

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato).

Un flaconcino da 4 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 4 mg di topotecan (come cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido limpido giallo pallido. pH = 2,0-2,6.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Topotecan in monoterapia è indicato nel trattamento di:

- pazienti affetti da carcinoma metastatizzato dell'ovaio dopo esito negativo della terapia di prima linea o delle successive terapie.
- pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC) per i quali non è considerato appropriato un ulteriore trattamento con il regime terapeutico di prima linea (vedere paragrafo 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Carcinoma dell'ovaio e carcinoma polmonare a piccole cellule

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m² di superficie corporea al giorno, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per cinque giorni consecutivi, con un intervallo di tre settimane tra l'inizio di ciascun ciclo. Se ben tollerato, il trattamento può continuare fino a progressione della malattia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dosi successive

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

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

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

Il dosaggio deve essere analogamente ridotto anche quando la conta delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$. Negli studi clinici il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m²/die, sarebbe stata necessaria una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Carcinoma della cervice uterina

Dose iniziale

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

Dosi successive

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

La pratica standard in oncologia per il controllo della neutropenia prevede sia la somministrazione di topotecan con altri medicinali (ad esempio 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) 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/m²/die, (o ulteriormente ridotta fino a 0,45 mg/m²/die, se necessario).

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

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Monoterapia (carcinoma ovarico e carcinoma polmonare a piccole cellule)

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

Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con compromissione renale di grado moderato. Nei pazienti affetti da carcinoma ovarico o carcinoma polmonare a piccole cellule con *clearance* della creatinina compresa tra 20 e 39 ml/min la dose in monoterapia raccomandata è di 0,75 mg/m²/die per cinque giorni consecutivi.

Terapia in associazione (carcinoma della cervice uterina)

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

Pazienti con compromissione epatica

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

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Topotecan deve essere ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Come altri medicinali citotossici, topotecan può causare mielosoppressione grave.

La mielosoppressione porta a sepsi e sono stati riportati casi di decesso dovuto a sepsi in pazienti trattati con topotecan (vedere paragrafo 4.8).

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

Topotecan è stato associato a casi di malattia polmonare interstiziale (ILD), alcuni dei quali fatali (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio pre-esistenti includono anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare, tumore polmonare, esposizione del torace a radiazioni ed uso di sostanze pneumotossiche e/o di fattori di crescita granulocitari. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi polmonari indicativi di ILD (ad esempio tosse, febbre, dispnea e/o ipossia), e topotecan deve essere interrotto se la nuova diagnosi di malattia polmonare interstiziale fosse confermata.

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

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

Non vi è esperienza sufficiente nell’uso di topotecan in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (*clearance* della creatinina < 20 ml/min) o con grave compromissione della funzionalità epatica (bilirubina sierica \geq 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L’uso di topotecan in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

In un numero limitato di pazienti con compromissione epatica (valori di bilirubina sierica compresi tra 1,5 e 10 mg/dl), è stato somministrato topotecan per via edovenosa alla dose di 1,5 mg/m²/die per cinque giorni ogni tre settimane. E’ stata osservata una riduzione della *clearance* di topotecan. Tuttavia i dati disponibili sono insufficienti per suggerire una posologia in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

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

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

Quando si associa topotecan con altri agenti chemioterapici, può essere richiesta la riduzione delle dosi di ciascun medicinale al fine di migliorare la tollerabilità. Tuttavia, quando si associa con composti a base di platino, esiste una diversa interazione dipendente dalla sequenza di somministrazione 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/m²/die per cinque giorni consecutivi) e cisplatino (60 mg/m²/die al giorno 1) sono stati somministrati a 13 pazienti affetti da carcinoma dell’ovaio, è stato notato un lieve incremento della AUC (12 %, n = 9) e della C_{max} (23 %, n = 11) al giorno 5. E’ improbabile che tale incremento abbia rilevanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

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

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

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

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

Gli eventi avversi sopra citati possono essere più frequenti nei pazienti che hanno uno scarso "performance status" (vedere paragrafo 4.4).

