta. I blister sono sigillati con una chiusura a prova di bambino caratterizzata da una pellicola rimuovibile e da uno strato su cui premere.

Ogni blister contiene 10 capsule.

6.6 Precauzioni particolari lo smaltimento e la manipolazione

Le capsule di HYCAMTIN non devono essere aperte o frantumate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HYCAMTIN 0,25 mg capsule rigide

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg capsule rigide

EU/1/96/027/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 12 Novembre 1996

Data del rinnovo più recente: 20 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Germania

Capsule rigide

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

HYCAMTIN 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan

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

Il contenuto totale di principio attivo presente nel flaconcino fornisce 1 mg di principio attivo per ml quando ricostituito come indicato (vedere foglio illustrativo).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: acido tartarico (E334), mannitolo (E421), acido cloridrico (E507), sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Ricostituire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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**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

AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per la manipolazione (vedere foglio illustrativo).

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/027/005
EU/1/96/027/004

1 x 1 mg flaconcino
5 x 1 mg flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

FLACONCINO

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

HYCAMTIN 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan
Uso e.v.

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 UNITÀ

1 mg flaconcino

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il contenuto totale di principio attivo presente nel flaconcino fornisce 1 mg di principio attivo per ml quando ricostituito come indicato (vedere foglio illustrativo).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche acido tartarico (E334), mannitolo (E421), acido cloridrico (E507), sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

Ricostituire prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

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

AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per la manipolazione (vedere foglio illustrativo).

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/027/005
EU/1/96/027/004

1 x 1 mg flaconcino
5 x 1 mg flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

FLACONCINO

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

HYCAMTIN 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
topotecan
Uso e.v.

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 UNITÀ

4 mg flaconcino

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HYCAMTIN 0,25 mg capsule rigide
topotecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene topotecan cloridrato equivalente a 0,25 mg di topotecan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

10 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Le capsule di HYCAMTIN non devono essere aperte o frantumate.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il blister 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

AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per la manipolazione (vedere il foglio illustrativo).

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/027/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

hycamtin 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

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

HYCAMTIN 0,25 mg capsule rigide
topotecan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

HYCAMTIN 1 mg capsule rigide
topotecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene topotecan cloridrato equivalente a 1 mg di topotecan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule rigide

10 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Le capsule di HYCAMTIN non devono essere aperte o frantumate.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il blister 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

AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per la manipolazione (vedere il foglio illustrativo).

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/027/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

hycamtin 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

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

HYCAMTIN 1 mg capsule rigide
topotecan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Hycamtin 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Hycamtin 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione topotecan

Legga attentamente questo foglio prima di usare 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.
- 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. Cos'è Hycamtin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Hycamtin
3. Come è usato Hycamtin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hycamtin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hycamtin e a cosa serve

Hycamtin aiuta a curare i tumori. Un medico o un infermiere le somministrerà il medicinale in ospedale con una infusione goccia a goccia in una vena (fleboclisi).

Hycamtin è utilizzato per trattare:

- **il tumore ovarico o il tumore polmonare a piccole cellule** che ha avuto una ricaduta dopo chemioterapia.
- **il tumore avanzato della cervice uterina** quando non sia possibile il trattamento chirurgico o radioterapico. Nel trattamento del tumore della cervice uterina, Hycamtin è associato con un altro medicinale chiamato *cisplatino*.

Il medico deciderà con lei se la terapia con Hycamtin sia preferibile ad un ulteriore trattamento con la chemioterapia iniziale.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Hycamtin

Non prenda Hycamtin

- se è allergico a topotecan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando al seno.
- se il numero dei globuli nel sangue è troppo basso. Il medico le darà indicazioni se questo è il caso, basandosi sui risultati delle ultime analisi del sangue.

Informi il medico se qualcuno di questi casi la riguarda.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato questo medicinale, il medico deve sapere:

- se ha eventuali problemi ai reni o al fegato. Può essere necessario variare la dose di Hycamtin.
- se è in gravidanza o pensa di iniziare una gravidanza. Vedere paragrafo sotto "Gravidanza e allattamento".
- se ha intenzione di diventare padre. Vedere paragrafo sotto "Gravidanza e allattamento".

Informi il medico se qualcuno di questi casi la riguarda.

Altri medicinali e Hycamtin

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, incluso qualsiasi prodotto erboristico o medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

Si ricordi di riferire al medico se inizia a prendere qualsiasi altro medicinale mentre è in trattamento con Hycamtin.

