ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non piu autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 3 mg di topotecan (come cloridrato).

Ogni flaconcino monodose da 1 ml contiene 3 mg di topotecan.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Soluzione limpida da giallo chiaro ad arancio, pH ≤ 1,2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Carcinoma polmonare a piccole cellule

Dose iniziale
La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m^2 di superficie corporea/die, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per cinque giorni consecutivi, con un intervallo di tre settimane tra l'inizio di ciascun ciclo. Se ben tollerato, il trattamento può continuare fino a progressione della malattia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Medicinale non più autorizzato

Dosi successive
Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore dei neutrofili non è ≥ 1 x 10^9/l, la conta delle piastrine non è ≥ 100 x 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 trattamenti (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 x 10^9/l) per sette giorni o più, o una grave neutropenia associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento,la dose deve essere ridotta di 0,25 mg/m^2/die, fino a 1,25 mg/m^2/die (o, successivamente, ulteriormente ridotta fino a 1,0 mg/m^2/die, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di 25 x 10^9/l. Nelle sperimentazioni cliniche il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m^2, sarebbe stata necessaria una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Carcinoma della cervice uterina

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

Dosi successive
Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore della conta dei neutrofili non sia superiore o uguale a 1,5 x 10^9/l, la conta delle piastrine non sia superiore o uguale a 100 x 10^9/l e il valore di emoglobina non sia superiore o uguale a 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 trattamenti (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 neutropenia grave (conta dei neutrofili inferiore a 0,5 x 10^9/l) per sette o più giorni, od 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/m^2/die, (o ulteriormente ridotta fino a 0,45 mg/m^2/die, se necessario).

Le dosi devono essere ridotte in modo simile se la conta piastrinica si riduce al di sotto di 25 x 10^9/l.

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale
Monoterapia (carcinoma polmonare a piccole cellule)
Non sono disponibili informazioni sufficienti per suggerire modalità di trattamento dei pazienti con *clearance* della creatinina < 20 ml/min. Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Nei pazienti affetti da carcinoma 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^2/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

Medicinale non più autorizzato

1,5 mg/dl. Se, durante la terapia in associazione topotecan/cisplatino la creatinina sierica supera 1,5 mg/dl, si raccomanda di consultare le informazioni complete per la prescrizione per eventuali indicazioni relative alla riduzione/continuazione del cisplatino. Se viene sospeso il cisplatino, ci sono dati insufficienti relativamente alla possibile continuazione del topotecan in monoterapia in pazienti con carcinoma della cervice uterina.

Popolazione pediatrica
L'esperienza nei bambini è limitata, pertanto non può essere data alcuna raccomandazione per il trattamento di pazienti pediatrici con topotecan (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

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

La concentrazione di topotecan nel flaconcino da 1 ml è superiore (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan. È importante che Topotecan Eagle venga ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle contiene una concentrazione di dose superiore (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa (solitamente 1 mg/ml). Topotecan Eagle deve essere diluito fino a ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla diluizione).

4.3 Controindicazioni

Topotecan è controindicato nei pazienti che
- abbiano un'anamnesi positiva per grave ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- stiano allattando (vedere paragrafo 4.6)
- presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofili < 1,5 x 10^9/l e/o da una conta delle piastrine < 100 x 10^9/l.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Topotecan Eagle deve essere diluito in modo appropriato prima dell'uso. La concentrazione di topotecan in Topotecan Eagle è diversa rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori istruzioni sulla diluizione).

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle contiene una concentrazione di dose superiore (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa (solitamente 1 mg/ml). Topotecan Eagle deve essere diluito fino a ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla diluizione).

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

Come altri medicinali citotossici, topotecan può causare mielosoppressione grave.

Medicinale non più autorizzato

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 pre-esistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di medicinali pneumotossici e/o di fattori di crescita granulocitari.
I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di 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 topotecan, ad esempio nel caso vengano considerati per la terapia pazienti con un rischio aumentato di sanguinamento tumorale.

Come atteso, pazienti con "*performance status*" scarso (PS > 1) presentano una percentuale di risposta inferiore ed una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre, infezione e sepsi (vedere paragrafo 4.8). E' importante valutare il "*performance status*" al momento di somministrare la terapia, per assicurarsi che i pazienti non siano peggiorati, fino a raggiungere un "*performance status*" 3.

Non vi è esperienza sufficiente nell'uso di topotecan in pazienti con grave insufficienza della funzionalità renale (*clearance* della creatinina < 20 ml/min) o con grave insufficienza della funzionalità epatica (bilirubina sierica ≥ 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L'uso di topotecan non è consigliato in questi gruppi di pazienti.

In un numero limitato di pazienti con insufficienza 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^2 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.

Medicinale non più autorizzato

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Nel caso di associazione di topotecan con altri agenti chemioterapici, può essere richiesta la riduzione delle dosi di ciascun medicinale al fine di migliorare la tollerabilità. Tuttavia, nelle associazioni con composti a base di platino, esiste una diversa interazione dipendente dalla sequenza di somministrazione del composto a base di platino, se somministrato al giorno 1 o 5 del trattamento con topotecan. 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/m^2/die per cinque giorni consecutivi) e cisplatino (60 mg/m^2/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

Contraccezione negli uomini e nelle donne
Come per tutte le chemioterapie citotossiche, devono essere raccomandati metodi contraccettivi efficaci nel caso uno dei due partner è trattato con topotecan.

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

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

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

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

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

Non sono stati 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, il fenomeno limitante la dose di topotecan in monoterapia è stata la tossicità ematologica. La tossicità è risultata prevedibile e reversibile. Non sono stati evidenziati segni di tossicità cumulativa, ematologica o non ematologica.

Il profilo degli effetti indesiderati di topotecan quando associato con cisplatino negli studi clinici nel carcinoma della cervice uterina è coerente con quello osservato con topotecan in monoterapia. La tossicità ematologica complessiva è più bassa nei pazienti trattati con topotecan in associazione con cisplatino in confronto a topotecan in monoterapia, ma più elevata rispetto a cisplatino da solo.

Sono stati osservati ulteriori effetti indesiderati quando topotecan è stato somministrato in associazione con cisplatino, tuttavia, tali eventi sono stati osservati con cisplatino in monoterapia e non sono attribuibili a topotecan. E' necessario consultare le informazioni per la prescrizione di cisplatino per un elenco completo degli effetti indesiderati associati all'impiego di cisplatino.

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

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 (≥ 1/10),

Medicinale non più autorizzato

comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), comprese segnalazioni isolate, 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.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Molto comune: neutropenia febbrile, neutropenia (vedere Patologie gastrointestinali), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Comune: pancitopenia
Non nota: sanguinamento grave (associato a trombocitopenia)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Raro: malattia polmonare interstiziale (alcuni casi sono stati fatali)

Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea, vomito e diarrea (tutte queste possono essere gravi), stipsi, dolore addominale[1] e mucosite
[1] E' stata riportata, come complicazione della neutropenia indotta da topotecan, colite neutropenica, compresi casi fatali di colite neutropenica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto comune: alopecia
Comune: prurito

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto comune: anoressia (che può essere grave)

Infezioni ed infestazioni
Molto comune: infezioni
Comune: sepsi[2]
[2]Decessi dovuti a sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: piressia, astenia, affaticamento
Comune: malessere
Molto raro: stravaso ematico[3]
[3]Stravaso ematico è stato riportato molto raramente. Le reazioni sono state lievi e non hanno richiesto una terapia specifica.