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

Ematologici

Neutropenia

Grave (conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$) durante il ciclo 1 nel 55 % dei pazienti con durata \geq sette giorni nel 20 % dei pazienti, e, globalmente, nel 77 % dei pazienti (39 % dei cicli). In associazione con una grave neutropenia, è stata riscontrata febbre o infezione nel 16 % dei pazienti durante il primo ciclo e, globalmente, nel 23 % dei pazienti (6 % dei cicli). Il tempo mediano di comparsa di una grave neutropenia è stato di nove giorni e la durata mediana di sette giorni. Una grave neutropenia è durata, globalmente, più di sette giorni nel 11 % dei cicli. Tra tutti i pazienti trattati negli studi clinici (inclusi sia quelli affetti da grave neutropenia sia quelli che non hanno sviluppato gravi neutropenie), 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 $< 25 \times 10^9/l$) nel 25 % dei pazienti (8 % dei cicli); moderata (conta delle piastrine tra $25,0$ e $50,0 \times 10^9/l$) nel 25 % dei pazienti (15 % dei cicli). Il tempo mediano di comparsa delle trombocitopenie severe è stato il 15°giorno e la durata mediana è risultata di cinque giorni. La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 4 % dei cicli. Segnalazioni di sequele significative associate alla trombocitopenia, compresi casi fatali dovuti a sanguinamento tumorale, non sono state frequenti.

Anemia

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

Non ematologici

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

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

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

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

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

Raramente sono state segnalate reazioni di ipersensibilità comprendenti rash, orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche. Negli studi clinici, rash sono stati riportati nel 4 % dei pazienti e prurito nel 1,5 % dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Non ci sono antidoti conosciuti per il sovradosaggio di topotecan. Ulteriori trattamenti devono essere conformi alle indicazioni cliniche o alle raccomandazioni del centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma ovarico recidivante

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

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

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

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

Carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante (SCLC)

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

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

Sono stati condotti uno studio di Fase II (Studio 065) e uno di Fase III (Studio 396) per valutare

l'efficacia di topotecan orale in confronto a topotecan per via endovenosa in pazienti che avevano avuto una ricaduta dopo ≥ 90 giorni dal completamento di un precedente regime chemioterapico (vedere Tabella 1). Nei rapporti di valutazione in aperto da parte degli stessi pazienti, basati su una scala di sintomi in ciascuno dei due studi, topotecan per via orale o endovenosa è stato associato ad una palliazione dei sintomi simile nei pazienti con ricaduta di carcinoma polmonare a piccole cellule.

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

	Studio 065		Studio 396	
	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)
<i>Hazard ratio</i> (95 % IC)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Percentuali di risposte (%) (95 % IC)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Differenza nelle percentuali di risposta (95 % IC)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tempo mediano alla progressione (settimane) (95 % IC)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
<i>Hazard ratio</i> (95 % IC)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = numero totale di pazienti trattati

IC = intervallo di confidenza

In un altro studio randomizzato di Fase III che ha confrontato topotecan per via endovenosa (e.v.) a ciclofosfamide, doxorubicina e vincristina (CAV) in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante, sensibile, la percentuale complessiva di risposta è stata di 24,3 % per topotecan in confronto a 18,3 % per il gruppo CAV. Il tempo mediano alla progressione è stato simile nei due gruppi (13,3 settimane e 12,3 settimane rispettivamente). La sopravvivenza mediana per i due gruppi è stata di 25,0 e 24,7 settimane rispettivamente). L'*hazard ratio* per la sopravvivenza con topotecan per via endovenosa rispetto al CAV è stato di 1,04 (95 % IC: 0,78 - 1,40).

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

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

Carcinoma della cervice uterina

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

Tabella 2: Risultati dello studio GOG-0179

Popolazione ITT		
	Cisplatino 50mg/m ² al giorno 1, ogni 21 giorni	Cisplatino 50mg/m ² al giorno 1 + Topotecan 0,75mg/m ² ai giorni 1-3, ogni 21 giorni
Sopravvivenza (mesi)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % IC)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-value	0,033	
Pazienti senza precedente chemioradioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % IC)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % IC)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pazienti con precedente chemioradioterapia con cisplatino		
	Cisplatino	Topotecan/Cisplatino
Sopravvivenza (mesi)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % IC)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % IC)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Popolazione pediatrica

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

In seguito alla somministrazione endovenosa di topotecan alle dosi da 0,5 a 1,5 mg/ m² mediante infusione di 30 minuti al giorno per 5 giorni, topotecan ha dimostrato un'elevata *clearance* plasmatica di 62 l/h (DS 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato. Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, circa 132 l (DS 57), e un'emivita relativamente breve di 2-3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione. L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. L'accumulo di topotecan a seguito di dosi giornaliere ripetute è assente o è limitato e non sono evidenti modifiche nella farmacocinetica dopo dosi multiple. Gli studi preclinici indicano che il legame di topotecan con le proteine plasmatiche è basso (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma è stata abbastanza omogenea.