Gravidanza e allattamento

Hycamtin non è raccomandato nelle donne in gravidanza. Può recare danno a un bambino concepito prima, durante o immediatamente dopo il trattamento. Deve sempre utilizzare un efficace metodo contraccettivo. Chieda consiglio al medico. Non tenti di iniziare una gravidanza fino a che il medico non le dica che ciò sia sicuro.

I pazienti uomini, che possono avere il desiderio di diventare padri, devono chiedere al medico un consiglio o un trattamento relativo alla pianificazione delle nascite. Se la partner rimane incinta durante il trattamento, lo deve riferire al medico immediatamente.

Non allatti al seno durante il trattamento con Hycamtin. Non riprenda ad allattare al seno fino a quando il medico non le dica che tale comportamento è sicuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Hycamtin può causare sensazione di stanchezza. Se si sente stanco o debole, non si metta alla guida o non utilizzi macchinari.

Hycamtin contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. Tuttavia, se viene utilizzata una soluzione di sale comune (soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v) per la diluizione di Hycamtin prima della somministrazione, la dose di sodio ricevuta potrebbe essere maggiore.

3. Come è usato Hycamtin

La dose di Hycamtin che le viene somministrata sarà calcolata dal medico, in base a:

- le sue dimensioni corporee (superficie corporea misurata in metri quadrati)
- i risultati delle analisi del sangue eseguite prima del trattamento
- la malattia che deve essere trattata.

La dose abituale

- **Tumore ovarico e tumore polmonare a piccole cellule:** 1,5 mg per metro quadrato di superficie corporea al giorno. Riceverà il trattamento una volta al giorno per 5 giorni. Questo schema di trattamento viene normalmente ripetuto ogni 3 settimane.
- **Tumore della cervice uterina:** 0,75 mg per metro quadrato di superficie corporea al giorno. Riceverà il trattamento una volta al giorno per 3 giorni. Questo schema di trattamento viene normalmente ripetuto ogni 3 settimane.

Nel trattamento del tumore della cervice uterina, Hycamtin è associato ad un altro medicinale, chiamato *cisplatino*. Il medico le indicherà la corretta dose di *cisplatino*.

Il trattamento può variare a seconda dei risultati delle analisi del sangue effettuate ad intervalli regolari.

Come viene somministrato Hycamtin

Un medico o infermiere somministrerà Hycamtin per infusione nel braccio per circa 30 minuti.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi: informi il medico

Questi effetti indesiderati sono **molto comuni** e possono presentarsi **in più di 1 su 10 persone** trattate con Hycamtin:

- **Segni di infezione:** Hycamtin può ridurre il numero dei globuli bianchi del sangue e ridurre la resistenza alle infezioni. Ciò può essere pericoloso per la vita. Tali segni includono:
 - febbre
 - grave peggioramento delle condizioni generali
 - sintomi locali quali mal di gola o problemi urinari (per esempio, una sensazione di bruciore quando si urina, che può essere causata da una infezione urinaria).
- Occasionalmente grave dolore di stomaco, febbre ed eventualmente diarrea (raramente con sangue) possono essere segni di infiammazione intestinale (*colite*).

Questo effetto indesiderato è **raro** e può presentarsi **fino a 1 su 1000 persone** trattate con Hycamtin:

- **Infiammazione dei polmoni** (*malattia polmonare interstiziale*): lei è maggiormente a rischio se ha già una malattia polmonare, ha subito un trattamento con radiazioni ai polmoni, o ha assunto in precedenza medicinali che hanno causato un danno ai polmoni. I sintomi includono:
 - difficoltà nel respirare
 - tosse
 - febbre

Se presenta un qualsiasi sintomo relativo a queste condizioni, **ne parli immediatamente con il medico**, in quanto può essere necessario il ricovero in ospedale.

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono presentarsi **in più di 1 su 10 persone** trattate con Hycamtin:

- Sensazione generale di debolezza e stanchezza (dovuta ad *anemia* temporanea). In alcuni casi lei potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- Lividi e sanguinamenti non usuali, causati dalla diminuzione del numero delle piastrine, cellule responsabili della coagulazione del sangue. 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 sanguinamenti.
- Perdita di peso e perdita dell'appetito (*anoressia*); stanchezza; debolezza.
- Nausea, vomito; diarrea; dolori di stomaco; stitichezza.
- Infiammazione e lesioni alla parete della bocca, della lingua o delle gengive.
- Temperatura corporea alta (febbre).
- Perdita dei capelli.

