

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Potactasol 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

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

Eccipiente con effetto noto

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

Potactasol 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

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

Eccipiente con effetto noto

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata gialla.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Topotecan in monoterapia è indicato nel trattamento di:

- pazienti affetti da carcinoma 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 pari a  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , una conta delle piastrine pari a  $\geq 100 \times 10^9/l$  e un livello di emoglobina di  $\geq 9$  g/dl (dopo trasfusione, se necessario).

### Carcinoma dell'ovaio e carcinoma del polmone 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  $\geq 9$  g/dl (dopo trasfusione, se necessario).

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

Se si opta per la riduzione della dose in pazienti che presentano una severa neutropenia (neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) per sette giorni o più, o una severa 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 raggiungere la dose di  $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{die}$  (o successivamente ulteriormente ridotta fino a  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ , se necessario).

La dose deve essere analogamente ridotta 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 se 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  $\geq 9$  g/dl (dopo trasfusione se necessaria).

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

Se si opta per la riduzione della dose in pazienti che presentano una severa neutropenia (conta neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) per sette giorni o più, o una severa neutropenia associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, la dose deve

essere ridotta del 20 % a 0,60 mg/m<sup>2</sup>/die per i cicli successivi (o successivamente ulteriormente ridotta fino a 0,45 mg/m<sup>2</sup>/die, se necessario).

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

### 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 deve 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/m<sup>2</sup>/die per cinque giorni consecutivi.

##### *Terapia di associazione (carcinoma della cervice uterina)*

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

#### *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/m<sup>2</sup>/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  $\geq 10$  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

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

#### Precauzioni da prendere prima di maneggiare o somministrare

La ricostituzione e la diluizione del medicinale deve essere eseguita da personale addestrato. La preparazione deve essere condotta in un'area preposta in condizioni aseptiche.

È necessario indossare adeguati indumenti protettivi "usa e getta": guanti, occhiali, camici e mascherina. Bisogna prendere ogni precauzione per evitare che il medicinale venga accidentalmente in contatto con gli occhi. In caso di contatto con gli occhi lavare con abbondanti quantità di acqua. Quindi contattare un medico per una valutazione medica. In caso di contatto con la cute lavare accuratamente la parte colpita con abbondanti quantità di acqua. Dopo aver tolto i guanti lavare sempre le mani. Vedere paragrafo 6.6.

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

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità grave al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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  $\leq 100 \times 10^9/l$ .

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

In comune con altri medicinali citotossici, il topotecan può causare severa mielosoppressione. Nei pazienti trattati con topotecan è stata riportata mielosoppressione che porta a sepsi, la quale è potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.8).

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

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

I fattori di rischio pre-esistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di sostanze pneumotossiche e/o di fattori di crescita granulocitari. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di ILD (ad esempio tosse, febbre, dispnea e/o ipossia), e topotecan deve essere interrotto 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. Questo deve essere tenuto presente quando viene prescritto topotecan, 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 e 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 si dispone di esperienza clinica sufficiente sull'uso di topotecan in pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $< 20$  ml/min) o con severa compromissione della funzionalità epatica (bilirubina sierica  $\geq 10$  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 della funzione 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/m<sup>2</sup>/die 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).

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

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme 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 del composto a base di platino, se somministrato al giorno 1 o 5 del trattamento con topotecan. Se cisplatino o carboplatino sono somministrati al giorno 1 del trattamento con topotecan, al fine di migliorare la tollerabilità deve essere somministrata una dose inferiore di ciascun agente, in confronto alla dose di ciascun agente che può essere somministrata se il composto a base di platino viene somministrato al giorno 5 del trattamento con topotecan.

Quando topotecan (0,75 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni consecutivi) e cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup>/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<sub>max</sub> (23 %, n = 11) al giorno 5. E' improbabile che tale incremento abbia rilevanza clinica.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili / Contraccezione 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 citossici, topotecan può causare danno fetale e pertanto si deve raccomandare alle donne che potenzialmente possono avere una gravidanza, di evitare la gravidanza stessa durante la terapia con topotecan.

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

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con topotecan e per i 6 mesi successivi al completamento del trattamento.

Agli uomini si raccomanda di utilizzare misure contraccettive efficaci e di non procreare durante il trattamento con topotecan e per i 3 mesi successivi al completamento del trattamento.

##### 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 con latte materno (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non sia noto se topotecan venga escreto nel latte umano, l'allattamento con latte materno deve essere sospeso all'inizio della terapia.

## Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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 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.

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

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

#### Infezioni ed infestazioni

*Molto comune:* Infezione

*Comune:* Sepsi<sup>1</sup>

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Molto comune:* Neutropenia febbrile  
Neutropenia (vedere "Patologie gastrointestinali sotto")  
Trombocitopenia  
Anemia  
Leucopenia  
*Comune* Pancitopenia

<i>Non nota</i>	Sanguinamento severo (associato a trombocitopenia)
<u><i>Disturbi del sistema immunitario</i></u>	
<i>Comune:</i>	Reazione di ipersensibilità, compreso rash
<i>Raro:</i>	Reazioni anafilattiche
	Angioedema
	Orticaria
<u><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></u>	
<i>Molto comune:</i>	Anoressia (che può essere grave)
<u><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></u>	
<i>Raro:</i>	Malattia polmonare interstiziale (alcuni casi sono stati fatali)
<u><i>Patologie gastrointestinali</i></u>	
<i>Molto comune:</i>	Nausea, vomito e diarrea (tutte queste possono essere gravi)
	Stipsi
	Dolore addominale <sup>2</sup>
	Mucosite
<i>Non nota:</i>	Perforazione gastrointestinale
<u><i>Patologie epatobiliari</i></u>	
<i>Comune:</i>	Iperbilirubinemia
<u><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></u>	
<i>Molto comune:</i>	Alopecia
<i>Comune:</i>	Prurito
<u><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></u>	
<i>Molto comune:</i>	Piressia
	Astenia
	Affaticamento
<i>Comune:</i>	Malessero
<i>Molto raro:</i>	Stravaso ematico <sup>3</sup>
<i>Non nota:</i>	Infiammazione delle mucose

<sup>1</sup> Decessi dovuti a sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.4)

<sup>2</sup> E' stata riportata, come complicazione della neutropenia indotta da topotecan, colite neutropenica, compresi casi fatali di colite neutropenica (vedere paragrafo 4.4).

<sup>3</sup> Le reazioni sono state lievi e non hanno in genere richiesto una terapia specifica.

Gli eventi avversi sopra citati possono essere più frequenti 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:* severa (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 severa 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 severa neutropenia è stato di nove giorni e la durata mediana di sette giorni. Una severa neutropenia è durata, globalmente, più di sette giorni nel 11% dei cicli. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici (inclusi sia quelli affetti da severa neutropenia sia quelli che non hanno sviluppato severa neutropenia), 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*: severa (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 di comparsa delle trombocitopenie severe è stato il 15°giorno e la durata mediana è risultata di cinque giorni.

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

*Anemia*: da moderata a severa ( $Hb \leq 8,0$  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 (15 %). L'incidenza di nausea (Grado 3 e 4), vomito, diarrea e mucosite di grado severo è stata rispettivamente del 4, 3, 2 e 1 %.

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

Durante la somministrazione di topotecan è stata osservata la comparsa di affaticamento nel 25 % circa dei pazienti e di astenia nel 16 % dei pazienti. L'incidenza dell'affaticamento e dell'astenia di severa 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 indesiderati severi che erano correlati o possibilmente correlati con il trattamento con topotecan, sono stati: anoressia (12 %), malessere (3 %) e iperbilirubinemia (1 %).

Sono state riportate raramente reazioni da ipersensibilità, incluso eruzioni cutanee, orticaria , angioedema e reazioni anafilattiche. Negli studi clinici, rash sono stati riportati nel 4 % dei pazienti e prurito nel 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 coerenti 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 di enzimi epatici sono inoltre stati riscontrati 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 cisplatino 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  $\geq 90$  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 (CPPC).

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

	Studio 065		Studio 396	
	Topotecan via orale	Topotecan via endovenosa	Topotecan via orale	Topotecan via endovenosa
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Sopravvivenza mediana (settimane)</b> (95 % IC)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Percentuale di risposte (%)</b> (95 % IC)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
<b>Differenza nelle percentuali di risposta (95 % IC)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Tempo mediano alla progressione (settimane)</b> (95 % IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = numero totale di pazienti trattati.

IC = intervallo di confidenza.