Disturbi del sistema immunitario
Comune: reazioni di ipersensibilità compreso rash
Raro: reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria

Patologie epatobiliari
Comune: iperbilirubinemia

L'incidenza degli 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.

Medicinale non più autorizzato

Ematologici
Neutropenia: grave (conta dei neutrofili < 0,5 x 10^9/l), è stata osservata durante il primo ciclo nel 55 % dei pazienti e con durata ≥ 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 nel 11 % dei cicli.
Tra tutti i pazienti trattati nelle sperimentazioni cliniche (inclusi sia quelli affetti da grave neutropenia sia quelli che non hanno sviluppato gravi neutropenie), nell'11 % (4 % dei cicli) ha manifestato febbre e il 26 % (9 % dei cicli) ha contratto infezioni. Inoltre il 5 % di tutti i pazienti trattati (1 % dei cicli) ha sviluppato sepsi (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia: grave (conta delle piastrine inferiore a 25 x 10^9/l) nel 25 % dei pazienti (8 % dei cicli); moderata (conta delle piastrine tra 25,0 e 50,0 x 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 grave (Hb ≤ 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 (7 %). 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 anche riscontrato dolore addominale di grado lieve nel 4 % dei pazienti.

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

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

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

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 nel 1,5 % dei pazienti.

Medicinale non più autorizzato

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono antidoti conosciuti per il sovradosaggio di topotecan. Le principali complicazioni del sovradosaggio possono essere la depressione midollare e la mucosite.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'attività antitumorale di topotecan comporta l'inibizione della topoisomerasi-I, un enzima strettamente coinvolto nella duplicazione del DNA, in quanto allenta la tensione torsionale generata davanti alla forcella di replicazione in movimento. Topotecan inibisce la topoisomerasi-I mediante la stabilizzazione del complesso covalente tra l'enzima e il filamento interrotto di DNA, che costituisce un intermedio del processo catalitico. A livello cellulare, l'effetto dell'inibizione della topoisomerasi-I da parte di topotecan è l'induzione di filamenti singoli, interrotti, di DNA associati alla proteina.

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 + BSC, 90 giorni per BSC) e per i quali non era considerato appropriato un ulteriore trattamento con chemioterapia per via endovenosa. Il gruppo topotecan orale più BSC ha presentato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza globale in confronto al gruppo BSC da solo (*Log-rank* p=0,0104). L'*hazard ratio* non aggiustato per il gruppo topotecan orale più BSC in confronto al gruppo BSC da solo è stato di 0,64 (95 % I.C.; 0,45; 0,90). La mediana della sopravvivenza per i pazienti trattati con topotecan + BSC è stata di 25,9 settimane (95 % I.C. 18,3; 31,6) in confronto a 13,9 settimane (95 % I.C. 11,1; 18,6) per i pazienti che ricevevano BSC da solo (p=0,0104).

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

Sono stati condotti uno studio di Fase 2 (Studio 065) e uno di Fase 3 (Studio 396) per valutare l'efficacia di topotecan orale in confronto a topotecan per via endovenosa in pazienti che avevano avuto una ricaduta dopo ≥ 90 giorni dal completamento di un precedente regime chemioterapico (vedere Tabella 1). 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**	
	Topotecan **orale**	Topotecan **endovenoso**	Topotecan **orale**	Topotecan **endovenoso**
	(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)
Hazard ratio (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 % ICI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tempo mediano alla progressione (settimane) (95 % IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95% IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = numero totale di pazienti trattati
IC = intervallo di confidenza

In un altro studio randomizzato di fase III che ha confrontato topotecan per via endovenosa a ciclofosfamide, Adriamicina (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

Medicinale non più autorizzato

gruppi è stata di 25,0 e 24,7 settimane rispettivamente). L'*hazard ratio* per la sopravvivenza di topotecan per via endovenosa rispetto al CAV è stato di 1,04 (95 % I.C.: 0,78 - 1,40).

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

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

Carcinoma della cervice uterina

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

Tabella 2. Risultati dello studio GOG-0179

Popolazione ITT		
	Cisplatino 50 mg/m^2 d. 1 q21 d.	**Cisplatino 50 mg/m^2 d. 1 + Topotecan 0,75 mg/m^2 dx3 q21**
Sopravvivenza (mesi)	**(n= 146)**	**(n = 147)**
Mediana (95 % I.C.)	6,5 (5,8; 7,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % I.C.)	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 % I.C.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pazienti con precedente Chemioradioterapia con Cisplatino		
	Cisplatino	**Topotecan/Cisplatino**
Sopravvivenza (mesi)	**(n= 72)**	**(n = 69)**
Mediana (95 % I.C.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,85 (0,59; 1,21)	

Medicinale non più autorizzato

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

Popolazione pediatrica

Topotecan è stato valutato anche nella popolazione pediatrica; tuttavia, sono disponibili solo dati limitati 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/ m^2 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 mielosoppresione dose-limitante, è stata stabilita a 2,0 mg/m^2/die con G-CSF e 1,4 mg/ m^2/die senza G-CSF (vedere paragrafo 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione endovenosa di topotecan alle dosi da 0,5 a 1,5 mg/m^2 mediante infusione di 30 minuti al giorno per 5 giorni, topotecan ha dimostrato un'elevata *clearance* plasmatica di 62 l/h (d.s. 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato. Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, circa 132 l (d.s. 57), e un'emivita relativamente breve di 3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione. L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. L'accumulo di topotecan a seguito di dosi giornaliere ripetute è assente o è limitato e non sono evidenti modifiche nella farmacocinetica dopo dosi multiple. Studi pre-clinici indicano che il legame di topotecan con le proteine del plasma è basso (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma abbastanza omogenea.

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

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

Il recupero complessivo di composti correlati al medicinale 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 medicinale, 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 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 giorno 5), risultava ridotta al giorno 5 in confronto al giorno 1 (19,1 l/h/m^2 in confronto a 21,3 l/h/m^2 [n=9]) (vedere paragrafo 4.5).

La *clearance* plasmatica in pazienti con insufficienza 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

Medicinale non più autorizzato

di distribuzione. La *clearance* plasmatica di topotecan totale (forma attiva e inattiva) nei pazienti con insufficienza epatica è diminuita solamente del 10 % circa rispetto al gruppo di pazienti di controllo.

La *clearance* plasmatica in pazienti con insufficienza 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.

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/m^2 e 2,4 mg/m^2 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/m^2 e 5,2 mg/m^2 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*. É stato anche osservato che topotecan causa letalità embrionale 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 cloridrico (E507) (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

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

Flaconcino prima dell'apertura
18 mesi.

Soluzione diluita
Dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere usata immediatamente. In caso contrario, il periodo di conservazione in corso di uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità

Medicinale non più autorizzato

dell'utilizzatore e non devono di norma superare le 24 ore a 20°C - 25°C e in condizioni di illuminazione ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un ml concentrato in flaconcino di vetro incolore di tipo 1, con tappo in gomma butile grigia e sigillo in alluminio con chiusura a scatto in polipropilene blu e con anello giallo.
Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali
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.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

Istruzioni per la diluizione

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle concentrato è di colore da giallo chiaro ad arancione e contiene 3 mg/ml di topotecan, ossia una concentrazione più elevata rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa.