Effetti indesiderati comuni

Questi possono presentarsi **fino a 1 su 10 persone** trattate con Hycamtin:

- Reazioni allergiche o di *ipersensibilità* (compresa eruzione cutanea).
- Colorazione gialla della pelle.
- Sensazione di malessere.
- Prurito.

Effetti indesiderati rari

Questi possono presentarsi **fino a 1 su 1000 persone** trattate con Hycamtin:

- Gravi reazioni allergiche o *anafilattiche*
- Gonfiore causato da accumulo dei liquidi (*angioedema*).
- Lieve dolore ed infiammazione alla sede di iniezione.

- Prurito con eruzione cutanea (*orticaria*).

Effetti indesiderati con frequenza non nota

La frequenza di alcuni effetti indesiderati non è nota (eventi da segnalazioni spontanee e la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili):

- Dolore di stomaco grave, nausea, sangue nel vomito, feci scure o con sangue (possibili sintomi di perforazione gastrointestinale).
- Piaghe in bocca, difficoltà di deglutizione, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, feci con sangue (possibili segni e sintomi di infiammazione del rivestimento interno della bocca, dello stomaco e/o dell'intestino [infiammazione della mucosa]).

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 Hycamtin. Tali effetti sono descritti nel foglio illustrativo per il paziente in terapia con cisplatino.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga **al medico o al farmacista**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hycamtin

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

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

Questo medicinale è solo per uso singolo. Dopo l'apertura, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. Se la ricostituzione e la diluizione sono effettuate in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare), il prodotto deve essere usato (cioè l'infusione completata) entro 24 ore se è conservato a 2°C -8°C dopo la prima puntura del tappo del flaconcino.

Il medicinale non utilizzato o il materiale residuo devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali per il materiale citotossico.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hycamtin

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

Descrizione dell'aspetto di Hycamtin e contenuto della confezione

Hycamtin si presenta come una polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa. E' disponibile in astucci contenenti 1 o 5 flaconcini di vetro; ogni flaconcino contiene 1 mg o 4 mg di topotecan.

La polvere deve essere ricostituita e diluita prima dell'infusione.

La polvere contenuta nel flaconcino fornisce 1 mg di principio attivo per ml quando ricostituito come indicato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Produttore

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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:

Istruzioni su come ricostituire, conservare e smaltire Hycamtin

Ricostituzione

Hycamtin 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituito con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere 1 mg per ml di topotecan.

Hycamtin 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituito con 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili per ottenere 1 mg per ml di topotecan.

E' richiesta una ulteriore diluizione. Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituita deve essere diluito **o** con sodio cloruro 0,9 % p/v per infusione endovenosa **o** con glucosio 5 % p/v per infusione endovenosa.

Conservazione della soluzione preparata

Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo essere stato preparato per l'infusione. Se la ricostituzione è effettuata in condizioni di asepsi rigorosa, l'infusione di Hycamtin può essere completata entro 12 ore a temperatura ambiente (o entro 24 ore se è conservato a 2-8°C).

Manipolazione e smaltimento

Si devono adottare le procedure abituali per la corretta manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antitumorali:

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di ricostituzione del medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività relative all'impiego di questo medicinale.
- Il personale che usa il medicinale durante la ricostituzione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- 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.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Hycamtin 0,25 mg capsule rigide

Hycamtin 1 mg capsule rigide

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 al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- 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. Cos'è Hycamtin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Hycamtin
3. Come usare Hycamtin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hycamtin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hycamtin e a cosa serve

Hycamtin aiuta a curare i tumori.

Hycamtin è utilizzato per trattare il tumore polmonare a piccole cellule che ha avuto una ricaduta dopo chemioterapia.

Il medico deciderà con lei se la terapia con Hycamtin sia preferibile ad un ulteriore trattamento con la chemioterapia iniziale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Hycamtin

Non prenda Hycamtin:

- se è allergico a topotecan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando al seno.
- se il numero dei globuli nel sangue è troppo basso. Il medico le darà indicazioni se questo è il caso, basandosi sui risultati delle ultime analisi del sangue.

Informi il medico se qualcuno di questi casi la riguarda.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato questo medicinale, il medico deve sapere:

- se ha eventuali problemi ai reni o al fegato. Può essere necessario variare la dose di Hycamtin.
 - se è in gravidanza o pensa di iniziare una gravidanza. Vedere paragrafo sotto "Gravidanza e allattamento".
- se ha intenzione di diventare padre. Vedere paragrafo sotto "Gravidanza e allattamento".

Informi il medico se qualcuno di questi casi la riguarda.