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

La *clearance* plasmatica in pazienti con compromissione renale (*clearance* della creatinina 41-60 ml/min) è scesa a circa il 67 % rispetto ai pazienti di controllo. Il volume di distribuzione è diminuito leggermente e pertanto l'emivita è aumentata solamente del 14 %. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato, la *clearance* plasmatica di topotecan è risultata ridotta al 34 %

del valore osservato nei pazienti di controllo. L'emivita media è aumentata da 1,9 ore a 4,9 ore.

Età/peso

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come risultato del suo meccanismo di azione, topotecan è genotossico sulle cellule di mammiferi (cellule di linfoma di topo e linfociti umani) *in vitro* e sulle cellule di midollo osseo del topo *in vivo*. È stato anche osservato che topotecan causa letalità embrio-fetale quando è somministrato ai ratti e ai conigli.

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

Il potenziale cancerogeno di topotecan non è stato studiato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico (E334)
Acido cloridrico (E507) (per aggiustare il pH)
Sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini, prima dell'apertura
30 mesi.

Soluzioni diluite

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di stoccaggio in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e comunque non devono superare le 12 ore se conservato a temperatura inferiore ai 25°C o le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dilluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino incolore, di vetro di tipo I con tappo di gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e chiusura a scatto in polipropilene contenente 1 ml o 4 ml di concentrato.

Topotecan Teva è disponibile in astucci da 1 flaconcino e da 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 diluizione del medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività che comportano l'uso del medicinale.
- Il personale che usa il medicinale durante la diluizione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.

Istruzioni per la diluizione

Il concentrato è di colore giallo pallido e contiene 1 mg di topotecan per ml.

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

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione

EU/1/09/552/001- 1 flaconcino

EU/1/09/552/002- 5 flaconcini

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione

EU/1/09/552/003- 1 flaconcino
EU/1/09/552/004- 5 flaconcini

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2009
Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
The Netherlands

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungheria

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione
topotecan

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507) (per aggiustare il pH), sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino da 1 ml (1 mg di topotecan)

5 flaconcini da 1 ml (1 mg di topotecan)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

CITOTOSSICO, precauzioni particolari per la manipolazione (vedere il foglio illustrativo)

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto diluito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

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

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

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/09/552/001 – 1 flaconcino
EU/1/09/552/002 – 5 flaconcini

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:

NN:

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

Etichetta del flaconcino

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione
topotecan
Uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

Citotossico

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione
topotecan

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

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato).
Ogni flaconcino contiene 4 mg di topotecan (come cloridrato) in 4 ml di concentrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507) (per aggiustare il pH), sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino da 4 ml (4 mg di topotecan)

5 flaconcini da 4 ml (4 mg di topotecan)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

CITOTOSSICO, precauzioni particolari per la manipolazione (vedere il foglio illustrativo).

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto diluito.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

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

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

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/09/552/003 – 1 flaconcino
EU/1/09/552/004 – 5 flaconcini

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.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:

NN:

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

Etichetta del flaconcino

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione
topotecan
Uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

4 ml

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione topotecan

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. COS'È TOPOTECAN TEVA E A COSA SERVE

Topotecan Teva aiuta ad eliminare le cellule tumorali.

Topotecan Teva è utilizzato per trattare:

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

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE TOPOTECAN TEVA

Non usi Topotecan Teva

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

→ **Informi il medico** se pensa che qualcuno di questi casi possa riguardarla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Topotecan Teva:

- se ha eventuali problemi ai reni. Può essere necessario variare la dose di Topotecan Teva. L'uso di Topotecan Teva non è raccomandato in pazienti con grave alterazione della funzione renale;
- se ha problemi al fegato. Può essere necessario variare la dose di Topotecan Teva. L'uso di Topotecan Teva non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa;
- se attualmente ha dei problemi ai polmoni o se è stato precedentemente sottoposto a trattamento radiante o a terapia con medicinali che hanno colpito i suoi polmoni (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati");
- se soffre di lividi o sanguinamenti non usuali (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati");
- se si sente molto male.

Altri medicinali e Topotecan Teva

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

Gravidanza e allattamento

Topotecan Teva non deve essere usato nelle donne in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se è o se pensa di poter essere incinta, informi immediatamente il medico.

Le donne in età fertile devono usare un contraccettivo efficace per evitare la gravidanza durante il trattamento.

I pazienti uomini, che possono avere il desiderio di diventare padri, devono chiedere al medico un consiglio relativo alla pianificazione delle nascite o un trattamento.

Non deve allattare durante il trattamento con Topotecan Teva.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Topotecan Teva può causarle sensazione di stanchezza o debolezza.

Se questo dovesse verificarsi non si metta alla guida o non utilizzi macchinari.

Topotecan Teva contiene sodio

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

3. COME USARE TOPOTECAN TEVA

La dose di Topotecan Teva dipenderà da:

- dalla patologia che deve essere trattata
- la sua superficie corporea (metri quadrati)
- i risultati delle analisi del sangue eseguite prima e durante il trattamento
- da come tollererà il trattamento.

Tumore ovarico e tumore polmonare a piccole cellule

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

Tumore della cervice

La dose abituale è 0,75 mg per m² di superficie corporea una volta al giorno per 3 giorni. Questo ciclo di trattamento verrà normalmente ripetuto ogni tre settimane.

Per il tumore della cervice uterina, verrà usato insieme ad un altro medicinale antitumorale contenente cisplatino. Per ulteriori informazioni sul cisplatino, faccia riferimento al corrispondente foglio illustrativo.

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

Come viene preparato Topotecan Teva

Topotecan Teva viene fornito come concentrato per soluzione per infusione. Il concentrato deve essere diluito prima della somministrazione.

Come viene somministrato Topotecan Teva

Un medico o un infermiere le somministrerà la soluzione diluita di Topotecan Teva, con una infusione in vena (fleboclisi) generalmente nel braccio per la durata di circa 30 minuti.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Effetti indesiderati gravi

Informi il medico immediatamente se manifesta uno dei seguenti gravi effetti indesiderati. Questi potrebbero richiedere il ricovero in ospedale e potrebbero metterla in pericolo di vita.

- **Infezioni** (molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)), con sintomi come:
 - febbre.
 - grave peggioramento delle condizioni generali.
 - sintomi locali quali mal di gola o una 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).

Topotecan Teva può ridurre la sua capacità di combattere le infezioni.

- **Infiammazione dei polmoni** (rara (può colpire fino a 1 persona su 1.000)), con sintomi come:
 - difficoltà respiratoria.
 - tosse.
 - febbre.

Il rischio di sviluppare questa grave condizione (malattia polmonare interstiziale) è maggiore se ha problemi polmonari o se è stato precedentemente sottoposto a trattamento con radiazioni o a terapia con medicinali che hanno colpito i suoi polmoni (vedere anche paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di usare Topotecan Teva”).

Altri effetti indesiderati con Topotecan Teva includono:

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- Sensazione generale di debolezza e stanchezza, che può essere il sintomo di una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia). In alcuni casi lei potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- Lividi e sanguinamenti non usuali, talvolta gravi, causati dalla diminuzione del numero delle cellule della coagulazione del sangue (piastrine).
- Diminuzione anormale della conta dei globuli bianchi (leucopenia, neutropenia) che può essere accompagnata da febbre e segni di infezione (neutropenia febbrile).
- Perdita di peso e perdita dell'appetito (anoressia); stanchezza; debolezza.
- Nausea, vomito, diarrea, dolori di stomaco, stitichezza.
- Infiammazione e lesioni alla parete della bocca, alla gola, della lingua o delle gengive (mucositi).
- Febbre.
- Perdita dei capelli.

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- Diminuzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia)
- Reazioni allergiche o di ipersensibilità (compreso rash).
- Colorazione gialla della pelle (ittero) causato da una anormale funzione del fegato.
- Prurito.
- Infezione grave (sepsi).
- Sensazione di disagio (malessere).

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)

- Gravi reazioni allergiche (anafilattiche) che causano gonfiore delle labbra, del volto o del collo che porta ad una grave difficoltà respiratoria, eruzioni cutanee o orticaria, shock anafilattico (un forte calo della pressione del sangue, pallore, irrequietezza, pulsazione debole, diminuzione dello stato di coscienza).
- Improvviso gonfiore della pelle o delle mucose (per esempio della gola e della lingua) causato da accumulo dei liquidi (angioedema).
- Prurito con eruzione cutanea (orticaria).

Molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10.000)

- Fuoriuscita del sangue nei tessuti (stravasamento).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

Informi il medico se uno qualsiasi di questi effetti le causa problemi.

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. COME CONSERVARE TOPOTECAN TEVA

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

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

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare

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

Soluzione diluita

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso, che non dovrebbero normalmente superare le 12 ore se conservato a temperatura inferiore ai 25°C o le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in un ambiente controllato e asettico.