In un altro studio randomizzato di Fase III che ha confrontato topotecan per via endovenosa (e.v.) 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/m <sup>2</sup> al giorno 1, ogni 21 giorni	Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> al giorno 1 + Topotecan 0,75 mg/ m <sup>2</sup> 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)
Hazard ratio (95 % IC)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-value	0,033	
Pazienti senza precedente chemioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % IC)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % IC)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pazienti con precedente chemioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % IC)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,85 (0,59; 1,21)	

Nei pazienti (n = 39) con ricadute entro 180 giorni dopo chemioradioterapia con cisplatino, la sopravvivenza mediana nel braccio topotecan più cisplatino è stata di 4,6 mesi (95 % 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 sulla efficacia e sicurezza.

In uno studio in aperto che comprendeva bambini (n = 108, range di età: da infantile fino a 16 anni) affetti da tumori solidi recidivanti o in progressione, topotecan è stato somministrato ad una dose iniziale di 2,0 mg/m<sup>2</sup> 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 rabdomiosarcoma. 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/m<sup>2</sup>/die con G-CSF e 1,4 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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 materiale correlato 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 del materiale correlato al topotecan raccolto 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 nè tantomeno gli enzimi umani citosolici diidropirimidina o xantina ossidasi.

La *clearance* di topotecan, quando somministrato in associazione con cisplatino (cisplatino giorno 1, topotecan dal giorno 1 al 5), risultava ridotta al giorno 5 in confronto al giorno 1 (19,1 l/h/m<sup>2</sup> in confronto a 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

#### Compromissione epatica

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione della funzione epatica (bilirubina sierica compresa tra 1,5 e 10 mg/dl) è scesa a circa il 67 % del valore osservato in un gruppo di pazienti di controllo. L'emivita di topotecan 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 compromissione epatica è diminuita solamente del 10 % circa rispetto al gruppo di pazienti di controllo.

### Compromissione renale

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

### 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 e 2,4 mg/m<sup>2</sup> 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 e 5,2 mg/m<sup>2</sup> 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 embrio-fetale quando è somministrato ai ratti e ai conigli.

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

La potenziale carcinogenicità del topotecan non è stata studiata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcini  
4 anni.

#### Soluzione ricostituita e diluita

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

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

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

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

##### Potactasol 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro incolore di tipo I (5 ml) con tappo grigio in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio con chiusura a scatto in plastica contenente 1 mg di topotecan.

##### Potactasol 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro incolore di tipo I (8 ml) con tappo grigio in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio con chiusura a scatto in plastica contenente 4 mg di topotecan.

I flaconcini possono essere avvolti o meno in un rivestimento protettivo.

Potactasol è disponibile in confezioni da 1 flaconcino.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Potactasol 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

I flaconcini di Potactasol 1 mg devono essere ricostituiti con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Poiché Potactasol 1 mg contiene un eccesso di riempimento del 10%, il concentrato chiaro è di colore giallo pallido e fornisce 1 mg di topotecan per ml.

Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluito o con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio 5% p/v.

##### Potactasol 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

I flaconcini di Potactasol 4 mg devono essere ricostituiti con 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Il concentrato chiaro è di colore giallo chiaro e fornisce 1 mg di 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 diluizione 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 diluizione 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**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

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

Potactasol 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
EU/1/10/660/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 6 Gennaio 2011  
Data del rinnovo più recente: 5 ottobre 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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



## **ALLEGATO II**

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

**A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

- **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)**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio esterno**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Potactasol 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
topotecan

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

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

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.  
1 flaconcino x 1 mg

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

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

EU/1/10/660/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Accettata giustificazione per il non inserimento delle informazioni in Braille

**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**

Potactasol 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
topotecan  
EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

1 mg

**6. ALTRO**

Citotossico

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Astuccio esterno**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Potactasol 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
topotecan

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

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

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino x 4 mg

### **5. MODO E VIA (E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

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

EU/1/10/660/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Accettata giustificazione per il non inserimento delle informazioni in Braille

**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  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Flaconcino**

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

Potactasol 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
topotecan  
EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTI IN PESO, VOLUME O UNITA'**

4 mg

**6. ALTRO**

Citotossico

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**Potactasol 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione**

**Potactasol 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione**

Topotecan

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

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

### **Contenuto di questo foglio**

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

### **1. Cos'è Potactasol e a cosa serve**

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

Potactasol viene usato 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. In questo caso il trattamento con Potactasol è associato ad altri farmaci contenenti cisplatino.

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Potactasol**

#### **Non usi Potactasol**

- se è allergico a topotecan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta allattando;
- se il numero dei globuli rossi 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**

Parli con il suo medico prima di usare Potactasol:

- se soffre di problemi renali. Può essere necessario variare la dose di Potactasol. Si sconsiglia l'uso di Potactasol in caso di grave compromissione della funzione renale;
- se soffre di problemi al fegato. Si sconsiglia l'uso di Potactasol in caso di grave compromissione della funzione del fegato;
- se soffre di un'infiammazione dei polmoni con segni come tosse, febbre e difficoltà respiratorie, vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Potactasol può causare una riduzione del numero delle cellule responsabili della coagulazione del sangue (piastrine). Questo può portare a sanguinamenti gravi in seguito a ferite relativamente piccole, quali piccoli tagli. Raramente può dar luogo a sanguinamenti più gravi

(emorragie). Parli con il medico per avere un consiglio su come ridurre al minimo il rischio di sanguinamento.

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

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

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

#### **Altri medicinali e Potactasol**

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

#### **Gravidanza e allattamento**

Potactasol non deve essere usato in gravidanza, a meno che non sia espressamente necessario. Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza. Deve sempre utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Potactasol e per i 6 mesi successivi al completamento del trattamento. Chieda consiglio al medico.

Agli uomini si raccomanda di utilizzare misure contraccettive efficaci e di non procreare durante il trattamento con Potactasol e per i 3 mesi successivi al completamento del trattamento. I pazienti che sono preoccupati per la loro fertilità devono chiedere al medico un consiglio sulla fertilità e sulle opzioni per la pianificazione familiare prima di iniziare il trattamento.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Potactasol.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

#### **Potactasol contiene sodio**

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

### **3. Come usare Potactasol**

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

- alla malattia che deve essere trattata,
- alla sua superficie corporea ( $m^2$ ),
- ai risultati delle analisi del sangue eseguite prima e durante il trattamento,
- a come lei tollera il trattamento.

#### **Adulti**

##### *Carcinoma ovarico e carcinoma del polmone a piccole cellule*

La dose abituale è pari a 1,5 mg per  $m^2$  di superficie corporea una volta al giorno per 5 giorni. Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni tre settimane.

##### *Cancro della cervice*

La dose abituale è pari a 0,75 mg per  $m^2$  di superficie corporea una volta al giorno per 3 giorni. Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni tre settimane.

Nel trattamento del tumore della cervice uterina, il topotecan è associato ad altri farmaci anti-cancro contenenti cisplatino. Si rimanda al foglio illustrativo del cisplatino per ulteriori informazioni.

### ***Pazienti con ridotta funzionalità renale***

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

### **Come si prepara Potactasol**

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

### **Come viene somministrato Potactasol**

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

### **Se le viene somministrato troppo Potactasol**

Poiché questo medicinale viene somministrato dal medico o da un infermiere, è improbabile che le venga somministrato troppo Potactasol. Nell'improbabile caso di un sovradosaggio il medico la monitorerà per gli effetti indesiderati. Informi il medico o l'infermiere se ha qualsiasi dubbio circa la quantità di medicinale che le viene somministrato.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

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

### **Effetti indesiderati gravi**

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

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

Potactasol può ridurre la capacità di combattere le infezioni.

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

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

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

**Altri effetti indesiderati associati all'uso di Potactasol sono:**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei 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 Potactasol.

**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 Potactasol**

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

### Conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione

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

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

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per il materiale citotossico.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Potactasol**

- Il principio attivo è il topotecan. Ogni flaconcino contiene 1 mg o 4 mg di topotecan (come cloridrato). Dopo la ricostituzione 1 ml di concentrato contiene 1 mg di topotecan.
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E421), acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507) e sodio idrossido (vedere paragrafo 2).

### **Descrizione dell'aspetto di Potactasol e contenuto della confezione**

Potactasol è fornito in flaconcini di vetro incolore di tipo I con tappo grigio in gomma bromobutilica e sigilli in alluminio con chiusure a scatto in plastica. I flaconcini possono essere avvolti o meno in un rivestimento protettivo.

I flaconcini contengono o 1 mg o 4 mg di topotecan.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

### **Titolare dell'autorizzazione per l'immissione in commercio**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islanda

### **Produttore**

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucarest

Romania



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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

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

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **Potactasol**

### **ISTRUZIONI PER L'USO**

#### **Ricostituzione e diluizione prima della somministrazione**

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

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

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

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

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

#### **Conservazione dopo ricostituzione e diluizione**

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

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

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

### **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 diluizione 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 e la diluizione 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.