Si richiede all'utilizzatore di riferire eventuali errori terapeutici.

Fare riferimento alle seguenti tabelle di dosaggio:

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma polmonare a piccole cellule

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '1,5 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,25 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,0 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma della cervice uterina

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '0,75 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,60 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,45 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

È necessaria un'ulteriore diluizione di Topotecan Eagle con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) o soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5 % p/v) per ottenere una concentrazione finale di topotecan compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml nella soluzione per infusione al paziente. La diluizione deve essere eseguita in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare).

Smaltimento

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml è unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Regno Unito
Tel.: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/744/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 3 mg di topotecan (come cloridrato).

Ogni flaconcino multidose da 5 ml contiene 15 mg di topotecan.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Soluzione limpida da giallo chiaro ad arancio, pH ≤1,2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Carcinoma polmonare a piccole cellule

Dose iniziale
La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m^2 di superficie corporea/die, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per cinque giorni consecutivi, con un intervallo di tre settimane tra l'inizio di ciascun ciclo. Se ben tollerato, il trattamento può continuare fino a progressione della malattia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Medicinale non più autorizzato

Dosi successive
Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore dei neutrofili non è ≥ 1 x 10^9/l, la conta delle piastrine non è ≥ 100 x 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 trattamenti (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 x 10^9/l) per sette giorni o più, o una grave neutropenia associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, la dose deve essere ridotta di 0,25 mg/m^2/die, fino a 1,25 mg/m^2/die (o, successivamente, ulteriormente ridotta fino a 1,0 mg/m^2/die, se necessario).

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di 25 x 10^9/l. Nelle sperimentazioni cliniche il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m^2, sarebbe stata necessaria una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Carcinoma della cervice uterina

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

Dosi successive
Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore della conta dei neutrofili non sia superiore o uguale a 1,5 x 10^9/l, la conta delle piastrine non sia superiore o uguale a 100 x 10^9/l e il valore di emoglobina non sia superiore o uguale a 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 trattamenti (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 neutropenia grave (conta dei neutrofili inferiore a 0,5 x 10^9/l) per sette o più giorni, od 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/m^2/die, (o, successivamente, ulteriormente ridotta fino a 0,45 mg/m^2/die, se necessario).

Le dosi devono essere ridotte in modo simile se la conta piastrinica si riduce al di sotto di 25 x 10^9/l.

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale
Monoterapia (carcinoma polmonare a piccole cellule)
Non sono disponibili informazioni sufficienti per suggerire modalità di trattamento dei pazienti con *clearance* della creatinina < 20 ml/min. Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Nei pazienti affetti da carcinoma 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^2/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 del collo dell'utero, la terapia è stata iniziata solo nei pazienti con creatinina sierica inferiore o uguale a

Medicinale non più autorizzato

1,5 mg/dl. Se, durante la terapia in associazione topotecan/cisplatino la creatinina sierica supera 1,5 mg/dl, si raccomanda di consultare le informazioni complete per la prescrizione per eventuali indicazioni relative alla riduzione/continuazione del cisplatino. Se viene sospeso il cisplatino, ci sono dati insufficienti relativamente alla possibile continuazione del topotecan in monoterapia in pazienti con carcinoma della cervice uterina.

Popolazione pediatrica
L'esperienza nei bambini è limitata, pertanto non può essere data alcuna raccomandazione per il trattamento di pazienti pediatrici con topotecan (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

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

La concentrazione di topotecan nel flaconcino da 5 ml è superiore (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan. È importante che Topotecan Eagle venga ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle contiene una concentrazione di dose superiore (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa (solitamente 1 mg/ml). Topotecan Eagle deve essere diluito fino a ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml (vedere paragrafo 6.6 per istruzioni sulla diluizione).

Medicinale non più autorizzato

4.3 Controindicazioni

Topotecan è controindicato nei pazienti che
- abbiano un'anamnesi positiva per grave ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- stiano allattando (vedere paragrafo 4.6)
- presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofili < 1,5 x 10^9/l e/o da una conta delle piastrine < 100 x 10^9/l.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Topotecan Eagle deve essere diluito in modo appropriato prima dell'uso. La concentrazione di topotecan in Topotecan Eagle è diversa rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori istruzioni sulla diluizione).

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle contiene una concentrazione di dose superiore (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa (solitamente 1 mg/ml). Topotecan Eagle deve essere diluito fino a ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml (vedere paragrafo 6.6 per istruzioni sulla diluizione).

La tossicità ematologica è correlata al dosaggio ed è necessario controllare periodicamente 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 pre-esistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di medicinali pneumotossici e/o di fattori di crescita granulocitari.
I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di 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 topotecan, ad esempio nel caso vengano considerati per la terapia pazienti con un rischio aumentato di sanguinamento tumorale.

Come atteso, pazienti con "*performance status*" scarso (PS > 1) presentano una percentuale di risposta inferiore ed una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre, infezione e sepsi (vedere paragrafo 4.8). E' importante valutare il "*performance status*" al momento di somministrare la terapia, per assicurarsi che i pazienti non siano peggiorati fino a raggiungere un "*performance status*" 3.

Non vi è esperienza sufficiente nell'uso di topotecan in pazienti con grave insufficienza della funzionalità renale (*clearance* della creatinina < 20 ml/min) o con grave insufficienza della funzionalità epatica (bilirubina sierica ≥ 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L'uso di topotecan non è consigliato in questi gruppi di pazienti.

In un numero limitato di pazienti con insufficienza epatica (valori di bilirubina sierica compresi tra 1,5 e 10 mg/dl), è stata somministrato topotecan per via endovenosa alla dose di 1,5 mg/m^2 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.

Medicinale non più autorizzato

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Nel caso di associazione di topotecan con altri agenti chemioterapici, può essere richiesta la riduzione delle dosi di ciascun medicinale al fine di migliorare la tollerabilità. Tuttavia, nelle associazioni con composti a base di platino, esiste una diversa interazione dipendente dalla sequenza di somministrazione del composto a base di platino, se somministrato al giorno 1 o 5 del trattamento con topotecan. 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/m^2/die per cinque giorni consecutivi) e cisplatino (60 mg/m^2/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

Contraccezione negli uomini e nelle donne
Come per tutte le chemioterapie citotossiche, devono essere raccomandati metodi contraccettivi efficaci nel caso uno dei due partner è trattato con topotecan.

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

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

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

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

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

Non sono stati 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, il fenomeno limitante la dose di topotecan in monoterapia è stata la tossicità ematologica. La tossicità è risultata prevedibile e reversibile. Non sono stati evidenziati segni di tossicità cumulativa, ematologica o non ematologica.

Il profilo degli effetti indesiderati di topotecan quando associato con cisplatino negli studi clinici nel carcinoma del collo dell'utero è coerente con quello osservato con topotecan in monoterapia. La tossicità ematologica complessiva è più bassa nei pazienti trattati con topotecan in associazione con cisplatino in confronto a topotecan in monoterapia, ma più elevata rispetto a cisplatino da solo.

