

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topotecan Mylan 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni ml di soluzione contiene 0,1265 (0,0055 millimoli) di sodio.

Questo medicinale contiene meno di 1 millimole di sodio (23 mg) per ml di soluzione, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, di colore giallo chiaro.

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 per i quali non è considerato appropriato un ulteriore trattamento con il regime terapeutico di prima linea (vedere paragrafo 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Carcinoma dell'ovaio e carcinoma polmonare a piccole cellule

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m² di superficie corporea/die, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per 5 giorni consecutivi, con un intervallo di 3 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 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) per 7 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 $25 \times 10^9/l$. Nelle sperimentazioni cliniche il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m², sarebbe stata necessaria una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Carcinoma della cervice uterina

Dose iniziale

La dose raccomandata di topotecan è di 0,75 mg/m²/die somministrata come infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti nei giorni 1, 2 e 3. Il cisplatino viene somministrato come infusione endovenosa nel giorno 1 alla dose di 50 mg/m²/die e dopo la somministrazione della dose di topotecan. Questo schema di trattamento è ripetuto ogni 21 giorni per 6 cicli o fino alla progressione della malattia.

Dosi successive

Topotecan non deve essere somministrato ulteriormente se il valore della conta dei neutrofili non sia superiore o uguale a $1,5 \times 10^9/l$, la conta delle piastrine non sia superiore o uguale a $100 \times 10^9/l$ e il valore di emoglobina non sia superiore o uguale a 9 g/dl (dopo trasfusione, se 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 $0,5 \times 10^9/l$) per 7 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 x 10⁹/l.

Compromissione renale

Monoterapia (carcinoma dell'ovaio e 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 compromissione renale di grado moderato. Nei pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio o carcinoma polmonare a piccole cellule con clearance della creatinina compresa tra 20 e 39 ml/min la dose in monoterapia raccomandata è di 0,75 mg/m²/die per 5 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.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso mediante infusione. Solo per uso singolo.

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).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Topotecan Mylan è controindicato nei pazienti che

1– Abbiano una ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

– Stiano allattando (vedere paragrafo 4.6)

– Presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofili < 1,5 x 10⁹/l e/o da una conta delle piastrine < 100 x 10⁹/l.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, 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 e topotecan in associazione con cisplatino sono comunemente associati a trombocitopenia clinicamente rilevante. Ciò deve essere tenuto presente, 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 compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o con grave compromissione della funzionalità epatica (bilirubina sierica \geq 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L’uso di topotecan non è consigliato in questi gruppi di pazienti.

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

Questo medicinale contiene meno di 1 millimole di sodio (23 mg) per ml di soluzione, per cui è essenzialmente “privo di sodio”.

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 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/m²/die per 5 giorni consecutivi) e cisplatino (60 mg/m²/die al giorno 1) sono stati somministrati a 13 pazienti affetti da carcinoma dell'ovaio, è stato notato un lieve incremento della AUC (12 %, n=9) e della Cmax (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 sia trattato con topotecan.

Donne che potenzialmente possono avere una gravidanza

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

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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), comprese segnalazioni isolate, e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia febbrile, neutropenia (vedere Patologie gastrointestinali), trombocitopenia, anemia, leucopenia.

Comune: pancitopenia

Non nota: emorragie gravi (associate 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* e mucosite.

* 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.

<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> Molto comune: anoressia (che può essere grave).
<u>Infezioni ed infestazioni</u> Molto comune: infezioni Comune: sepsi (casi fatali a seguito di sepsi sono stati riportati in pazienti trattati con topotecan – vedere paragrafo 4.4)
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> Molto comune: piressia, astenia, affaticamento. Comune: malessere. Molto raro: stravasamento ematico*. *Stravasamento ematico è stato riportato molto raramente. Le reazioni sono state lievi e non hanno in genere richiesto una terapia specifica.
<u>Disturbi del sistema immunitario</u> Comune: reazioni di ipersensibilità compresa eruzione cutanea Raro: reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria.
<u>Patologie epatobiliari</u> Comune: iperbilirubinemia.

L'incidenza degli eventi avversi sopra citati può essere potenzialmente più elevata nei pazienti che hanno uno scarso "performance status" (vedere paragrafo 4.4).

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ematologici

Neutropenia: grave (conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$), è stata osservata durante il primo ciclo nel 55 % dei pazienti e con durata ≥ 7 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 9 giorni e la durata mediana di 7 giorni. Una grave neutropenia è durata, globalmente, più di 7 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 $25 \times 10^9/l$) 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 della trombocitopenia grave è stato il 15° giorno e la durata mediana è risultata di 5 giorni. La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 4 % dei cicli. Segnalazioni di sequele significative associate alla trombocitopenia, compresi casi fatali dovuti a sanguinamento tumorale, non sono state frequenti.

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

Non ematologici

Gli effetti non ematologici riportati frequentemente sono stati quelli gastrointestinali come nausea (52 %), vomito (32 %), diarrea (18 %), stipsi (9 %) e mucosite (14 %). L'incidenza di nausea, 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 eruzione cutanea, orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche. Negli studi clinici, eruzione cutanea è stata segnalata 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 di segnalazione nazionale all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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

Non 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: 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 clinica e sicurezza

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 all'importante tossicità ematologica (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 il quinto ed il sesto ciclo e 3 successivamente. Per i 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

Uno studio di fase III 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 topotecan 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 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/m² d. 1 q21 d.	Cisplatino 50 mg/m² d. 1 + Topotecan 0.75 mg/m² dx3 q21
Sopravvivenza (mesi)	(n= 146)	(n = 147)
Mediana (95 % 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.

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

Assorbimento

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 (d.s. 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato.

Distribuzione

Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, circa 132 l (d.s. 57), e un'emivita relativamente breve di 2-3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione. L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. L'accumulo di topotecan a seguito di dosi giornaliere ripetute è assente o è limitato e non sono evidenti modifiche nella farmacocinetica dopo dosi multiple. Studi pre-clinici indicano che il legame di topotecan con le proteine del plasma è basso (35 %) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma abbastanza omogenea.

Eliminazione

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.

Biotrasformazione

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-desmetilato. *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/m² in confronto a 21,3 l/h/m² [n=9]) (vedere paragrafo 4.5).

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 compromissione 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 compromissione 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

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 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico per l'aggiustamento del pH

Sodio idrossido per l'aggiustamento del pH

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale deve essere miscelato solo con i medicinali menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini

3 anni.

Validità dopo apertura del contenitore

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 2-8° C o a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che il metodo utilizzato nell'apertura del contenitore escluda il rischio di contaminazione microbiologica. Se non immediatamente utilizzato, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Validità dopo allestimento della soluzione per infusione pronta all'uso

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 96 ore a 2-8° C e per 48 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non immediatamente utilizzato, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero generalmente superare le 24 ore a 2-8° C, a meno che la diluizione venga effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8° C).

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Topotecan Mylan 1 mg/1 ml è fornito in flaconcini di vetro di tipo I, incolori, 2R (da 2 ml), con tappo in gomma bromobutililica rivestito da un film fluoropolimerico e sigillo di alluminio flip-off. Topotecan Mylan 1 mg/1 ml è disponibile in confezioni da 1, 5 e 10 flaconcini.

Topotecan Mylan 2 mg/2 ml è fornito in flaconcini di vetro di tipo I, incolori, 6R-short (da 6 ml), con tappo in gomma bromobutililica rivestito da un film fluoropolimerico e sigillo di alluminio flip-off. Topotecan Mylan 2 mg/2 ml è disponibile in confezioni da 1, 5 e 10 flaconcini.

Topotecan Mylan 4 mg/4 ml è fornito in flaconcini di vetro di tipo I, incolori, 6R (da 6 ml), con tappo in gomma bromobutililica rivestito da un film fluoropolimerico e sigillo di alluminio flip-off. Topotecan Mylan 4 mg/4 ml è disponibile in confezioni da 1, 5 e 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

- 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, devono essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040720017/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino Vetro 1mg/1ml
040720029/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 5 Flaconcini Vetro 1mg/1ml
040720031/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini Vetro 1mg/1ml
040720043/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino Vetro 2mg/2ml

040720056/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 5 Flaoncini Vetro 2mg/2ml
040720068/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaoncini Vetro 2mg/2ml
040720070/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino Vetro 4mg/4ml
040720082/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 5 Flaoncini Vetro 4mg/4ml
040720094/M - "1 Mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaoncini Vetro 4mg/4ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO