

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Capsule rigide di HYCAMTIN da 0,25 mg

Capsule rigide di HYCAMTIN da 1 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule rigide di HYCAMTIN da 0,25 mg

Ogni capsula contiene 0,25 mg di topotecan (come cloridrato). Capsule rigide di HYCAMTIN da 1 mg

Ogni capsula contiene 1 mg di topotecan (come cloridrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule rigide di HYCAMTIN da 0,25 mg

Le capsule sono opache, bianche fino a bianco-giallastro e sono stampigliate con "HYCAMTIN" e "0,25 mg". Capsule rigide di HYCAMTIN da 1 mg

Le capsule sono opache, rosa e sono stampigliate con "HYCAMTIN" e "1 mg".

4. PARTICOLARI CLINICI

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le capsule di HYCAMTIN sono indicate come monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivato (SCLC) per i quali il ritrattamento con il regime di prima linea non è considerato appropriato (vedere sezione 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le capsule di HYCAMTIN devono essere prescritte e la terapia deve essere supervisionata solo da un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici.

Posologia

Prima di somministrare il primo ciclo di topotecan, i pazienti devono avere un conteggio basale dei neutrofili di $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un conteggio piastrinico di $\geq 100 \times 10^9/l$ e un livello di emoglobina di ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione se necessaria).

Dose iniziale

La dose raccomandata delle capsule di HYCAMTIN è di 2,3 mg/m² di superficie corporea al giorno somministrata per cinque giorni consecutivi con un intervallo di tre settimane tra l'inizio di ogni ciclo. Se ben tollerato, il trattamento può continuare fino alla progressione della malattia (vedere sezioni 4.8 e 5.1).

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

Le capsule di Hycamtin possono essere assunte con o senza cibo (vedere sezione 5.2).

Dosi successive

Il topotecan non deve essere ri somministrato a meno che il conteggio dei neutrofili sia $\geq 1 \times 10^9/l$, il

conteggio delle piastrine sia $\geq 100 \times 10^9/l$ e il livello di emoglobina sia ≥ 9 g/dl (dopo trasfusione se necessaria).

La pratica oncologica standard per la gestione della neutropenia è di somministrare il topotecan con altri prodotti medicinali (ad es. G-CSF) o di ridurre la dose per mantenere i conteggi dei neutrofili.

Se viene scelta la riduzione della dose per i pazienti che presentano neutropenia severa (conteggio dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$) per sette giorni o più o neutropenia severa associata a febbre o infezione, o che hanno avuto un trattamento ritardato a causa della neutropenia, la dose dovrebbe essere ridotta di 0,4 mg/m²/giorno a 1,9 mg/m²/giorno (o successivamente fino a 1,5 mg/m²/giorno se necessario).

Le dosi dovrebbero essere ridotte in modo simile se il conteggio delle piastrine scende al di sotto di $25 \times 10^9/l$. Negli studi clinici, il topotecan è stato interrotto se la dose doveva essere ridotta al di sotto di 1,5 mg/m²/giorno.

Per i pazienti che presentano diarrea di grado 3 o 4, la dose dovrebbe essere ridotta di 0,4 mg/m²/giorno per i cicli successivi (vedere sezione 4.4). I pazienti con diarrea di grado 2 potrebbero dover seguire le stesse linee guida per la modifica della dose.

È importante gestire attivamente la diarrea con agenti antidiarroici. I casi gravi di diarrea possono richiedere l'amministrazione di elettroliti e fluidi per via orale o endovenosa e l'interruzione della terapia con topotecan (vedere sezioni 4.4 e 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

La dose raccomandata di monoterapia con topotecan orale nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule con clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 ml/min è di 1,9 mg/m²/giorno per cinque giorni consecutivi. Se ben tollerato, la dose può essere aumentata a 2,3 mg/m²/giorno nei cicli successivi (vedere sezione 5.2).

I dati limitati nei pazienti coreani con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min suggeriscono che potrebbe essere necessaria una ulteriore riduzione della dose (vedere sezione 5.2).