Altri medicinali e Hycamtin

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, incluso qualsiasi prodotto erboristico o medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

Se è in trattamento anche con ciclosporina A, può esserci una possibilità più elevata dell'usuale di avere effetti collaterali. Deve essere sotto attenta osservazione medica se sta assumendo entrambi questi medicinali.

Si ricordi di riferire al medico se inizia a prendere qualsiasi altro medicinale mentre è in trattamento con Hycamtin.

Gravidanza e allattamento

Hycamtin non è raccomandato nelle donne in gravidanza. Può recare danno a un bambino concepito prima, durante o immediatamente dopo il trattamento. Deve sempre utilizzare un efficace metodo contraccettivo. Chieda consiglio al medico. Non tenti di iniziare una gravidanza fino a che il medico non le dica che ciò sia sicuro.

I pazienti uomini, che possono avere il desiderio di diventare padri, devono chiedere al medico un consiglio o un trattamento relativo alla pianificazione delle nascite. Se la partner rimane incinta durante il trattamento, lo deve riferire al medico immediatamente.

Non allatti al seno durante il trattamento con Hycamtin. Non riprenda ad allattare al seno fino a quando il medico non le dica che tale comportamento è sicuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Hycamtin può causare sensazione di stanchezza. Se si sente stanco o debole, non si metta alla guida o non utilizzi macchinari.

Hycamtin contiene etanolo

Questo medicinale contiene quantità molto piccole di etanolo (alcol).

3. Come prendere Hycamtin

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Le capsule devono essere ingerite intere e non devono essere masticate, schiacciate o divise.

La dose (e il numero di capsule) di Hycamtin prescritta sarà calcolata dal medico, in base a:

- le sue dimensioni corporee (superficie corporea misurata in metri quadrati)
- i risultati delle analisi del sangue eseguite prima del trattamento

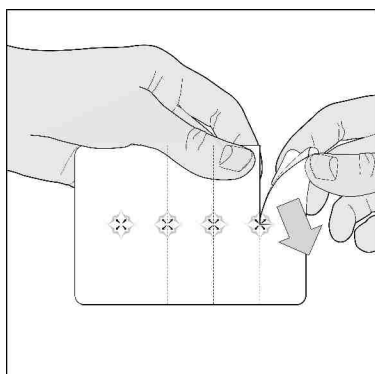
Le capsule, nel numero prescritto, devono essere deglutite intere, una volta al giorno per 5 giorni.

Le capsule di Hycamtin non devono essere aperte o frantumate. Se le capsule si sono bucate o crepate, si deve immediatamente lavare le mani con acqua e sapone. Nel caso di contatto del contenuto delle capsule con gli occhi, li lavi immediatamente sotto un getto moderato di acqua corrente per almeno 15 minuti. Consulti il medico nel caso di contatto con gli occhi o se presenta reazioni sulla pelle.

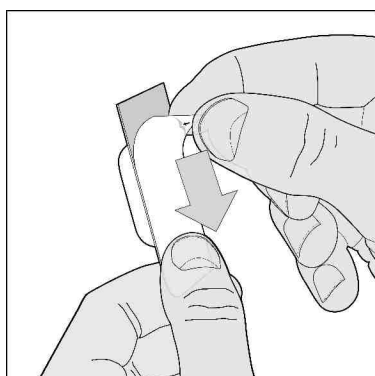
Come estrarre una capsula

Queste capsule sono contenute in un confezionamento speciale per impedire ai bambini di rimuoverle.

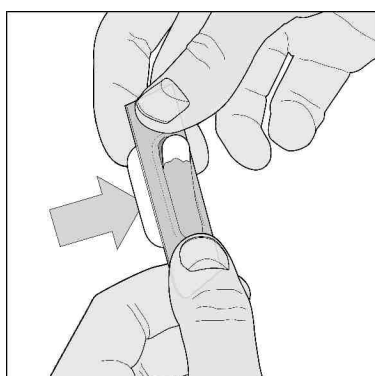
1. Separare una capsula: strappare lungo le linee perforate per separare una “tasca” con la capsula dal blister.



2. Staccare lo strato esterno: iniziando dall'angolo colorato, sollevare e staccare dalla tasca.



3. Spingere fuori la capsula: spingere delicatamente un'estremità della capsula attraverso la pellicola interna.



Se prende più Hycamtin di quanto deve

Se lei ha preso troppe capsule o se un bambino ha preso il medicinale accidentalmente, contatti immediatamente un medico o un farmacista per un consiglio.