Sono stati osservati ulteriori effetti indesiderati quando topotecan è stato somministrato in associazione con cisplatino, tuttavia, tali eventi sono stati osservati con cisplatino in monoterapia e non sono attribuibili a topotecan. E' necessario consultare le informazioni per la prescrizione di cisplatino per un elenco completo degli effetti indesiderati associati all'impiego di cisplatino.

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

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 (≥ 1/10),

Medicinale non più autorizzato

comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), comprese segnalazioni isolate, 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.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Molto comune: neutropenia febbrile, neutropenia (vedere Patologie gastrointestinali), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Comune: pancitopenia
Non nota: sanguinamento grave (associato a trombocitopenia)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Raro: malattia polmonare interstiziale (alcuni casi sono stati fatali)

Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea, vomito e diarrea (tutte queste possono essere gravi), stipsi, dolore addominale[1] e mucosite
[1] E' stata riportata, come complicazione della neutropenia indotta da topotecan, colite neutropenica, compresi casi fatali di colite neutropenica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto comune: alopecia
Comune: prurito

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto comune: anoressia (che può essere grave)

Infezioni ed infestazioni
Molto comune: infezioni
Comune: sepsi[2]
[2]Decessi dovuti a sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: piressia, astenia, affaticamento
Comune: malessere
Molto raro: stravaso ematico[3]
[3]Stravaso ematico è stato riportato molto raramente. Le reazioni sono state lievi e non hanno richiesto una terapia specifica.

Disturbi del sistema immunitario
Comune: reazioni di ipersensibilità compreso rash
Raro: reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria

Patologie epatobiliari
Comune: iperbilirubinemia

L'incidenza degli 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.

Medicinale non più autorizzato

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

Trombocitopenia: grave (conta delle piastrine inferiore a 25 x 10^9/l) nel 25 % dei pazienti (8 % dei cicli); moderata (conta delle piastrine tra 25,0 e 50,0 x 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 5 giorni. La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 4 % dei cicli. Segnalazioni di sequele significative associate alla trombocitopenia, compresi casi fatali dovuti a sanguinamento tumorale, non sono state frequenti.

Anemia: Da moderata a grave (Hb ≤ 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 anche riscontrato dolore addominale di grado lieve nel 4 % dei pazienti.

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

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

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

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 nel 1,5 % dei pazienti.

Medicinale non più autorizzato

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono antidoti conosciuti per il sovradosaggio di topotecan. Le principali complicazioni del sovradosaggio possono essere la depressione midollare e la mucosite.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'attività antitumorale di topotecan comporta l'inibizione della topoisomerasi-I, un enzima strettamente coinvolto nella duplicazione del DNA, in quanto allenta la tensione torsionale generata davanti alla forcella di replicazione in movimento. Topotecan inibisce la topoisomerasi-I mediante la stabilizzazione del complesso covalente tra l'enzima e il filamento interrotto di DNA, che costituisce un intermedio del processo catalitico. A livello cellulare, l'effetto dell'inibizione della topoisomerasi-I da parte di topotecan è l'induzione di filamenti singoli, interrotti, di DNA associati alla proteina.

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

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

Sono stati condotti uno studio di Fase 2 (Studio 065) e uno di Fase 3 (Studio 396) per valutare l'efficacia di topotecan orale in confronto a topotecan per via endovenosa in pazienti che avevano avuto una ricaduta dopo ≥ 90 giorni dal completamento di un precedente regime chemioterapico (vedere Tabella 1). 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**	
	Topotecan orale	**Topotecan endovenoso**	**Topotecan orale**	**Topotecan endovenoso**
	(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)
Hazard ratio (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 % ICI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tempo mediano alla progressione (settimane) (95 % IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = numero totale di pazienti trattati
IC = intervallo di confidenza

In un altro studio randomizzato di fase III che ha confrontato topotecan per via endovenosa a ciclofosfamide, Adriamicina (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

Medicinale non più autorizzato

gruppi è stata di 25,0 e 24,7 settimane rispettivamente). L'*hazard ratio* per la sopravvivenza di topotecan per via endovenosa rispetto al CAV è stato di 1,04 (95 % I.C.: 0,78 - 1,40).

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

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

Carcinoma della cervice uterina

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

Tabella2. Risultati dello studio GOG-0179

Popolazione ITT		
	Cisplatino 50 mg/m^2 d. 1 q21 d.	**Cisplatino 50 mg/m^2 d. 1 + Topotecan 0.75 mg/m^2 dx3 q21**
Sopravvivenza (mesi)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Mediana (95 % I.C.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-value	0,033	
Pazienti senza precedente Chemioradioterapia con Cisplatino		
	Cisplatino	**Topotecan/Cisplatino**
Sopravvivenza (mesi)	**(n= 46)**	**(n = 44)**
Mediana (95 % I.C.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pazienti con precedente Chemioradioterapia con Cisplatino		
	Cisplatino	**Topotecan/Cisplatino**
Sopravvivenza (mesi)	**(n= 72)**	**(n = 69)**
Mediana (95 % I.C.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % I.C.)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Popolazione pediatrica

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

Medicinale non più autorizzato

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^2 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 mielosoppresione dose-limitante, è stata stabilita a 2,0 mg/m^2/die con G-CSF e 1,4 mg/m^2/die senza G-CSF (vedere paragrafo 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione endovenosa di topotecan alle dosi da 0,5 a 1,5 mg/m^2 mediante infusione di 30 minuti al giorno per 5 giorni, topotecan ha dimostrato un'elevata *clearance* plasmatica di 62 l/h (d.s. 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato. Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, circa 132 l (d.s. 57), e un'emivita relativamente breve di 2-3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione. L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. L'accumulo di topotecan a seguito di dosi giornaliere ripetute è assente o è limitato e non sono evidenti modifiche nella farmacocinetica dopo dosi multiple. Studi pre-clinici indicano che il legame di topotecan con le proteine del plasma è (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma abbastanza omogenea.
L'eliminazione di topotecan non è stata valutata completamente nell'uomo. Una via importante di eliminazione di topotecan è risultata l'idrolisi dell'anello lattonico per formare l'anello aperto carbossilato.

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

Il recupero complessivo di composti correlati al medicinale a seguito di cinque dosi giornaliere di topotecan è stato del 43 % 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 medicinale, 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 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 giorno 5), risultava ridotta al giorno 5 in confronto al giorno 1 (19,1 l/h/m^2 in confronto a 21,3 l/h/m^2 [n=9]) (vedere paragrafo 4.5).

La clearance plasmatica in pazienti con insufficienza 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

Medicinale non più autorizzato

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.

La *clearance* plasmatica in pazienti con insufficienza 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.

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/m^2 e 2,4 mg/m^2 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/m^2 e 5,2 mg/m^2 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*. É stato anche osservato che topotecan causa letalità embriofetale 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.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico (E507) (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

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

Flaconcino prima dell'apertura
3 anni.

Flaconcino dopo la prima apertura
La stabilità chimica e fisica in corso di uso è stata dimostrata per 14 giorni a 20°C - 25°C in caso di conservazione nell'imballaggio esterno a fini di protezione dalla luce.
Dal punto di vista microbiologico, dopo l'apertura il prodotto può essere conservato al massimo per 14 giorni a 20°C - 25°C. Altri periodi e condizioni di conservazione in corso di uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Soluzione diluita
Dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere usata immediatamente. In caso contrario, il periodo di conservazione in corso di uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono di norma superare le 24 ore a 20°C - 25°C e in condizioni di illuminazione ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

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

6.5 Natura e contenuto della contenitore

Cinque ml concentrato in flaconcino di vetro incolore di tipo 1, con tappo in gomma butile grigia e sigillo in alluminio con chiusura a scatto in polipropilene giallo con anello giallo..
Ogni confezione contiene 1 flaconcino..

6.6 Precauzioni particolari lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali
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.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni per la diluizione

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle concentrato è di colore da giallo chiaro ad arancione e contiene 3 mg/ml di topotecan, ossia una concentrazione più elevata rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa.

Si richiede all'utilizzatore di riferire eventuali errori terapeutici.

Fare riferimento alle seguenti tabelle di dosaggio:

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma polmonare a piccole cellule

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '1,5 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,25 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,0 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma della cervice uterina

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '0,75 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,60 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,45 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

È necessaria un'ulteriore diluizione di Topotecan Eagle con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) o soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5 % p/v) per ottenere una concentrazione finale di topotecan compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml nella soluzione per infusione al paziente. La diluizione deve essere eseguita in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare).

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

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Regno Unito
Tel.: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/744/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

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

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE(I) ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Regno Unito

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RIGUARDANTI FORNITURA E USO

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

Sistema di farmacovigilanza
Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della Autorizzazione all'Immissione in Commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del prodotto.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)
Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio conduce le attività di farmacovigilanza riportate in dettaglio nel Piano di Farmacovigilanza, in accordo con il RMP presentato nel Modulo 1.8.2 della Autorizzazione all'Immissione in Commercio e qualsiasi altro aggiornamento successivo del RMP, in accordo con il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "sistemi di gestione del rischio per medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla prossima relazione periodica di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:
- Quando vengono ricevute nuove informazioni che possono avere un effetto sulle Specifiche di Sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un risultato importante (relativo alla farmacovigilanza o alla minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)
Il ciclo dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per il medicinale deve seguire un ciclo di 6 mesi fino a diversa approvazione da parte del CHMP.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI RIGUARDANTI L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Prima del lancio del prodotto in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato di una comunicazione dei dati di sicurezza, anche rispetto alla necessità e alla tempistica di eventuali comunicazioni di follow-up, e la lista di distribuzione di tali dati.

Medicinale non più autorizzato

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al momento del lancio, tutti gli operatori sanitari che si prevede utilizzino e/o prescrivano Topotecan Eagle dispongano di una comunicazione dei dati di sicurezza.

La comunicazione dei dati di sicurezza deve contenere:

- il rischio di errore terapeutico dovuto alla concentrazione più elevata rispetto alla concentrazione di diluizione del medicinale di riferimento, con conseguenze potenzialmente letali;
- un riferimento all'anello apposto sul flaconcino come promemoria visivo di questa differenza e l'istruzione che non deve mai essere rimosso;
- gli effetti attesi del sovradosaggio (per esempio soppressione del midollo osseo);
- un invito a segnalare errori terapeutici effettivi ed eventuali eventi di sicurezza che potrebbero essere conseguenza di un errore terapeutico;
- un modulo per la segnalazione di errori terapeutici.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non piu autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO
flaconcino da 1 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
topotecan

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

Un ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 3 mg di topotecan (come cloridrato).
Ogni flaconcino contiene 3 mg di topotecan (come cloridrato) in 1 ml di concentrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico (E507)
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

CITOTOSSICO
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

8. DATA DI SCADENZA

Medicinale non più autorizzato

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del prodotto diluito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.

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 e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Regno Unito

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

EU/1/11/744/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

Medicinale non più autorizzato

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO 1 ml

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

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Topotecan
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Diluire prima dell'uso.
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 ml

6. ALTRO

Citotossico

Prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO
flaconcino multidose da 5 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
topotecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 3 mg di topotecan (come cloridrato).
Ogni flaconcino contiene 15 mg di topotecan (come cloridrato) in 5 ml di concentrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico (E507)
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa
(3 mg/ml)
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

CITOTOSSICO
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

8. DATA DI SCADENZA

Medicinale non più autorizzato

Scad.

Flaconcino multidose: dopo l'apertura conservare per non più di 14 giorni a 20°C-25°C.
Aperto il: GG/MM/AA

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del prodotto diluito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
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 e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Regno Unito

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

EU/1/11/744/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO 5 ml

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

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Topotecan
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Flaconcino multidose: dopo l'apertura conservare per non più di 24 giorni a 20°C-25°C.
Aperto il: GG/MM/AA

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

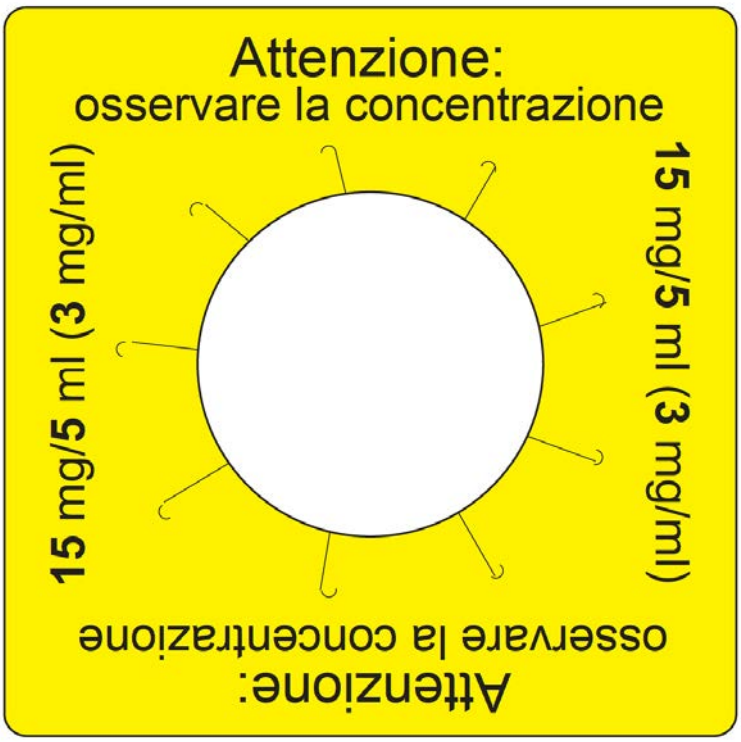
5 ml
3 mg/ml

6. ALTRO

Citotossico

Prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Medicinale non più autorizzato



Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
topotecan

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Contenuto di questo foglio:

1. **Che cos'è Topotecan Eagle e a che cosa serve**
2. **Prima che le venga somministrato Topotecan Eagle**
3. **Come usare Topotecan Eagle**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Topotecan Eagle**
6. **Altre informazioni**

Medicinale non più autorizzato

1. CHE COS'È TOPOTECAN EAGLE E A CHE COSA SERVE

Topotecan Eagle è utilizzato per trattare:
- il tumore polmonare a piccole cellule che ha avuto una ricaduta dopo chemioterapia
- il tumore avanzato della cervice uterina quando non è possibile il trattamento chirurgico o radioterapico. In questo caso è utilizzato in associazione a un altro medicinale chiamato *cisplatino*.