Non ci sono dati sufficienti per fare una raccomandazione per i pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica delle capsule di HYCAMTIN non è stata studiata specificamente nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non ci sono dati sufficienti disponibili con le capsule di HYCAMTIN per fare una raccomandazione sulla dose per questo gruppo di pazienti (vedere sezione 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Anziani

Non sono state osservate differenze complessive nell'efficacia tra i pazienti di età superiore a 65 anni e i pazienti adulti più giovani. Tuttavia, nei due studi in cui sono stati somministrati topotecan orale e endovenoso, i pazienti di età superiore a 65 anni che hanno ricevuto topotecan orale hanno sperimentato un aumento della diarrea correlata al farmaco rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni (vedere sezione 4.4 e 4.8).

4.3 Controindicazioni

- Grave ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Allattamento al seno (vedere sezione 4.6).

- Grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, come evidenziato da neutrofili basali $<1,5 \times 10^9/l$ e/o un conteggio piastrinico $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

La tossicità ematologica è dose-dipendente e il conteggio completo del sangue, comprese le piastrine, dovrebbe essere determinato regolarmente (vedere sezione 4.2).

Come con altri medicinali citotossici, il topotecan può causare grave mielosoppressione. La mielosoppressione che porta a setticemia e decessi per setticemia è stata segnalata nei pazienti trattati con topotecan (vedere sezione 4.8).

La neutropenia indotta da topotecan può causare colite neutropenica. Decessi per colite neutropenica sono stati segnalati negli studi clinici con topotecan. Nei pazienti che presentano febbre, neutropenia e un quadro compatibile di dolore addominale, è necessario considerare la possibilità di colite neutropenica.

Il topotecan è stato associato a segnalazioni di malattia polmonare interstiziale (ILD), alcune delle quali fatali (vedere sezione 4.8). I fattori di rischio sottostanti includono la storia di ILD, fibrosi polmonare, cancro ai polmoni, esposizione toracica a radiazioni e l'uso di sostanze pneumotossiche e/o fattori stimolanti della colonia.

I pazienti devono essere monitorati per sintomi polmonari indicativi di ILD (ad es. tosse, febbre, dispnea e/o ipossia), e il topotecan deve essere interrotto se viene confermata una nuova diagnosi di ILD.

La monoterapia con topotecan e il topotecan in combinazione con cisplatino sono comunemente associati a trombocitopenia clinicamente rilevante. Questo deve essere preso in considerazione quando si prescrive HYCAMTIN, ad es. se si considerano pazienti ad aumentato rischio di sanguinamenti tumorali per la terapia.

Come ci si potrebbe aspettare, i pazienti con stato di salute generale scarsa (PS >1) hanno un tasso di risposta inferiore e un aumento dell'incidenza di complicazioni come febbre, infezione e setticemia (vedere sezione 4.8). Una valutazione accurata dello stato di salute generale al momento della terapia è importante, per garantire che i pazienti non siano peggiorati fino a PS 3.

Il topotecan viene eliminato parzialmente tramite escrezione renale e un'insufficienza renale potrebbe comportare un aumento dell'esposizione al topotecan. Le raccomandazioni posologiche per i pazienti che ricevono topotecan orale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min non sono state stabilite. L'uso di topotecan in questi pazienti non è raccomandato (vedere sezione 4.2).

Un numero limitato di pazienti con compromissione epatica (bilirubina sierica tra 1,5 e 10 mg/dl) ha ricevuto topotecan per via endovenosa a 1,5 mg/m²/giorno per cinque giorni ogni tre settimane. È stata osservata una riduzione della clearance del topotecan. Tuttavia, non ci sono dati sufficienti disponibili per fare una raccomandazione sulla dose per questo gruppo di pazienti. Non vi è sufficiente esperienza sull'uso di topotecan in pazienti con funzione epatica gravemente compromessa (bilirubina sierica ≥ 10 mg/dl). L'uso di topotecan in questi pazienti non è raccomandato (vedere sezione 4.2).

È stata segnalata diarrea, inclusa diarrea severa che richiede il ricovero ospedaliero, durante il trattamento con topotecan orale. La diarrea correlata a topotecan orale può verificarsi contemporaneamente alla neutropenia correlata al farmaco e alle sue conseguenze. È importante comunicare con i pazienti prima dell'amministrazione del farmaco riguardo questi effetti collaterali e gestire proattivamente tutti i segni e sintomi precoci e tardivi della diarrea. La diarrea indotta dal trattamento del cancro (CTID) è associata a una morbilità significativa e può essere potenzialmente letale. Se la diarrea si verifica durante il trattamento con topotecan orale, si consiglia ai medici di gestirla in modo aggressivo. Le linee guida cliniche che descrivono la gestione aggressiva del CTID includono raccomandazioni specifiche sulla comunicazione e consapevolezza del paziente, riconoscimento dei segni di avvertimento precoci, uso di antidiarroici e antibiotici, modifiche nell'assunzione di liquidi e dieta e necessità di ricovero ospedaliero (vedere sezioni 4.2 e 4.8).

Il topotecan per via endovenosa dovrebbe essere preso in considerazione nelle seguenti situazioni cliniche: vomito incontrollato, disturbi della deglutizione, diarrea incontrollata, condizioni cliniche e farmaci che possono alterare la motilità gastrointestinale e l'assorbimento del farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmacocinetica in vivo nell'uomo.

Il topotecan non inibisce gli enzimi P450 umani (vedere sezione 5.2). In uno studio di popolazione utilizzando la via endovenosa, la co-somministrazione di granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroidi non sembra avere un effetto significativo sulla farmacocinetica del topotecan totale (forma attiva e inattiva).

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

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

I pazienti devono essere attentamente monitorati per le reazioni avverse quando il topotecan orale viene somministrato con una sostanza nota per inibire ABCB1 o ABCG2 (vedere sezione 5.2).

Quando si combina il topotecan con altri agenti chemioterapici, può essere necessaria la riduzione delle dosi di ciascun medicinale per migliorare la tollerabilità. Tuttavia, quando si combina con agenti al platino, esiste un'interazione sequenziale dipendente dalla sequenza distintiva a seconda che l'agente al platino venga somministrato il giorno 1 o il giorno 5 della dosaggio del topotecan. Se il cisplatino o il carboplatino viene somministrato il giorno 1 del dosaggio del topotecan, deve essere somministrata una dose inferiore di ciascun agente per migliorare la tollerabilità rispetto alla dose di ciascun agente che può essere somministrata se l'agente al platino viene somministrato il giorno 5 del dosaggio del topotecan. Attualmente vi è solo un'esperienza limitata nella combinazione di topotecan orale con altri agenti chemioterapici.

La farmacocinetica del topotecan è generalmente inalterata quando è co-somministrata con ranitidina.

4.3 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione in maschi e femmine

Il topotecan ha dimostrato di causare letalità embrione-fetale e malformazioni negli studi preclinici (vedere sezione 5.3). Come con altri medicinali citotossici, il topotecan può causare danni fetali e pertanto le donne in età fertile devono essere consigliate di evitare gravidanze durante la terapia con topotecan.

Come per tutte le chemioterapie citotossiche, i pazienti in trattamento con topotecan devono essere avvisati che loro o il loro partner devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

Gravidanza

Se il topotecan viene utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante la terapia con topotecan, la paziente deve essere avvertita dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento al seno

Il topotecan è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere sezione 4.3). Sebbene non sia noto se il topotecan venga escreto nel latte materno umano, l'allattamento al seno deve essere interrotto all'inizio

della terapia.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile negli studi di tossicità riproduttiva nei ratti (vedere sezione 5.3). Tuttavia, come con altri medicinali citotossici, il topotecan è genotossico e non possono essere esclusi effetti sulla fertilità, inclusa quella maschile.

4.4 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine. Tuttavia, si consiglia cautela durante la guida o l'uso di macchine se persistono affaticamento e astenia.

4.5 Effetti indesiderati

Negli studi clinici che hanno coinvolto pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule recidivato, la tossicità limitante della dose della monoterapia con topotecan orale è stata ematologica. La tossicità era prevedibile e reversibile. Non vi erano segni di tossicità ematologica o non ematologica cumulativa.

Le frequenze associate agli eventi avversi ematologici e non ematologici sono presentate per gli eventi avversi considerati correlati/possibilmente correlati alla terapia con topotecan orale.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, per classe di sistema organico e frequenza assoluta (tutti gli eventi segnalati).

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non noto (non stimabile dai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Infezione
Comune	Sepsi ¹
Disturbi del sangue e del Sistema linfatico	
Molto comune	Neutropenia febbrile, neutropenia (vedi "Disturbi gastrointestinali"), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Comune	Pancitopenia
Non noto	Sanguinamento grave (associato a trombocitopenia)
Disturbi del Sistema immunitario	
Comune	Reazione di ipersensibilità inclusa rash
Raro	Reazione anafilattica, angioedema, orticaria
Metabolism and nutrition disorders	
Molto comune	Anoressia (che può essere grave)
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	
Raro	Malattia polmonare interstiziale (alcuni casi fatali sono stati segnalati)
Disturbi gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito e diarrea (che possono essere gravi), che possono portare a disidratazione (vedi sezioni 4.2 e 4.4)
Comune	Dolore addominale ² , stitichezza, mucosite, dispepsia
Non noto	Perforazione gastrointestinale
Disturbi epatobiliari	
Comune	Iperbilirubinemia
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Alopecia
Comune	Prurito

Disturbi generali e condizioni relative al sito di somministrazione	
Molto Comune	Fatica
Comune	Astenia, febbre, malessere
Non noto	Infiammazione delle mucose
¹ Sono stati segnalati casi fatali di sepsi nei pazienti trattati con topotecan (vedi sezione 4.4). ² La colite neutropenica, inclusa la colite neutropenica fatale, è stata segnalata come complicanza della neutropenia indotta da topotecan (vedi sezione 4.4).	

Gli eventi avversi elencati sopra hanno il potenziale di verificarsi con una frequenza maggiore nei pazienti con uno stato di salute compromesso (vedi sezione 4.4).

I dati di sicurezza sono presentati sulla base di un insieme integrato di dati di 682 pazienti con carcinoma polmonare recidivante trattati con 2.536 cicli di monoterapia con topotecan orale (275 pazienti con SCLC recidivante e 407 con non-SCLC recidivante).

Ematologici

- Neutropenia: Neutropenia grave (Grado 4 - conta neutrofila $<0,5 \times 10^9/l$) è occorsa nel 32% dei pazienti e nel 13% dei cicli. Il tempo mediano di insorgenza della neutropenia grave è stato il giorno 12 con una durata mediana di 7 giorni.
- Trombocitopenia: Trombocitopenia grave (Grado 4 - piastrine $<10 \times 10^9/l$) è stata osservata nel 6% dei pazienti e nel 2% dei cicli. Il tempo mediano di insorgenza della trombocitopenia grave è stato il giorno 15 con una durata mediana di 2,5 giorni.
- Anemia: Anemia moderata-grave (Grado 3 e 4 - Hb $\leq 8,0$ g/dl) è stata riportata nel 25% dei pazienti e nel 12% dei cicli.

Non ematologici

- Gli effetti non ematologici più frequentemente segnalati sono stati nausea (37%), diarrea (29%), affaticamento (26%), vomito (24%), alopecia (21%) e anoressia (18%).

Sovradosaggio

- Sovradosaggi sono stati segnalati con capsule di topotecan (fino a 5 volte la dose raccomandata) e topotecan per via endovenosa (fino a 10 volte la dose raccomandata).

Proprietà farmacologiche

- Meccanismo d'azione: L'attività antitumorale del topotecan coinvolge l'inibizione della topoisomerasi-I, un enzima cruciale nella replicazione del DNA.

Efficacia clinica

- Nel carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) recidivante, il trattamento con topotecan orale più cure di supporto ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva rispetto alle cure di supporto da sole.

Questo riassunto fornisce una panoramica dei dati di sicurezza, degli effetti avversi e delle proprietà farmacologiche del topotecan secondo le informazioni fornite.

Tabella 1 Riassunto della sopravvivenza, del tasso di risposta e del tempo alla progressione nei pazienti con SCLC trattati con topotecan per via orale o endovenosa

	Studio 065		Studio 396	
	Topotecan orale	Topotecan Endovena	Topotecan orale	Topotecan Endovena
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana di 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)
Rapporto di rischio (95% IC)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Velocità di risposta (%) (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 nella velocità 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)
Rapporto di rischio (95% IC)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = numero totale di pazienti trattati

IC= Intervallo di confidenza

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del topotecan orale nei pazienti pediatrici non sono state stabilite.

1.1 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La farmacocinetica del topotecan dopo somministrazione orale è stata valutata in pazienti oncologici a dosi di 1,2-3,1 mg/m²/giorno e 4 mg/m²/giorno somministrati per 5 giorni. La biodisponibilità del topotecan orale (totale e lattone) negli esseri umani è approssimativamente del 40%. Le concentrazioni plasmatiche di topotecan totale (forme lattone e carbossilato) e topotecan lattone (moiety attivo) raggiungono il picco a circa 2,0 ore e 1,5 ore, rispettivamente, e diminuiscono bi-esponenzialmente con una emivita terminale media di circa 3,0-6,0 ore. L'esposizione totale (AUC) aumenta approssimativamente in proporzione alla dose. Non vi è accumulo di topotecan con dosaggio giornaliero ripetuto e non vi sono evidenze di modifiche nella farmacocinetica dopo dosi multiple. Studi preclinici indicano che il legame alle proteine plasmatiche del topotecan è basso (35%) e la distribuzione tra cellule del sangue e plasma è piuttosto omogenea.

Biotrasformazione

Una via principale di eliminazione del topotecan è per idrolisi del lattone per formare il carbossilato a lattone aperto. Oltre all'idrolisi, il topotecan è eliminato principalmente renalmente, con una componente minore metabolizzata al metabolita N-desmetilato (SB-209780) identificato nel plasma, nelle urine e nelle feci.

Eliminazione

Il recupero complessivo di materiale correlato al topotecan dopo cinque dosi giornaliere è stato del 49-

72% (media 57%) della dose orale somministrata. Circa il 20% è stato escreto come topotecan totale e il 2% come N-desmetil topotecan nelle urine. L'eliminazione fecale di topotecan totale ha rappresentato il 33%, mentre l'eliminazione fecale di N-desmetil topotecan è stata dell'1,5%. Complessivamente, il metabolita N-desmetilato ha contribuito in media meno del 6% (intervallo 4-8%) del materiale totale correlato al topotecan escreto nelle urine e nelle feci. Sono stati identificati O-glucuronidi sia del topotecan che del N-desmetil topotecan nelle urine. Il rapporto AUC plasmatico metabolita:genitore medio è stato inferiore al 10% sia per il topotecan totale che per il topotecan lattone.

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

In seguito alla co-somministrazione dell'inibitore ABCB1 (P-gp) e ABCG2 (BCRP), elacridar (GF120918) a dosi da 100 a 1000 mg con topotecan orale, l'AUC_{0-∞} del topotecan lattone e del topotecan totale è aumentata approssimativamente del 2,5 volte (vedere sezione 4.5 per indicazioni).

L'amministrazione di ciclosporina A orale (15 mg/kg), un inibitore dei trasportatori ABCB1 (P-gp) e ABCC1 (MRP-1) oltre che dell'enzima metabolizzante CYP3A4, entro 4 ore dalla somministrazione di topotecan orale ha aumentato l'AUC_{0-24h} normalizzata per dose di topotecan lattone e topotecan totale rispettivamente del 2,0 e 2,5 volte (vedere sezione 4.5).

L'estensione dell'esposizione è stata simile dopo un pasto ricco di grassi e a digiuno, mentre il t_{max} è stato ritardato da 1,5 a 3 ore (topotecan lattone) e da 3 a 4 ore (topotecan totale).

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica

La farmacocinetica del topotecan orale non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica (vedere sezione 4.2 e 4.4).

Insufficienza renale

I risultati di un'analisi trasversale suggeriscono che l'esposizione al topotecan lattone, il principio attivo dopo somministrazione di topotecan, aumenta con la diminuzione della funzione renale. I valori geometrici medi dell'AUC(0-∞) normalizzato per dose di topotecan lattone sono stati di 9,4, 11,1 e 12,0 ng*h/ml nei soggetti con clearance della creatinina superiore a 80 ml/min, da 50 a 80 ml/min e da 30 a 49 ml/min, rispettivamente. In questa analisi, la clearance della creatinina è stata calcolata utilizzando il metodo di Cockcroft-Gault. Risultati simili sono stati ottenuti se il tasso di filtrazione glomerulare (ml/min) è stato stimato utilizzando la formula MDRD corretta per il peso corporeo. I pazienti con clearance della creatinina >60 ml/min sono stati inclusi negli studi di efficacia/sicurezza del topotecan. Pertanto, l'uso della dose iniziale normale nei pazienti con una lieve diminuzione della funzione renale è considerato consolidato (vedere sezione 4.2).

I pazienti coreani con insufficienza renale hanno generalmente avuto una maggiore esposizione rispetto ai pazienti non asiatici con lo stesso grado di insufficienza renale. Il significato clinico di questa scoperta non è chiaro. I valori geometrici medi dell'AUC(0-∞) normalizzato per dose di topotecan lattone per i pazienti coreani sono stati di 7,9, 12,9 e 19,7 ng*h/ml nei soggetti con clearance della creatinina superiore a 80 ml/min, da 50 a 80 ml/min e da 30 a 49 ml/min, rispettivamente (vedere sezione 4.2 e 4.4). Non ci sono dati provenienti da pazienti asiatici con insufficienza renale diversi dai coreani.

Sesso

Un'analisi trasversale condotta su 217 pazienti con tumori solidi avanzati ha indicato che il sesso non ha influenzato in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica delle capsule di Hycamtin.

5.3 Dati sulla sicurezza preclinica

A causa del suo meccanismo d'azione, il topotecan è genotossico per le cellule mammaliane (cellule di linfoma di topo e linfociti umani) in vitro e per le cellule del midollo osseo di topo in vivo. Il topotecan ha anche mostrato di causare letalità embrione-fetale quando somministrato a ratti e conigli.

Negli studi di tossicità riproduttiva con il topotecan nei ratti non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile; tuttavia, nelle femmine è stata osservata una sovra-ovulazione e un leggero aumento della perdita pre-impianto.

Il potenziale cancerogeno del topotecan non è stato studiato.

1. DETTAGLI FARMACEUTICI

1.1 Eccipienti

Capsule da 0.25 mg di HYCAMTIN

Contenuto della capsula:

- Olio vegetale idrogenato
- Monostearato di glicerile

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Biossido di titanio (E171)

Banda di sigillatura:

- Gelatina

Inchiostro nero:

- Ossido di ferro nero (E172)
- Gommalacca
- Etanolo anidro (vedi foglietto illustrativo per ulteriori informazioni)
- Propilenglicole
- Alcol isopropilico
- Butanolo
- Soluzione concentrata di ammoniaca
- Idrossido di potassio

Capsule da 1 mg di HYCAMTIN

Contenuto della capsula:

- Olio vegetale idrogenato
- Monostearato di glicerile

Guscio della capsula:

- Gelatina
- Biossido di titanio (E171)
- Ossido di ferro rosso (E172)

Banda di sigillatura:

- Gelatina

Inchiostro nero:

- Ossido di ferro nero (E172)
- Gommalacca
- Etanolo anidro (vedi foglietto illustrativo per ulteriori informazioni)
- Propilenglicole
- Alcol isopropilico
- Butanolo
- Soluzione concentrata di ammoniaca
- Idrossido di potassio

1.2 Incompatibilità

Non applicabile.

1.3 Durata di conservazione

3 anni.

1.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Mantenere la blister nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

1.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in cloruro di polivinile bianco / polichlorotrifluoroetilene sigillato con alluminio / Polietilentereftalato (PET) / pellicola di carta. I blister sono sigillati con una funzione di apertura a prova di bambino a scatto e spinta.

Ogni blister contiene 10 capsule.

1.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e altre manipolazioni

Le capsule di HYCAMTIN non devono essere aperte o schiacciate.
Eventuali prodotti medicinali non utilizzati o rifiuti devono essere smaltiti secondo i requisiti locali.

2. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Lubiana, Slovenia

3. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capsule da 0.25 mg di HYCAMTIN
EU/1/96/027/006

Capsule da 1 mg di HYCAMTIN
EU/1/96/027/007

4. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RENOVAZIONE DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 novembre 1996
Data dell'ultima rinnovazione: 20 novembre 2006

5. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