Se dimentica di prendere Hycamtin

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda solo la dose successiva quando previsto.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi: informi il medico

Questi effetti indesiderati sono **molto comuni** e possono presentarsi **in più di 1 su 10 persone** trattate con Hycamtin:

- **Segni di infezione:** Hycamtin può ridurre il numero dei globuli bianchi del sangue e ridurre la resistenza alle infezioni. Ciò può essere pericoloso per la vita. Tali segni includono:
 - febbre
 - grave peggioramento delle condizioni generali
 - sintomi locali quali mal di gola o problemi urinari (per esempio, una sensazione di bruciore quando si urina, che può essere causata da una infezione urinaria).
- **Diarrea.** Può essere grave. Se lei ha più di 3 episodi di diarrea al giorno deve immediatamente contattare il medico.
- Occasionalmente grave dolore di stomaco, febbre ed eventualmente diarrea (raramente con sangue) possono essere segni di infiammazione intestinale (*colite*).

Questo effetto indesiderato è **raro** e può presentarsi **fino a 1 su 1000 persone** trattate con Hycamtin:

- **Infiammazione dei polmoni** (*malattia polmonare interstiziale*): lei è maggiormente a rischio se ha già una malattia polmonare, ha subito un trattamento con radiazioni ai polmoni, o ha assunto in precedenza medicinali che hanno causato un danno ai polmoni. I sintomi includono:
 - difficoltà nel respirare
 - tosse
 - febbre

Se presenta un qualsiasi sintomo relativo a queste condizioni, **ne parli immediatamente con il medico**, in quanto può essere necessario il ricovero in ospedale.

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono presentarsi **in più di 1 su 10 persone** trattate con Hycamtin:

- Sensazione generale di debolezza e stanchezza (dovuta ad *anemia* temporanea). In alcuni casi lei potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- Lividi e sanguinamenti non usuali, causati dalla diminuzione del numero delle piastrine, cellule responsabili della coagulazione del sangue. 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 sanguinamenti.
- Perdita di peso e perdita dell'appetito (*anoressia*); stanchezza; debolezza.
- Nausea, vomito; diarrea.
- Perdita dei capelli.

Effetti indesiderati comuni

Questi possono presentarsi **fino a 1 su 10 persone** trattate con Hycamtin:

- Reazioni allergiche o di *ipersensibilità* (compresa eruzione cutanea).
- Infiammazione e lesioni alla parete della bocca, della lingua o delle gengive.
- Temperatura corporea alta (febbre).
- Dolori di stomaco; stitichezza; difficoltà digestive.
- Sensazione di malessere.
- Prurito.

Effetti indesiderati non comuni

Questi possono presentarsi **fino a 1 su 100 persone** trattate con Hycamtin:

- Colorazione gialla della pelle.

Effetti indesiderati rari

Questi possono presentarsi **fino a 1 su 1000 persone** trattate con Hycamtin:

- Gravi reazioni allergiche o *anafilattiche*.
- Gonfiore causato da accumulo dei liquidi (*angioedema*).
- Prurito con eruzione cutanea (*orticaria*).

Effetti indesiderati con frequenza non nota

La frequenza di alcuni effetti indesiderati non è nota (eventi da segnalazioni spontanee e la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili):

- Dolore di stomaco grave, nausea, sangue nel vomito, feci scure o con sangue (possibili sintomi di perforazione gastrointestinale).
- Piaghe in bocca, difficoltà di deglutizione, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, feci con sangue (possibili segni e sintomi di infiammazione del rivestimento interno della bocca, dello stomaco e/o dell'intestino [infiammazione della mucosa]).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga **al medico o al farmacista**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hycamtin

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare.

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

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 Hycamtin

- **Il principio attivo** è topotecan. Ogni capsula contiene 0,25 mg o 1 mg di topotecan (come cloridrato).
- **Gli eccipienti** sono: olio vegetale idrogenato, gliceril monostearato, gelatina, titanio diossido (E171) e, solo per le capsule da 1 mg, ossido di ferro rosso (E172). La dicitura sulle capsule è stampata con inchiostro nero che contiene ossido di ferro nero (E172), gommalacca, etanolo anidro, glicole propilenico, alcol isopropilico, butanolo, soluzione concentrata di ammoniaca e potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Hycamtin e contenuto della confezione

Le capsule da 0,25 mg di Hycamtin sono di colore da bianco a bianco giallastro con impresso "Hycamtin" e "0,25 mg".

Le capsule da 1 mg di Hycamtin sono di colore rosa con impresso "Hycamtin" e "1 mg".

Hycamtin 0,25 mg e 1 mg capsule è disponibile in confezioni contenenti 10 capsule.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Produttore

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torriale
Parma
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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