2. PRIMA CHE LE VENGA SOMMINISTRATO TOPOTECAN EAGLE

Topotecan Eaglenon le deve essere somministrato:
- se è allergico (ipersensibile) a topotecan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale elencati al paragrafo 6;
- se sta allattando al seno. Deve interrompere l'allattamento al seno prima di iniziare il trattamento con Topotecan Eagle;
- se il numero dei globuli nel sangue è troppo basso. Il medico controllerà questo dato.

Non utilizzi Topotecan Eagle se rientra in uno dei casi sopra indicati. Se non ne è sicuro, parli con il suo medico o infermiere prima di utilizzare questo medicinale.

Faccia particolare attenzione con Topotecan Eagle
Prima di utilizzare questo medicinale, verifichi con il suo medico o infermiere:
- se ha problemi ai reni. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Topotecan Eagle. Questo medicinale è controindicato se ha problemi renali gravi;
- se ha problemi al fegato. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Topotecan Eagle. Questo medicinale è controindicato se ha problemi gravi al fegato;
- se ha problemi ai polmoni o se ha avuto in precedenza problemi polmonari dovuti all'uso di altri medicinali o radiazioni, perché è più probabile che sopraggiungano problemi polmonari gravi (malattia polmonare interstiziale) con l'uso di Topotecan Eagle;
- se ha lividi o sanguinamenti anomali;
- se si sente molto male.

Se qualcuno di questi casi la riguarda (o non ne è sicuro), informi il medico o infermiere prima di usare Topotecan Eagle.

Uso di Topotecan Eagle con altri medicinali
Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e i prodotti erboristici, perché Topotecan Eagle può influire sul funzionamento di alcuni altri medicinali. Inoltre, alcuni altri medicinali possono influire sul funzionamento di Topotecan Eagle.

Gravidanza e allattamento
- Topotecan Eagle non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Se è incinta o sospetta di esserlo, informi il suo medico immediatamente.
- Le pazienti che possono rimanere incinte devono usare metodi contraccettivi per evitare gravidanze durante il trattamento.
- I pazienti maschi in terapia con Topotecan Eagle che desiderano diventare padri devono chiedere consiglio al medico riguardo a una pianificazione delle nascite.
- Non allatti al seno durante il trattamento con Topotecan Eagle.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Topotecan Eagle può indurre un senso di stanchezza o di debolezza. In tal caso, non si metta alla guida e non utilizzi attrezzature o macchinari.

3. COME USARE TOPOTECAN EAGLE

Quanto medicinale le verrà somministrato
La sua dose di Topotecan Eagle dipenderà da:
- la malattia da trattare
- le sue dimensioni corporee (misurate in metri quadrati o m^2)
- i risultati delle analisi del sangue prima e durante il trattamento
- la risposta dell'organismo al medicinale.

Carcinoma polmonare a piccole cellule
- La dose abituale è di 1,5 mg di medicinale per ogni metro quadrato corporeo.
- Viene somministrato una volta al giorno per 5 giorni.
- Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni 3 settimane.

Carcinoma della cervice uterina
- La dose abituale è di 0,75 mg di medicinale per ogni metro quadrato corporeo.
- Viene somministrato una volta al giorno per 3 giorni.
- Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni 3 settimane.

Per il carcinoma della cervice uterina Topotecan Eagle sarà utilizzato in associazione a un altro medicinale denominato cisplatino. Per ulteriori informazioni su cisplatino, leggere il relativo foglio illustrativo.

L'esperienza d'uso di Topotecan Eagle nei bambini è limitata. Ciò significa che il trattamento non è raccomandato.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

Come viene preparato Topotecan Eagle
Topotecan Eagle è fornito come concentrato per soluzione per infusione. La concentrazione di topotecan è più elevata (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan. Il concentrato deve essere diluito prima della somministrazione.

Come viene somministrato Topotecan Eagle
Topotecan Eagle viene normalmente somministrato da un medico o infermiere:
- come fleboclisi (infusione) per circa 30 minuti

Medicinale non più autorizzato

- generalmente in una vena del braccio.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Tali effetti indesiderati possono manifestarsi secondo le seguenti probabilità:
- molto comune colpisce più di 1 paziente su 10
- comune colpisce da 1 a 10 pazienti su 100
- non comune colpisce da 1 a 10 pazienti su 1 000
- raro colpisce da 1 a 10 pazienti su 10 000
- molto raro colpisce meno di 1 paziente su 10 000
- non noto la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

Effetti indesiderati gravi
Informi il medico immediatamente se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi. Potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:

- **Infezioni** (molto comune) – perché Topotecan Eagle potrebbe ridurre la sua capacità di combattere le infezioni. I segni includono:
  - febbre
  - improvviso peggioramento delle condizioni generali
  - mal di gola o sensazione di bruciore quando si urina
  - grave dolore di stomaco, febbre ed eventualmente diarrea (talvolta con sangue) possono essere segni di infiammazione intestinale (colite neutropenica).
- **Infiammazione dei polmoni** (raro), con segni come:
  - difficoltà nel respirare
  - tosse
  - febbre.

Le probabilità di avere problemi polmonari gravi (malattia polmonare interstiziale) sono maggiori se ha già o ha avuto problemi polmonari causati da altri medicinali o radiazioni.

Altri effetti indesiderati
Molto comune
- sensazione generale di debolezza e stanchezza. Questi potrebbero essere sintomi di un calo del numero di globuli rossi (anemia). In alcuni casi potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- lividi e sanguinamenti anomali, talvolta gravi, causati dalla diminuzione del numero delle piastrine, cellule responsabili della coagulazione del sangue.
- numero di globuli bianchi anormalmente basso (neutropenia) talvolta accompagnato da febbre e segni di infezione (neutropenia febbrile)
- perdita di peso e perdita dell'appetito, sensazione di stanchezza o debolezza
- nausea, vomito; diarrea; dolori di stomaco; stitichezza
- infiammazione e lesioni ulcerose alla parete della bocca, della gola, della lingua o delle gengive (mucosite)
- temperatura corporea alta (febbre)
- infezioni
- perdita dei capelli.

Comune
- lievi reazioni allergiche (compresa eruzione cutanea)
- colorazione gialla della pelle (ittero) causata da problemi al fegato
- prurito
- infezione grave (sepsi)
- sensazione di malessere.

Medicinale non più autorizzato

Raro
- gravi reazioni allergiche (anafilattiche) che causano gonfiore di labbra, viso o collo con grave difficoltà di respiro, eruzione cutanea o orticaria, shock anafilattico (grave riduzione della pressione del sangue, pallore, agitazione, polso debole, diminuzione della coscienza)
- improvviso gonfiore di pelle e mucose (per es. gola o lingua) causato da accumulo dei liquidi (angioedema)
- prurito con eruzione cutanea (orticaria).

Molto raro
- lieve dolore ed infiammazione alla sede di iniezione dovuto a somministrazione accidentale del medicinale nel tessuto circostante (stravaso), ad es. per fuoriuscita.

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggrava o se nota altri effetti indesiderati non menzionati nel presente foglio illustrativo, informi il medico o l'infermiere.

Se è in cura per carcinoma della cervice uterina, può avere effetti indesiderati dovuti all'altro medicinale (cisplatino) che le sarà somministrato in associazione a Topotecan Eagle.

5. COME CONSERVARE TOPOTECAN EAGLE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Topotecan Eagle dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flaconcino dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Soluzione diluita
Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, il periodo di conservazione in corso di uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono di norma superare le 24 ore a 20°C - 25°C e in condizioni di illuminazione ambiente.

Non utilizzi Topotecan Eagle se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. I medicinali che non si utilizzano più devono essere eliminati dal medico. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

Medicinale non piu autorizzato

6. ALTRE INFORMAZIONI

- **Cosa contiene Topotecan EagleIl principio attivo** è topotecan.
- Un ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 3 mg di topotecan (come cloridrato). Ogni flaconcino monodose da 1 ml contiene 3 mg di topotecan.
- Gli altri ingredienti sono: acido cloridrico (E507) (per regolare il pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Topotecan Eagle e contenuto della confezione
- Topotecan Eagle è un liquido di colore da giallo chiaro ad arancione contenuto in un flaconcino in vetro incolore con tappo in gomma butile, sigillo in alluminio, chiusura a scatto in polipropilene blu e con anello giallo.
- Topotecan Eagle è fornito in confezioni contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Regno Unito

Produttore
MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Regno Unito

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

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

---

Medicinale non più autorizzato

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente al personale medico o sanitario

Istruzioni su come diluire, conservare e smaltire Topotecan Eagle

Precauzioni generali
La concentrazione di topotecan in Topotecan Eagle è diversa rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan e si deve prestare attenzione a diluire opportunamente il prodotto fino a ottenere la dose desiderata, da controllare prima della somministrazione al paziente.

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.
- I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

<u>Istruzioni per la diluizione</u>

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle concentrato è di colore da giallo chiaro ad arancione e contiene 3 mg/ml di topotecan, ossia una concentrazione più elevata rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa.

Si richiede all'utilizzatore di riferire eventuali errori terapeutici.

Fare riferimento alle seguenti tabelle di dosaggio:

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma polmonare a piccole cellule

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '1,5 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,25 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,0 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma della cervice uterina

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '0,75 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,60 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,45 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

È necessaria un'ulteriore diluizione di Topotecan Eagle con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) o soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5 % p/v) per ottenere una concentrazione finale di topotecan compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml nella soluzione per infusione al paziente. La diluizione deve essere eseguita in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare).

Conservazione della soluzione diluita
Dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere usata immediatamente. In caso contrario, il periodo di conservazione in corso di uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono di norma superare le 24 ore a 20°C - 25°C e in condizioni di illuminazione ambiente.

Smaltimento
Topotecan Eagle 3 mg/1 ml è unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
topotecan

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1 Che cos'è Topotecan Eagle e a che cosa serve
2 Prima di prendere Topotecan Eagle
3 Come prendere Topotecan Eagle
4 Possibili effetti indesiderati
5 Come conservare Topotecan Eagle
6 Altre informazioni

1. CHE COS'È TOPOTECAN EAGLE E A CHE COSA SERVE

Topotecan Eagleè utilizzato per trattare:
- 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 è utilizzato con un altro medicinale chiamato *cisplatino*.

2. PRIMA CHE LE VENGA SOMMINISTRATO TOPOTECAN EAGLE

Topotecan Eaglenon le deve essere somministrato:
- se è allergico (ipersensibile) a topotecan o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale elencati al paragrafo 6;
- se sta allattando al seno. Deve interrompere l'allattamento al seno prima di iniziare il trattamento con Topotecan Eagle;
- se il numero dei globuli nel sangue è troppo basso. Il medico controllerà questo dato.

Non utilizzi Topotecan Eagle se rientra in uno dei casi sopra indicati. Se non ne è sicuro, parli con il suo medico o infermiere prima di utilizzare questo medicinale.

Medicinale non più autorizzato

Faccia particolare attenzione con Topotecan Eagle

Prima di utilizzare questo medicinale, verifichi con il suo medico o infermiere:
- se ha problemi ai reni. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Topotecan Eagle. Questo medicinale è controindicato se ha problemi renali gravi;
- se ha problemi al fegato. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Topotecan Eagle. Questo medicinale è controindicato se ha problemi gravi al fegato;
- se ha problemi ai polmoni o se ha avuto in precedenza problemi polmonari dovuti all'uso di altri medicinali o radiazioni, perché è più probabile che sopraggiungano problemi polmonari gravi (malattia polmonare interstiziale) con l'uso di Topotecan Eagle;
- se ha lividi o sanguinamenti anomali;
- se si sente molto male.

Se qualcuno di questi casi la riguarda (o non ne è sicuro), informi il medico o infermiere prima di usare Topotecan Eagle.

Uso di Topotecan Eagle con altri medicinali
Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e i prodotti erboristici, perché Topotecan Eagle può influire sul funzionamento di alcuni altri medicinali. Inoltre, alcuni altri medicinali possono influire sul funzionamento di Topotecan Eagle.

Gravidanza e allattamento
- Topotecan Eagle non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Se è incinta o sospetta di esserlo, informi il suo medico immediatamente.
- Le pazienti che possono rimanere incinte devono usare metodi contraccettivi per evitare gravidanze durante il trattamento.
- I pazienti maschi in terapia con Topotecan Eagle che desiderano diventare padri devono chiedere consiglio al medico riguardo a una pianificazione delle nascite.
- Non allatti al seno durante il trattamento con Topotecan Eagle.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Topotecan Eagle può indurre un senso di stanchezza o di debolezza. In tal caso, non si metta alla guida e non utilizzi attrezzature o macchinari.

3. COME USARE TOPOTECAN EAGLE

Quanto medicinale le verrà somministrato
La sua dose di Topotecan Eagle dipenderà da:
- la malattia da trattare
- le sue dimensioni corporee (misurate in metri quadrati o m^2)
- i risultati delle analisi del sangue prima e durante il trattamento
- la risposta dell'organismo al medicinale.

Carcinoma polmonare a piccole cellule
- La dose abituale è di 1,5 mg di medicinale per ogni metro quadrato corporeo.
- Viene somministrato una volta al giorno per 5 giorni.
- Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni 3 settimane.

Carcinoma della cervice uterina
- La dose abituale è di 0,75 mg di medicinale per ogni metro quadrato corporeo.
- Viene somministrato una volta al giorno per 3 giorni.
- Questo ciclo di trattamento viene di norma ripetuto ogni 3 settimane.

Per il carcinoma della cervice uterina Topotecan Eagle sarà utilizzato in associazione a un altro medicinale denominato cisplatino. Per ulteriori informazioni su cisplatino, leggere il relativo foglio illustrativo.
L'esperienza d'uso di Topotecan Eagle nei bambini è limitata. Ciò significa che il trattamento non è raccomandato.
Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

Come viene preparato Topotecan Eagle
Topotecan Eagle è fornito come concentrato per soluzione per infusione. La concentrazione di topotecan è più elevata (3 mg/ml) rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan. Il concentrato deve essere diluito prima della somministrazione.

Come viene somministrato Topotecan Eagle
Topotecan Eagle viene normalmente somministrato da un medico o infermiere:
- come fleboclisi (infusione) per circa 30 minuti
- generalmente in una vena del braccio.

Medicinale non più autorizzato

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Tali effetti indesiderati possono manifestarsi secondo le seguenti probabilità:
- molto comune colpisce più di 1 paziente su 10
- comune colpisce da 1 a 10 pazienti su 100
- non comune colpisce da 1 a 10 pazienti su 1 000
- raro colpisce da 1 a 10 pazienti su 10 000
- molto raro colpisce meno di 1 paziente su 10 000
- non noto la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

Effetti indesiderati gravi
Informi il medico immediatamente se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi. Potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:
- **Infezioni** (molto comune) – perché Topotecan Eagle potrebbe ridurre la sua capacità di combattere le infezioni. I segni includono:
- febbre
- improvviso peggioramento delle condizioni generali
- mal di gola o sensazione di bruciore quando si urina
- grave dolore di stomaco, febbre ed eventualmente diarrea (raramente con sangue) possono essere segni di infiammazione intestinale (colite neutropenica).
- **Infiammazione dei polmoni** (raro), con segni come:
- difficoltà nel respirare
- tosse
- febbre.

Le probabilità di avere problemi polmonari gravi (malattia polmonare interstiziale) sono maggiori se ha già o ha avuto problemi polmonari causati da altri medicinali o radiazioni.

Altri effetti indesiderati
Molto comune
- sensazione generale di debolezza e stanchezza. Questi potrebbero essere sintomi di un calo del numero di globuli rossi (anemia). In alcuni casi potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- lividi e sanguinamenti anomali, talvolta gravi, causati dalla diminuzione del numero delle piastrine, cellule responsabili della coagulazione del sangue.
- numero di globuli bianchi anormalmente basso (neutropenia) talvolta accompagnato da febbre e segni di infezione (neutropenia febbrile)
- perdita di peso e perdita dell'appetito, sensazione di stanchezza o debolezza
- nausea, vomito; diarrea; dolori di stomaco; stitichezza
- infiammazione e lesioni ulcerose alla parete della bocca, della gola, della lingua o delle gengive (mucosite)
- temperatura corporea alta (febbre)
- infezioni
- perdita dei capelli.

Comune
- lievi reazioni allergiche (compresa eruzione cutanea)
- colorazione gialla della pelle (ittero) causata da problemi al fegato
- prurito
- infezione grave (sepsi)
- sensazione di malessere.

Medicinale non più autorizzato

Raro
- gravi reazioni allergiche (anafilattiche) che causano gonfiore di labbra, viso o collo con grave difficoltà di respiro, eruzione cutanea o orticaria, shock anafilattico (grave riduzione della pressione del sangue, pallore, agitazione, polso debole, diminuzione della coscienza)
- improvviso gonfiore di pelle e mucose (per es. gola o lingua) causato da accumulo dei liquidi (angioedema)
- prurito con eruzione cutanea (orticaria).

Molto raro
- lieve dolore ed infiammazione alla sede di iniezione dovuto a somministrazione accidentale del medicinale nel tissuto circostante (stravaso), ad es. per fuoriuscita.

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggrava o se nota altri effetti indesiderati non menzionati nel presente foglio illustrativo, informi il medico o l'infermiere.

Se è in cura per carcinoma della cervice uterina, può avere effetti indesiderati dovuti all'altro medicinale (cisplatino) che le sarà somministrato in associazione a Topotecan Eagle.

5. COME CONSERVARE TOPOTECAN EAGLE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Topotecan Eagle dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flaconcino dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Flaconcini dopo la prima apertura
La stabilità chimica e fisica in corso di uso è stata dimostrata per 14 giorni a 20°C - 25°C in caso di conservazione nell'imballaggio esterno a fini di protezione dalla luce.
Dal punto di vista microbiologico, dopo l'apertura il prodotto può essere conservato al massimo per 14 giorni a 20°C - 25°C. Altri periodi e condizioni di conservazione in corso di uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Soluzione diluita
Dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere usata immediatamente. In caso contrario, il periodo di conservazione in corso di uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono di norma superare le 24 ore a 20°C - 25°C e in condizioni di illuminazione ambiente.

Non usare Topotecan Eagle se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. I medicinali che non si utilizzano più devono essere eliminati dal medico. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Topotecan Eagle

- ***Il principio attivo*** è topotecan.
- Un ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 3 mg di topotecan (come cloridrato). Ogni flaconcino multidose da 5 ml contiene 15 mg di topotecan.

Medicinale non più autorizzato

- Gli altri ingredienti sono: acido cloridrico (E507) (per regolare il pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Topotecan Eagle e contenuto della confezione
- Topotecan Eagle è un liquido di colore da giallo chiaro ad arancione contenuto in un flaconcino in vetro incolore con tappo in gomma butile, sigillo in alluminio, chiusura a scatto in polipropilene blu e con anello giallo.
- Topotecan Eagle è fornito in confezioni contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Regno Unito

Produttore
MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Regno Unito

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

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

---

Medicinale non più autorizzato

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente al personale medico o sanitario

Istruzioni su come diluire, conservare e smaltire Topotecan Eagle

Precauzioni generali
La concentrazione di topotecan in Topotecan Eagle è diversa rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan e si deve prestare attenzione a diluire opportunamente il prodotto fino a ottenere la dose necessaria, da controllare prima della somministrazione al paziente.

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.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

<u>Istruzioni per la diluizione</u>

Si deve prestare attenzione alla concentrazione; in caso contrario, può verificarsi un sovradosaggio potenzialmente letale.

Topotecan Eagle concentrato è di colore da giallo chiaro ad arancione e contiene 3 mg/ml di topotecan, ossia una concentrazione più elevata rispetto ad altri prodotti contenenti topotecan per infusione endovenosa.

Si richiede all'utilizzatore di riferire eventuali errori terapeutici.

Fare riferimento alle seguenti tabelle di dosaggio:

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma polmonare a piccole cellule

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '1,5 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,25 mg/m^2'		Per dose ridotta '1,0 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni di preparazione per la somministrazione endovenosa per carcinoma della cervice uterina

Superficie corporea (m^2)	Per dose raccomandata '0,75 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,60 mg/m^2'		Per dose ridotta '0,45 mg/m^2'	
	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)	Volume di soluzione necessario (ml)	Dose totale (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

È necessaria un'ulteriore diluizione di Topotecan Eagle con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) o soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5 % p/v) per ottenere una concentrazione finale di topotecan compresa tra 25 µg/ml e 50 µg/ml nella soluzione per infusione al paziente. La diluizione deve essere eseguita in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare).

Conservazione della soluzione diluita

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, il periodo di conservazione in corso di uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e mai devono di norma superare le 24 ore a 20°C - 25°C e in condizioni di illuminazione ambiente.

Flaconcini dopo la prima apertura

La stabilità chimica e fisica in corso di uso è stata dimostrata per 14 giorni a 20°C - 25°C in caso di conservazione nell'imballaggio esterno a fini di protezione dalla luce.
Dal punto di vista microbiologico, dopo l'apertura il prodotto può essere conservato al massimo per 14 giorni a 20°C - 25°C. Altri periodi e condizioni di conservazione in corso di uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Smaltimento

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

Medicinale non più autorizzato