Non usare Topotecan Teva se nota la presenza di particelle o se la soluzione non è trasparente.

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

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Topotecan Teva

- Il principio attivo è topotecan cloridrato. 1 flaconcino da 1 ml di concentrato contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono: acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507), sodio idrossido (E524) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Topotecan Teva e contenuto della confezione

Topotecan Teva è un liquido limpido, di colore giallo pallido, contenuto in un flaconcino di vetro incolore con tappo di gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e con chiusura a scatto. Ogni flaconcino contiene 1 ml di concentrato di soluzione per infusione. Topotecan Teva è disponibile in astucci contenenti 1 o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungheria

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютиклъс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni su come diluire, conservare e smaltire Topotecan Teva**Istruzioni per la diluizione**

Il concentrato è di colore giallo pallido e contiene 1 mg di topotecan per ml.
Per ottenere una concentrazione finale di topotecan compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml di soluzione per infusione, il volume appropriato di concentrato deve essere ulteriormente diluito con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) soluzione iniettabile o glucosio 50 mg/ml (5 %) soluzione iniettabile.

Conservazione della soluzione diluita

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di stoccaggio in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e comunque non devono superare le 12 ore se conservato a temperatura

inferiore ai 25°C o le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Manipolazione e smaltimento

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

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di diluizione del medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività relative all'impiego di questo medicinale.
- Il personale che usa il medicinale durante la diluizione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione topotecan

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. COS'È TOPOTECAN TEVA E A COSA SERVE

Topotecan Teva aiuta ad eliminare le cellule tumorali.

Topotecan Teva è utilizzato per trattare:

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

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE TOPOTECAN TEVA

Non usi Topotecan Teva

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

→ **Informi il medico** se pensa che qualcuno di questi casi possa riguardarla.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Topotecan Teva:

- se ha eventuali problemi ai reni. Può essere necessario variare la dose di Topotecan Teva. L'uso di Topotecan Teva non è raccomandato in pazienti con grave alterazione della funzione renale
- se ha problemi al fegato. Può essere necessario variare la dose di Topotecan Teva. L'uso di Topotecan Teva non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa;
- se attualmente ha dei problemi ai polmoni o se è stato precedentemente sottoposto a trattamento radiante o a terapia con medicinali che hanno colpito i suoi polmoni (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati");
- se soffre di lividi o sanguinamenti non usuali (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati")
- se si sente molto male.

Altri medicinali e Topotecan Teva

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

Gravidanza e allattamento

Topotecan Teva non deve essere usato nelle donne in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se è o se pensa di poter essere incinta, informi immediatamente il medico.

Le donne in età fertile devono usare un contraccettivo efficace per evitare la gravidanza durante il trattamento.

I pazienti uomini, che possono avere il desiderio di diventare padri, devono chiedere al medico un consiglio relativo alla pianificazione delle nascite o un trattamento.

Non deve allattare durante il trattamento con Topotecan Teva.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Topotecan Teva può causarle sensazione di stanchezza o debolezza.

Se questo dovesse verificarsi non si metta alla guida o non utilizzi macchinari.

Topotecan Teva contiene sodio

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

3. COME USARE TOPOTECAN TEVA

La dose di Topotecan Teva dipenderà da:

- dalla patologia che deve essere trattata
- la sua superficie corporea (metri quadrati)
- i risultati delle analisi del sangue eseguite prima e durante il trattamento
- da come tollererà il trattamento.

Tumore ovarico e tumore polmonare a piccole cellule:

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

Tumore della cervice

La dose abituale è 0,75 mg per m² di superficie corporea una volta al giorno per 3 giorni. Questo ciclo di trattamento verrà normalmente ripetuto ogni tre settimane.

Per il tumore della cervice uterina, verrà usato insieme ad un altro medicinale antitumorale contenente cisplatino. Per ulteriori informazioni sul cisplatino, faccia riferimento al corrispondente foglio illustrativo.

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

Come viene preparato Topotecan Teva

Topotecan Teva viene fornito come concentrato per soluzione per infusione. Il concentrato deve essere diluito prima della somministrazione.

Come viene somministrato Topotecan Teva

Un medico o un infermiere le somministrerà la soluzione diluita di Topotecan Teva, con una infusione in vena (fleboclisi) generalmente nel braccio per la durata di circa 30 minuti.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Effetti indesiderati gravi

Informi il medico immediatamente se manifesta uno dei seguenti gravi effetti indesiderati. Questi potrebbero richiedere il ricovero in ospedale e potrebbero metterla in pericolo di vita.

- **Infezioni** (molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)), con sintomi come:
 - febbre.
 - grave peggioramento delle condizioni generali.
 - sintomi locali quali mal di gola o una 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).

Topotecan Teva può ridurre la sua capacità di combattere le infezioni.

- **Infiammazione dei polmoni** (rara (può colpire fino a 1 persona su 1.000)), con sintomi come:
 - difficoltà respiratoria.
 - tosse.
 - febbre.

Il rischio di sviluppare questa grave condizione (malattia polmonare interstiziale) è maggiore se ha problemi polmonari o se è stato precedentemente sottoposto a trattamento con radiazioni o a terapia con medicinali che hanno colpito i suoi polmoni (vedere anche paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di usare Topotecan Teva”).

Altri effetti indesiderati con Topotecan Teva includono:

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- Sensazione generale di debolezza e stanchezza, che può essere il sintomo di una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia). In alcuni casi lei potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- Lividi e sanguinamenti non usuali, talvolta gravi, causati dalla diminuzione del numero delle cellule della coagulazione del sangue (piastrine).
- Diminuzione anormale della conta dei globuli bianchi (leucopenia, neutropenia) che può essere accompagnata da febbre e segni di infezione (neutropenia febbrile).
- Perdita di peso e perdita dell'appetito (anoressia); stanchezza; debolezza.
- Nausea, vomito, diarrea, dolori di stomaco, stitichezza.
- Infiammazione e lesioni alla parete della bocca, alla gola, della lingua o delle gengive (mucositi).
- Febbre.
- Perdita dei capelli.

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- Diminuzione del numero di tutte le cellule del sangue (pancitopenia)
- Reazioni allergiche o di ipersensibilità (compreso rash).
- Colorazione gialla della pelle (ittero) causato da una anormale funzione del fegato.
- Prurito.
- Infezione grave (sepsi).
- Sensazione di disagio (malessere).

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)

- Gravi reazioni allergiche (anafilattiche) che causano gonfiore delle labbra, del volto o del collo che porta ad una grave difficoltà respiratoria, eruzioni cutanee o orticaria, shock anafilattico (un forte calo della pressione del sangue, pallore, irrequietezza, pulsazione debole, diminuzione dello stato di coscienza).
- Improvviso gonfiore della pelle o delle mucose (per esempio della gola e della lingua) causato da accumulo dei liquidi (angioedema).
- Prurito con eruzione cutanea (orticaria).

Molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10.000)

- Fuoriuscita del sangue nei tessuti (stravaso)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

Informi il medico se uno qualsiasi di questi effetti le causa problemi.

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. COME CONSERVARE TOPOTECAN TEVA

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

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

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare

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

Soluzione diluita

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso, che non dovrebbero normalmente superare le 12 ore se conservato a temperatura inferiore ai 25°C o le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in un ambiente controllato e asettico.

Non usare Topotecan Teva se nota la presenza di particelle o se la soluzione non è trasparente.

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

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Topotecan Teva

- Il principio attivo è topotecan cloridrato. 1 flaconcino da 4 ml di concentrato contiene 4 mg di topotecan (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono: acido tartarico (E334), acido cloridrico (E507), sodio idrossido (E524) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Topotecan Teva e contenuto della confezione

Topotecan Teva è un liquido limpido, di colore giallo pallido, contenuto in un flaconcino di vetro incolore con tappo di gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e con chiusura a scatto. Ogni flaconcino contiene 4 ml di concentrato di soluzione per infusione. Topotecan Teva è disponibile in astucci contenenti 1 o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungheria

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютиклъс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Τέλ: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Τέλ: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni su come diluire, conservare e smaltire Topotecan Teva

Istruzioni per la diluizione

Il concentrato è di colore giallo pallido e contiene 1 mg di topotecan per ml.
Per ottenere una concentrazione finale di topotecan compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml di soluzione per infusione, il volume appropriato di concentrato deve essere ulteriormente diluito con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) soluzione iniettabile o glucosio 50 mg/ml (5 %) soluzione iniettabile.

Conservazione della soluzione diluita

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di stoccaggio in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e comunque non devono superare le 12 ore se conservato a temperatura

inferiore ai 25°C o le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Manipolazione e smaltimento

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

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di diluizione del medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività relative all'impiego di questo medicinale.
- Il personale che usa il medicinale durante la diluizione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura.